

Повторный кросслиндинг роговицы при прогрессирующем кератоконусе



Э.Л. Усубов

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»
ул. Пушкина, 90, Уфа, 450008, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2019;16(1S):56–60

Цель: изучить эффективность и безопасность повторного УФ-кросслинкинга роговицы у больных с прогрессирующим кератоконусом после выполненного ранее трансэпителиального кросслинкинга. **Пациенты и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 27 пациентов (27 глаз) с прогрессирующим кератоконусом I–II стадий по классификации Amsler — Krumeich, которым с 2012 по 2014 год был проведен трансэпителиальный кросслиндинг роговицы. На основании объективных клинических исследований была оценена эффективность лечения и течение процесса. У части пациентов с прогрессирующим течением заболевания после трансэпителиального кросслинкинга была выполнена процедура повторного УФ-кросслинкинга роговицы по стандартному протоколу. **Результаты.** Установлено, что после трансэпителиального кросслинкинга в течение 24 месяцев в 12 глазах (44 %) отмечалось прогрессирование заболевания, выражающееся в увеличении преломляющей силы роговицы на $0,95 \pm 0,18$ дптр, уменьшении толщины роговицы в среднем с 484 ± 156 до 446 ± 87 мкм. Был выполнен повторный кросслиндинг, через 6 месяцев положительная динамика отмечалась в 10 случаях (83,3 %), острота зрения достигла дооперационного уровня, преломляющая сила роговицы — $50,32 \pm 0,84$ дптр. Отмечена стабилизация процесса во всех 12 глазах, снижение среднего показателя преломляющей силы роговицы в среднем на $1,1 \pm 1,25$ дптр, роговичного астигматизма — на $1,2 \pm 0,31$ дптр, толщины роговицы до $427 \pm 38,7$ мкм. **Выводы.** Применение модифицированных протоколов кросслинкинга, в частности трансэпителиального кросслинкинга с ионофорезом, имеет более низкую эффективность, обеспечивая стабилизацию в 56 % случаев относительно стандартного, что необходимо учитывать при выборе клинического подхода и отборе пациентов. Выполнение повторного кросслинкинга по стандартному протоколу показало высокую эффективность и безопасность процедуры в 100 % случаев, однако данный подход должен быть изучен на большем количестве наблюдений.

Ключевые слова: роговица, кератоконус, кросслиндинг, кератэктазии, УФ-облучение

Для цитирования: Усубов Э.Л. Повторный кросслиндинг роговицы при прогрессирующем кератоконусе. *Офтальмология.* 2019;16(1S):56–60. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1S-56-60>

Прозрачность финансовой деятельности: Автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует



Repeated Corneal Cross-Linking with Progressive Keratoconus

E. L. Usubov

Ufa Research Institute of Eye Diseases of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan
Pushkin str., 90, Ufa, 450008, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2019;16(1S):56-60

The purpose is to study the efficacy and safety of repeated UV corneal crosslinking in patients with advanced keratoconus after transepithelial crosslinking performed previously. **Patients and methods.** A retrospective analysis of the treatment results of 52 patients (52 eyes) with progressive keratoconus stage II according to the Amsler — Krumeich classification, which from 2012 to 2014 were treated by transepithelial corneal crosslinking. Based on objective clinical studies, the effectiveness of the treatment and the course of the process were evaluated. In some patients with a progressive course of the process (12 eyes), after the transepithelial crosslinking, a procedure of repeated UV crosslinking of the cornea was performed according to a standard protocol. **Results.** After transepithelial cross-linking within 24 months in 12 eyes (44 %) progression of the disease was observed, manifested by an increase in the refractive power of the cornea by 0.95 ± 0.18 D, a decrease in the thickness of the cornea from 484 ± 156 to 446 ± 87 microns. Repeated cross-linking was performed and after 6 months and positive dynamics was observed in 10 cases (83.3 %), visual acuity reached the preoperative level, the refractive power of the cornea was 50.3 ± 0.84 D. Stabilization of the process was noted in all 12 eyes, a decrease in the average refractive index of the cornea by an average of 1.1 ± 1.25 D, corneal astigmatism — by 1.2 ± 0.31 D, the cornea thickness to 427 ± 38.7 mc.

Conclusion. The use of modified crosslinking protocols, in particular transepithelial with iontophoresis, has a lower efficiency, showing stabilization in 56 % of cases, compared to the standard, which must be considered when choosing a clinical approach and selecting patients. Performing recrosslinking using a standard protocol showed high efficiency and safety of the procedure in 100 % of cases, however, this approach should be studied on a larger number of observations.

Keywords: cornea, keratoconus, crosslinking, keratectasia, UV irradiation

For citation: Usubov E.L. Repeated corneal Cross-Linking with progressive keratoconus. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(1S):56-60. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1S-56-60>

Financial Disclosure: The author has no a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Кератоконус (КК) относится к хроническим дегенеративным заболеваниям роговицы, приводящим к нарушению биомеханики роговицы, изменению ее формы и к зрительным дисфункциям [1–3]. Поражение глаз, как правило, происходит асимметрично и имеет наследственно обусловленный характер [4, 5]. Развитые и далеко зашедшие стадии требуют радикального хирургического подхода с применением роговичных имплантов и различных видов кератопластики: сквозной и ламеллярной [6, 7]. Наиболее распространенным методом лечения является ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы, предложенный для клинического применