ВЕСТНИК №4 • 2015 • Том 131 Издается с 1884 г. ОФТАЛЬМОЛОГИИ

	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
НОВЫЙ ПРИНЦИП МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО И НА ОСНОВЕ КОНФОКАЛЬНОЙ БИОМИКРОСКО	ССЛЕДОВАНИЯ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН РОГОВИЦЫ ПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ
	РЕТИНОТОМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА И СЕТЧАТКИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЛАУКОМЫ ПСЕВДОНОРМАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ИШЕМИЧЕСКИХ ОПТИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЙ
НАРУШЕНИЕ СТРУКТУРЫ СТЕКЛОВИДНОГО Т	ЛА ПРИ ДИСЛОКАЦИИ ХРУСТАЛИКА
	ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДАХ ГЛАЗА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ И ИЗМЕНЕНИИ ОФТАЛЬМОТОНУСА ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ
АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЗОНЫ І ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ АНГИОГРАФИИ И ОПТИЧ	ЛАЗНОГО ДНА ПРИ МИОПИИ ПО ДАННЫМ ЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ
	СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВАРИАНТОВ ТЕРАПИИ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ РОГОВИЦЫ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО АДЕНОВИРУСНОГО КЕРАТОКОНЪЮНКТИВИТА
РОЛЬ ИНФЕКЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОЗРАСТН	Й МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ
	ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ СЕТЧАТКИ ПРИ ВЛАЖНОЙ ФОРМЕ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ РАНИБИЗУМАБА
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ БА ПРИ СТЕНОЗАХ ВЕРТИКАЛЬНОГО ОТДЕЛА СЛ ЛОКАЛИЗАЦИИ	
	ХИМИЧЕСКИЙ МИКРОАНАЛИЗ МИНЕРАЛЬНЫХ ДЕПОЗИТОВ НА ПОВЕРХНОСТИ ЭКСПЛАНТИРОВАННЫХ ИНТРАОКУЛЯРНЫХ ЛИНЗ ИЗ ГИДРОФИЛЬНОГО АКРИЛА



doi: 10.17116/oftalma2015131488-93

Кросслинкинг роговичного коллагена в лечении кератоконуса

В.В. ЗОТОВ, Н.П. ПАШТАЕВ, Н.А. ПОЗДЕЕВА

Чебоксарский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, просп. Тракторостроителей, 10, Чебоксары, Российская Федерация, 428028

За последние десять лет кросслинкинг роговичного коллагена (КРК) стал привычной методикой лечения прогрессирующего кератоконуса. На основе лабораторных исследований было показано, что КРК увеличивает диаметр коллагеновых волокон, а также количество внутри- и межфибриллярных поперечных связей в роговичном коллагене, что повышает биомеханическую прочность облученной роговицы. Серия проведенных клинических и рандомизированных контролируемых исследований подтверждает эти данные, демонстрируя, что КРК замедляет и, возможно, останавливает прогрессирование кератоконуса. После КРК у большинства пациентов происходит уменьшение кератометрических показателей роговицы, сферического эквивалента и аберраций высших порядков на фоне повышения остроты зрения. В то время как опубликованные результаты исследований показывают, что КРК эффективен в лечении прогрессирующего кератоконуса, долгосрочные последствия этого метода пока неизвестны. В данном обзоре представлены этапы развития КРК, приведены результаты основных экспериментальных и клинических исследований, опубликованных в научной литературе. Отмечены перспективы применения новых вариантов КРК без деэпителизации роговицы.

Ключевые слова: кросслинкинг роговичного коллагена, кератоконус.

Corneal collagen cross-linking for keratoconus

V.V. ZOTOV, N.P. PASHTAEV, N.A. POZDEEVA

Cheboksary Branch of the Academician S.N. Fyodorov IRTC «Eye Microsurgery», Ministry of Health of the Russian Federation, 10 Traktorostroiteley prospect, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation, 428028

Over the last decade, corneal collagen cross-linking (CXL) has become a conventional treatment method for progressive keratoconus. Laboratory studies have shown that CXL increases the diameter of collagen fibers and also the number of intra- and interfibrillar cross-links, thus, increasing biomechanical strength of the irradiated cornea. As confirmed by a series of clinical and randomized controlled trials, CXL is able to slow down and, perhaps, to stop the progression of keratoconus. In most post-CXL patients visual acuity improves, while keratometric readings, spherical equivalent, and higher order aberrations reduce. Although published results prove CXL effective in the treatment of progressive keratoconus, its late consequences are yet unknown. This article reviews the stages of CXL development and results of published experimental and clinical studies. Prospects for CXL modifications that do not require epithelial debridement are discussed.

Keywords: corneal collagen cross-linking, keratoconus.

Кератоконус — дегенеративное невоспалительное заболевание роговицы, характеризующееся прогрессирующим асимметричным ее истончением с выпячиванием центральных отделов, формированием миопической рефракции и нерегулярного астигматизма и заканчивающееся помутнением оптической зоны роговицы [1].

Этиология кератоконуса до сих пор окончательно не ясна. Предложены эндокринная, наследственная, обменная, иммунологическая, аллергическая и даже вирусная теории происхождения кератоконуса. При этом большинство исследователей склоняются к многофакторной теории, учитывающей все вышеперечисленное. Наиболее распространенным является мнение, что кератоконус — это спорадическое заболевание, при котором пациенты, имеющие его генетическую причину с аутосомно-доминантным или рецессивным типом передачи, составляют меньшинство [2].

К морфологическим признакам кератоконуса относятся: кольцо Флейшера, являющееся результатом накопления частиц ферритина в межклеточном веществе и цитоплазме эпителиальных клеток; разрывы в боуменовой мембране; истончение стромы с изменением морфологии кератоцитов, а также полиморфизм эндотелиальных клеток [3—5]. В проведенных гистологических и биохимических исследованиях кератоконусные роговицы характеризуются повышенным уровнем протеаз и других катаболических ферментов, снижением уровня тканевых ингибиторов металлопротеиназ, увеличением коллагенолитической активности, апоптозом кератоцитов, а также изменениями в ориентации и распределении коллагена [6, 7].

Для лечения кератоконуса был разработан ряд хирургических и нехирургических методов. Одним из методов так называемого «первого ряда» являются жесткие газопроницаемые контактные линзы (ЖГКЛ) [8]. Однако имеются сложности в посадке таких линз в связи с неправильной формой роговицы, а по мере прогрессирования кератоконуса процедура становится все более сложной и менее успешной. Непереносимость контактных линз (КЛ) у некоторых пациентов в связи с образованием субэпителиальных рубцов на вершине конуса может перейти в развитие эрозии и повышение дискомфорта [9]. В настоящее время наряду с ЖГКЛ используют и специальные «мягкие» гидрофильные линзы большой толщины, а также гибридные линзы с твердым центром и мягкой каймой [10].

По мнению N. Koreman [12] и Н. Mark [11], ношение ЖГКЛ способствует прогрессированию кератоконуса, хо-

Для корреспонденции:

Зотов Вадим Валерьевич — врач-офтальмолог e-mail: vadim_zot@mail.ru

тя некоторые авторы (S. Gaida и соавт., 2005), напротив, считают, что использование КЛ приостанавливает развитие кератоконуса.

В настоящее время разработаны другие перспективные методы лечения. На начальной стадии кератоконуса применяется эксимерлазерная хирургия: фоторефракционная кератэктомия (ФРК) с фототерапевтической кератэктомией (ФТК), что позволяет, с одной стороны, уменьшить аметропию и получить высокую остроту зрения, а с другой остановить прогрессирование заболевания за счет образования фотоиндуцированной фиброцеллюлярной мембраны [13]. Также на начальных стадиях в дополнение к ФТК и ФРК применяют лазерную термокератопластику для создания «кольца жесткости» и улучшения зрительных функций [14]. В современной офтальмологии широкое распространение получил метод имплантации интрастромальных сегментов, который позволяет изменить форму центральной оптической зоны роговицы [15, 16]. A. Daxer и соавт. [17] предложили метод имплантации кольца из полиметилметакрилата MvoRing в стромальный карман, формируемый микрокератомом PocketMaker. Кольца растягивают и натягивают центральную зону роговицы, приводя ее от конической к более правильной и более близкой к сферической форме. Существуют модификации данной методики с применением фемтолазера, а также ее сочетание с кросслинкингом роговичного коллагена (КРК) [18, 19].

В далеко зашедших стадиях кератоконуса основным методом лечения является сквозная пересадка роговицы (СКП), но эта операция может сопровождаться рядом осложнений, таких как травма хрусталика и радужки, повреждение эндотелия, отторжение и помутнение трансплантата, послеоперационный астигматизм [20, 21]. Однако разработанная фемтосекундная сквозная кератопластика при кератоконусе призвана нивелировать осложнения данного вида операции [22]. В последнее время все большее распространение получает глубокая передняя послойная кератопластика (DALK), подразумевающая пересадку только роговичной стромы до десцеметовой мембраны, дополненная не так давно модификацией с использованием фемтосекундного лазера [23, 24]. Основное преимущество этого метода в том, что, сохраняя эндотелий роговицы реципиента, он позволяет снизить риск воспалительных процессов и отторжения трансплантата. К недостаткам данной технологии относятся иррегулярность стромального ложа, помутнение интерфейса, развитие неправильного астигматизма.

Все вышеперечисленные методики не так давно были дополнены КРК. В отличие от всех предыдущих методов лечения кератоконуса, КРК — единственный патогенетически обоснованный метод, направленный на остановку прогрессирования заболевания.

Принцип кросслинкинга

Концепция так называемого «перекрестного сшивания», или кросслинкинга, достаточно давно используется в промышленности. Формирование ковалентных связей между длинными молекулами полимера для повышения прочности материалов используется при производстве пластмасс для биопротезов сердечных клапанов. Т. Seiler, G. Wollensak и E. Spoerl [25, 26] были первыми, кто предложил использование кросслинкинга для укрепления роговицы. Были предложены различные методы с использо-

ванием как фотосенсибилизатора, так и химических реагентов. В настоящее время метод предполагает использование рибофлавина (витамин В2), который облучается ультрафиолетовым (УФ) светом длиной волны 370 нм при мощности 3 мВт/см² (5,4 Дж/см²). Рибофлавин является гидрофильным соединением с мол. массой 376,37 г/моль, обладающим тремя пиками абсорбции для УФ-излучения на длинах волн 270, 366 и 445 нм. Таким образом, при КРК рибофлавин играет роль фотосенсибилизатора, а также поглощает УФ-излучение для предотвращения поражения внутриглазных структур. В процессе КРК образуются свободные радикалы, в том числе синглетный кислород, которые катализируют реакцию, приводящую к образованию ковалентных связей между молекулами коллагена, однако точный механизм полностью не изучен [27].

Эффекты кросслинкинга на роговицу

После процедуры кросслинкинга был выявлен и описан апоптоз кератоцитов на глубину 300 мкм, причем эффект был пропорционален дозе облучения [28]. Уменьшение плотности кератоцитов было подтверждено конфокальной микроскопией, которая является полезным методом для качественного анализа роговицы после KPK in vivo. Исследования, проведенные с использованием конфокальной микроскопии после КРК, показали отек стромы, потерю субэпителиальных нервных сплетений и увеличение рефлективности в средней строме [29-31]. Через 3-12 мес после лечения происходит репопуляция кератоцитов одновременно с регенерацией нервных сплетений и ламеллярной компактизацией [29, 31—33]. Был сделан вывод, что репопуляция кератоцитов и увеличение рефлективности внеклеточного матрикса являются причиной послеоперационного субэпителиального хэйза, который выявляется при осмотре за щелевой лампой [34].

Результаты электрофоретических исследований G. Wollensak и соавт. [35] продемонстрировали увеличение диаметра коллагеновых волокон после KPK. Рост их толщины в передней строме составил 12,2%, в задней -4,6%.

G. Wollensak, E. Spoerl и Т. Seiler в своих работах [36, 37] сообщают о росте устойчивости коллагена к ферментативному разрушению после КРК, что в свою очередь приводит к увеличению биохимической и биомеханической стабильности роговицы. Они также отметили [36] увеличение жесткости роговицы на 328%, а модуля Юнга — в 4,5 раза по сравнению с показателями контрольной группы.

Ряд исследований был посвящен изучению безопасности КРК. G. Wollensak, E. Spoerl и T. Seiler [36] показали, что в роговице кроликов цитотоксический эффект на эндотелий наблюдался при мощности УФ-излучения 0,36 мВт/см²; у человека он может быть достигнут в роговице толщиной менее 400 мкм. Таким образом, для обеспечения безопасности эндотелиальных клеток КРК может быть рекомендован при минимальной толщине стромы 400 мкм.

На основывании этих выводов были предложены 4 критерия для «безопасного» проведения процедуры КРК:

1. Эпителий должен быть удален для беспрепятственного проникновения рибофлавина в строму.

- 2. УФ-облучению должна предшествовать инстилляция 0,1% раствора рибофлавина в течение 30 мин.
- 3. Мощность УФ-излучения должна составлять 3 MBT/cm^2 .
 - 4. Толщина стромы должна быть не менее 400 мкм.

Стандартная методика КРК

Наиболее широко используемым протоколом лечения является Дрезденский протокол (2003) [27].

Процедура КРК проводится под инстилляционной анестезией. Методика предполагает механическое, с помощью шпателя, удаление роговичного эпителия диаметром 9 мм, поскольку он может препятствовать достаточному насыщению роговичной стромы рибофлавином, 0,1% раствор которого инстиллируется за 30 мин до УФоблучения. Затем в течение получаса проводится облучение УФ-светом длиной волны 375—376 нм и плотностью мощности 3 мВт/см². В течение 30-минутной процедуры каждые 4—5 мин инстиллируется раствор рибофлавина и анестетика. По окончании процедуры в глаз закапываются антибактериальные капли и накладывается бандажная контактная линза.

Клинические исследования

За последние 10 лет КРК прочно вошел в клиническую практику во всем мире. На фоне растущего числа публикаций, сообщающих о его безопасности и эффективности в лечении прогрессирующего кератоконуса, рандомизированных контролируемых исследований, посвященных КРК, было проведено не много.

Первое сообщение о клинических результатах КРК в лечении кератоконуса 23 глаз 22 пациентов было опубликовано G. Wollensak, E. Spoerl и T. Seiler [27]. Авторы отмечают стабилизацию прогрессирования кератоконуса и уменьшение кривизны роговицы до 2,0 дптр на 16 пролеченных глазах. Последующие исследования показали снижение сферического эквивалента рефракции, улучшение некорригированной и корригированной остроты зрения, уменьшение топографических индексов и повышение симметричности роговицы. При этом на интактных глазах контрольной группы отмечалось прогрессирование заболевания [27, 38].

А. Caporossi и соавт. [38] в своем исследовании отмечают ухудшение кератометрических показателей, наблюдаемых в 1-й месяц после процедуры КРК, которое они связывают с послеоперационным хейзом и отеком роговицы. Аналогичные результаты приводят М. Doors и соавт. [39], которые предполагают, что данное ухудшение связано с ремоделированием роговицы в 1-й месяц. Противоположное мнение в своей работе высказывают Р. Vinciguerra и соавт. [40], которые считают, что ухудшение кератометрических показателей может быть результатом удаления эпителия. В своем исследовании авторы сообщают о полученных аберрометрических результатах со значительным снижением общих и всех роговичных аберраций до седьмого порядка, а также о значительном уменьшении комы, преобладающей среди всех аберраций высшего порядка при кератоконусе. В последующих работах А. Caporossi и С. Mazzota [41] основывались на 4-летних наблюдениях. Авторы в своем исследовании разделяют пациентов на 3 возрастные группы: до 18 лет, от 19 до 26 лет и старше 27 лет. Вследствие наименьшего рефракционного эффекта после КРК у пациентов 3-й группы авторы делают вывод, что КРК является операцией выбора для пациентов до 27 лет [39].

Отдаленные результаты процедуры при 6-летнем периоде наблюдения были представлены Е. Spoerl в 2008 г. В исследовании участвовали 130 пациентов (241 глаз). У большинства из них было отмечено улучшение кератотопографических показателей и повышение остроты зрения на фоне приостановки прогрессирования кератоконуса [42].

В результате исследования с целью определения оптимальных для КРК дооперационных параметров Т. Koller и соавт. [43] делают заключение, что предоперационный показатель кератометрии 54,00 дптр и больше, имеет приоритетное значение при назначении КРК. Авторы в своей работе сообщают о максимальном уплощении роговицы до 7,20 дптр после КРК. Напротив, Т. Asri и соавт. [44] высказывают мнение, что предоперационное значение кератометрии больше 58,00 дптр, возраст более 35 лет и женский пол в равной степени являются факторами риска послеоперационного прогрессирования кератоконуса. Учитывая результаты этих двух исследований, можно сделать вывод, что оптимальный диапазон показателей кератометрии роговицы для КРК находится между 54,00 и 58,00 дптр.

Изучение динамики пахиметрических данных после КРК показало разные результаты. При этом некоторые авторы не обнаруживают изменений, в то время как другие фиксируют сокращение толщины до 20 мкм в течение 12 мес [40, 41]. Также есть сообщения об увеличении данных пахиметрии на 21 мкм в последующие 24 мес после КРК [42].

Варианты хирургической техники КРК

КРК на тонкой роговице

F. Наfezi и соавт. [45], основываясь на работах G. Wollensak, представили усовершенствованную технику КРК при толщине стромы менее 400 мкм с использованием гипоосмолярного рибофлавина, вызывающего набухание роговицы. За счет этого, по мнению авторов, в процессе процедуры удается увеличить толщину роговицы на 15—20%.

Е. Меssmer и соавт. [33] изучали эффективность КРК на роговице толщиной менее 400 мкм. Посредством подсчета кератоцитов при проведении иммуногистохимического исследования на глазах после СКП не было обнаружено различий между роговицами после инстилляций гипоосмолярного рибофлавина и роговичными дисками после применения изотонического раствора рибофлавина.

Клиническое исследование, проводившееся на 32 глазах в течение 12 мес с использованием гипоосмолярного рибофлавина, не определило изменений среднего эквивалента рефракции и остроты зрения [46].

В своей работе G. Kymionis и соавт. [47 описывают использование дрезденского протокола в лечении 14 глаз с толщиной роговичной стромы менее 400 мкм. Спустя 12 мес авторы обнаружили статистически значимое снижение плотности эндотелиальных клеток (с 2733 до 2441 кл/мм²), несмотря на повышение остроты зрения и сферического эквивалента рефракции.

Комбинация КРК с рефракционными операциями

По сообщениям G. Kymionis и соавт. [48], в настоящее время все большее количество клиник по всему миру проводят процедуру, сочетающую ФРК с последующим КРК при кератоконусе. Авторы также сообщают о значительном повышении остроты зрения (на 0,46 LogMAR) после 19 мес наблюдения. Средний сферический эквивалент уменьшился с 2,30 до 1,08 дптр. Однако в 10% случаев на пролеченных глазах произошло снижение остроты зрения на одну строку [44].

Е. Coskunseven и соавт. [49] провели 7-месячное рандомизированное сравнительное исследование результатов выполненных операций КРК с последующей имплантацией интракорнеальных роговичных сегментов (ИИРС) и КРК, проведенного после ИИРС [49]. Интервал между вмешательствами в обеих группах составлял 7 мес. Результатом явилось повышение остроты зрения, сферического эквивалента, цилиндрического компонента рефракции и значений кератометрии в обеих группах, однако суммарный эффект был выше в группе, где ИИРС проводили после КРК.

Продолжительность облучения

К. Rocha и соавт. [50] предложили методику «Flash-linking» с использованием нового сшивающего агента поливинилпиролидона вместо рибофлавина, при этом время УФ-облучения составляло всего 30 с при 4,2 мВт/см². Проведя измерения прочностных свойств роговицы с применением эластометрии на свиных глазах *ex vivo*, авторы метода предположили, что «Flash-linking» и стандартный КРК могут иметь сопоставимый эффект.

Тем не менее остается до конца не выясненным вопрос оптимальных параметров УФ-излучения для достижения полноценного эффекта сшивания. Предложены модификации с изменением концентрации рибофлавина и мощности УФ-излучения. Некоторые исследователи высказывают мнение, что использование более высокой мощности УФ-излучения с меньшим временем экспозиции может иметь эффект, равный стандартному КРК [50].

В исследовании по применению более высокой концентрации рибофлавина был сделан вывод, что для лечения тонкой роговицы использование повышенной концентрации рибофлавина может быть безопаснее за счет линейной зависимости между коэффициентом поглощения и концентрацией рибофлавина [51].

Трансэпителиальный КРК

Предметом жарких споров остается вопрос о необходимости полного удаления эпителия перед КРК в связи с выраженным болевым синдромом и риском послеоперационных осложнений, которые являются результатом деэпителизации. Так как рибофлавин не может проникать через интактный эпителий в достаточном количестве, были представлены различные методы улучшения насыщения роговичной стромы рибофлавином [52]. Такие методы предполагают использование до операции капель, содержащих консервант бензалкония хлорид для ослабления эпителиальных межклеточных связей, либо удаление лишь поверхностного слоя эпителия без полной деэпите-

лизации. Однако исследования на животных показали уменьшение и неоднородность поглощения рибофлавина стромой роговицы при неполном удалении эпителия [52, 53]. Кроме того, при применении методики с использованием консервантов достигается лишь ¹/₅ часть биомеханического эффекта [54].

Таким образом, пока методика трансэпителиального КРК набирает популярность, в рецензируемой литературе имеется весьма ограниченный ряд статей, описывающих благоприятные клинические результаты. Одна из первых подобных работ была опубликована С. Chan, М. Sharma и В. Wachler [55], которые описали технику ИИРС с предварительным КРК для лечения кератоконуса. Результатом процедуры было уменьшение цилиндрического компонента рефракции, а также средней и максимальной кератометрии.

В исследовании трансэпителиального КРК, представленном А. Leccisotti и Т. Islam [56], используется раствор рибофлавина, содержащий 0,3% раствор гентамицина, 0,01% раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) и 0,01% раствор бензалкония хлорида, который инстиллировали каждые 15 мин в течение 3 ч. В послеоперационном периоде было получено повышение остроты зрения на 0,036 LogMAR, сферического эквивалента на 0,35 дптр и средних значений кератометрического индекса лишь на 0,1 дптр. Эти результаты указывают на меньший эффект по сравнению с методикой КРК с удалением эпителия, что в свою очередь доказывает необходимость исследования степени кросслинкинга, достаточной для остановки прогрессирования кератоконуса.

М. Filippello, E. Stagni и D. O'Brart [57] аналогично использовали модифицированный раствор рибофлавина, содержащий трометамол и натрия ЭДТА для ослабления эпителиальных межклеточных связей. Послеоперационные обследования переднего сегмента с помощью оптической когерентной томографии продемонстрировали демаркационную линию на 100 мкм, которая сопоставима с таковой на глубине 320—340 мкм при стандартном КРК. Это говорит о том, что эффект трансэпителиального КРК более поверхностный.

Перспективной представляется техника КРК с использованием фемтолазера, предложенная А. Kanellopoulos [58] в 2009 г. Согласно данной методике, раствор рибофлавина вводится в роговичный карман, сформированный фемтосекундным лазером на глубине 100 мкм, с последующим УФ-облучением мощностью 7 мВт/см² в течение 15 мин. В ходе почти 2-летнего наблюдения автор отмечает повышение остроты зрения, уменьшение сферического и цилиндрического компонентов рефракции, а также значений максимальной кератометрии с 48,7 до 47,90 дптр.

В 2010 г. в Чебоксарском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова был разработан метод локального фемтокросслинкинга роговичного коллагена для лечения прогрессирующего кератоконуса [59]. Суть этой методики заключается в проведении кросслинкинга с предварительным формированием на заданной глубине (150 мкм) кольцевидного канала внутренним диаметром от 4 до 5 мм и внешним — от 8 до 9 мм с помощью фемтосекундного лазера IntraLase («Advanced Medical Optics») с учетом кератотопограмм пациента. В сформированный таким образом туннель вводится 0,1% раствор рибофлавина до полного пропитывания стромы в области туннеля с последующим локальным облучением УФ-

светом длиной волны 376—375 нм и плотностью мощности 3 мВт/см² в течение 30 мин. Клинические исследования 30 глаз после локального фемтокросслинкинга, проведенные в период с 2010 по 2013 г., показали стабилизацию эктазии роговицы на фоне повышения корригированной и некорригированной остроты зрения, а также топографических, биомеханических показателей.

Несомненным преимуществом данного метода является исключение травматичного и довольно опасного этапа удаления эпителия, вследствие чего снижаются риски инфицирования и практически отсутствует роговичный синдром. Операция становится более безопасной и необременительной для пациента.

Ионофорез

Ионофорез предполагает использование небольшого электрического тока для усиления проникновения препарата в ткани. В литературе есть доклады о возможности ионофореза увеличивать проникновение рибофлавина в строму роговицы [60]. Рибофлавин подходит для ионофореза из-за его низкой молекулярной массы, растворимости в воде и отрицательного заряда. При использовании данной методики уменьшается время, необходимое для насыщения стромы рибофлавином, а КРК может быть выполнен через интактный роговичный эпителий. Доклинические испытания показали эффективность этого метода в увеличении механической жесткости роговицы

[61]. Исследование этой перспективной новой техники продолжается.

Заключение

KPK в последнее десятилетие привлекает все большее внимание. Результаты клинических исследований продемонстрировали не только остановку прогрессирования кератэктазии, но и повышение остроты зрения.

Были предприняты попытки оптимизации КРК для уменьшения боли и дискомфорта пациента после операции, а также для сведения к минимуму осложнений на тонкой роговице.

Основными проблемами безопасности КРК являются деэпителизация роговицы и повреждение клеток эндотелиального слоя. Хотя безопасность КРК была продемонстрирована в многочисленных экспериментальных исследованиях на животных, клинические результаты являются более сложными. Так, послеоперационный период может достаточно сильно различаться в зависимости от стадии кератоконуса, возраста и пола пациента.

В клинических исследованиях стандартного КРК были зарегистрированы такие осложнения, как отек, помутнение стромы и инфекционный кератит. Поэтому перспективным представляется продолжение исследований в области трансэпителиальных модификаций КРК, в частности методик с применением фемтолазера и ионофореза.

ЛИТЕРАТУРА

- Rabinowitz YS. Keratoconus. Survey of Ophthalmology. 1998;42:297-319. doi:10.1016/S0039-6257(97)00119-7.
- Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. Clinical and Experimental Ophthalmology. 2001;29(6):345-351. doi:10.1046/j.1442-9071.2001.d01-16.x.
- Iwamoto T, DeVoe AG. Electron microscopical study of the Fleisher ring. Archives of Ophthalmology. 1976;94(9):1579-1584. doi:10.1001/archopht.1976.03910040409017.
- Iwamoto T, DeVoe AG. Particulate structures in keratoconus. Archives d'Ophtalmologie et Revue Générale d'Ophtalmologie. 1975;35(1):65-76.
- Sturbaum CW, Peiffer Jr RL. Pathology of corneal endothelium in keratoconus. *Ophthalmologica*. 1993;206(4):192-208. doi:10.1159/000310390.
- Ihalainen A, Salo T, Forsius H, Peltonen L. Increase in type I and type IV collagenolytic activity in primary cultures of keratoconus cornea. *European Journal of Clinical Investigation*. 1986;16(1):78-84. doi:10.1111/j.1365-2362.1986.tb01311.x.
- Meek KM, Tuft SJ, Huang Y et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2005;46(6):1948-1956. doi:10.1167/iovs.04-1253.
- Hwang JS, Lee JH, Wee WR, Kim MK. Effects of multicurve RGP contact lens use on topographic changes in keratoconus. Korean Journal of Ophthalmology. 2010;24(4):201-206.

doi:10.3341/kjo.2010.24.4.201.

- Kang SY, Park YK, Song JS, Kim HM. Anterior stromal puncture for treatment of contact lens-intolerant keratoconus patients. *Graefe's Archive* for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2011;249(1):89-92. doi:10.1007/s00417-011-1623-y.
- Rubinstein MP, Sud S. The use of hybrid lenses in management of the irregular cornea. *Cont Lens Anterior Eye*. 1999;22(3):87-90. doi:10.1016/s1367-0484(99)80044-7.
- Mark HH. Keratoconus appearing after contact lens wear. Eye Ear Nose Throat Mon. 1974;53(6):225-226.
- Koreman NM. A clinical study of contact-lens-related keratoconus. *Am J Ophtalmol*. 1986;15(101):390.
 doi:10.1016/0002-9394(86)90854-8.
- Каспарова Е.А., Куренков В.В. Комбинация фоторефракционной и фототерапевтической кератоэктомии в лечении кератоконуса. Вестник офтальмологии. 2000;116(4):10-12.

- Сусликов С.В., Маслова Н.А., Паштаев Н.П. Динамика зрительных функций и биомеханических свойств роговицы после лазерной термокератопластики у пациентов с кератоконусом. Офтальмохирургия. 2009;4:4-9.
- Маслова Н.А. Формирование интрастромальных роговичных тоннелей для имплантации роговичных сегментов у пациентов с кератоконусом с помощью фемтосекундного лазера IntraLase. Бюллетень СО РАМН. 2009;4:75-79.
- Colin J, Malet FJ. Intacs for the correction of keratoconus: two-year followup. J Cataract Refract Surg. 2007;33(1):69-74. doi:10.1016/j.jcrs.2006.08.057.
- Daxer A, Mahmoud H, Venkateswaran RS. Intracorneal continuous ring implantation for keratoconus: One-year follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(8):1296-1302. doi:10.1016/j.jcrs.2010.03.039.
- Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Синицын М.В. Коррекция миопии высокой степени в сочетании с тонкой роговицей методом фемтолазерной интрастромальной имплантации кольца MyoRing. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2013;13(4):25-28.
- Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Результаты лечения кератоконуса методом имплантации интрастромальных роговичных колец MyoRing в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена. Офтальмохирургия. 2012;4:6-9.
- Ивановская Е.В. Оптические и функциональные результаты сквозной кератопластики при кератоконусе. Офтальмологический журнал. 2000;4:17-20.
- Руководство по клинической офтальмологии. Под ред. Бровкиной А.Ф., Астахова Ю.С. М.: Медицинское информационное агентство; 2014:266-273.
- Лебедь Л.В., Паштаев Н.П. Фемтосекундная сквозная кератопластика при кератоконусе. Офтальмохирургия. 2012;1:62-68.
- Fontana L, Parente G, Tassinari G. Clinical outcomes after deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus. Am J Ophthalmol. 2007;143:117-124. doi:10.1016/j.ajo.2006.09.025.
- Pashtaev A, Malyugin B. Femtosecond laser-assisted anterior lamellar keratoplasty for keratoconus. *Acta Ophthalmologica*. 2014;92:0-0. doi:10.1111/j.1755-3768.2014.4235.x.
- Spoerl E, Seiler T. Techniques for stiffening the cornea. J Refract Surg. 1999;15:711-713.

- Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. Exp Eye Res. 1998;66:97-103. doi:10.1006/exer.1997.0410.
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol. 2003;135:620-627. doi:10.1016/s0002-9394(02)02220-1.
- Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye (Lond)*. 2004;18:718-722. doi:10.1038/sj.eye.6700751.
- Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi T, Tommasi C, Caporossi A. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea*. 2007;26:390-397.
 doi:10.1097/ico.0b013e318030df5a.
- Kymionis GD, Diakonis VF, Kalyvianaki M, Portaliou D, Siganos C, Kozobolis VP, Pallikaris AI. One-year follow-up of corneal confocal microscopy after corneal cross-linking in patients with post-laser in situ keratosmileusis ectasia and keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:774-778. doi:10.1016/j.ajo.2008.11.017.
- Croxatto JO, Tytiun AE, Argento CJ. Sequential in vivo confocal microscopy study of corneal wound healing after cross-linking in patients with keratoconus. *J Refract Surg.* 2010;26:638-645. doi:10.3928/1081597x-20091111-01.
- Mazzotta C, Caporossi T, Denaro R, Bovone C, Sparano C, Paradiso A, Baiocchi S et al. Morphological and functional correlations in riboflavin UV A corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:259-265. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.01890.x.
- Messmer EM, Meyer P, Herwig MC, Loeffler KU, Schirra F, Seitz B, Thiel M et al. Morphological and Immunohistochemical Changes After Corneal Cross-Linking. *Cornea*. 2013;32(2):111-117. doi:10.1097/ico.0b013e31824d701b.
- Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S, Traversi C, Caporossi A. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation. *Clin Experiment Ophthal*mol. 2007;35:580-582. doi:10.1111/j.1442-9071.2007.01536.x.
- Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea*. 2004;23:503-507.
 doi:10.1097/01.jcp.0000105827.85025.7f
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cat*aract Refract Surg. 2003;29:1780-1785. doi:10.1016/s0886-3350(03)00407-3.
- Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res*. 2004;29:35-40. doi:10.1080/02713680490513182.
- Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:585-593. doi:10.1016/j.ajo.2009.10.021.
- Doors M, Tahzib NG, Eggink FA, Berendschot TT, Webers CA, Nuijts RM. Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. Am J Ophthalmol. 2009;148:844-851.
 - doi:10.1016/j.ajo.2009.06.031. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Seiler T, Epstein D. Intraoperative and
- postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:1258-1265. doi:10.1001/archophthalmol.2009.205.
- Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R. Age-related long-term functional results after riboflavin UV A corneal cross-linking. J Ophthalmol. 2011;2011:608041.
 doi:10.1155/2011/608041.
- Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34:796-801. doi:10.1016/j.jcrs.2007.12.039.
- Koller T, Pajic B, Vinciguerra P, Seiler T. Flattening of the cornea after collagen crosslinking for keratoconus. J Cataract Refract Surg. 2011;37:1488-1492. doi:10.1016/j.jcrs.2011.03.041.
- Asri D, Touboul D, Fournie P, Malet F, Garra C, Gallois A, Malecaze F et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:2137-2143. doi:10.1016/j.jcrs.2011.08.026.

- Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypo-osmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:621-624. doi:10.1016/j.jcrs.2008.10.060.
- Raiskup F, Spoerl E. Corneal cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution in thin keratoconic corneas. Am J Ophthalmol. 2011;152:28-32. doi:10.1016/j.ajo.2011.01.016.
- Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:24-28. doi:10.1016/j.ajo.2011.05.036.
- Kymionis GD, Portaliou DM, Kounis GA, Limnopoulou AN, Kontadakis GA, Grentzelos MA. Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:748-755. doi:10.1016/j.ajo.2011.04.033.
- Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:2084-2091. doi:10.1016/j.jcrs.2009.07.008.
- Rocha KM, Ramos-Esteban JC, Qian Y, Herekar S, Krueger RR. Comparative study of riboflavin-UVA cross-linking and 'flash-linking' using surface wave elastometry. *J Refract Surg.* 2008;24:748-751.
- Iseli HP, Popp M, Seiler T, Spoerl E, Mrochen M. Laboratory measurement of the absorption coefficient of riboflavin for ultraviolet light (365 nm). J Refract Surg. 2011;27:195-201. doi:10.3928/1081597x-20100604-01.
- Hayes S, O'Brart DP, Lamdin LS, Doutch J, Samaras K, Marshall J, Meek KM. Effect of complete epithelial debridement before riboflavin-ultraviolet-A corneal collagen crosslinking therapy. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:657-661. doi:10.1016/j.jcrs.2008.02.002.
- Samaras K, O'Brart DP, Doutch J, Hayes S, Marshall J, Meek KM. Effect of epithelial retention and removal on riboflavin absorption in porcine corneas. *J Refract Surg.* 2009;25:771-775. doi:10.3928/1081597x-20090813-03.
- Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:540-546. doi:10.1016/j.jcrs.2008.11.036.
- Chan CC, Sharma M, Wachler BS. Effect of inferior-segment Intacs with and without C3-R on keratoconus. J Cataract Refract Surg. 2007;33:75-80. doi:10.1016/j.jcrs.2006.09.012.
- Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*. 2010;26:942-948. doi:10.3928/1081597x-20100212-09.
- Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:283-291. doi:10.1016/j.jcrs.2011.08.030.
- Kanellopoulos AJ. Collagen cross-linking in early keratoconus with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket: initial clinical results. *J Refract Surg*. 2009;25(11):1034-1037. doi:10.3928/1081597x-20090901-02.
- Зотов В.В., Паштаев Н.П., Ларионов Е.В., Поздеева Н.А., Анисимов С.И. Сравнительное гистохимическое исследование структуры коллагена нормальной и кератоконусной роговицы в ходе моделирования процедуры кросслинкинга с применением фемтолазера in vitro. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2013;13(2):32-36.
- 60. Waring GO. Iontophoretic delivery of riboflavin and future applications with corneal CXL with UV-A for keratoconus treatment. Paper presented at The American Society of Refractive Surgery Symposium And Congress, 24th April, 2012, Chicago.
- 61. Vinciguerra R, Spoerl E, Romano MR, Rosetta P, Vinciguerra P. Comparative stress strain measurements of human corneas after transepithelial UV-A induced cross-linking: impregnation with iontophoresis, different riboflavin solutions and irradiance power. Paper presented a The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, 7th May, 2012; Fort Lauderdale, Florida. doi:10.4016/40455.01.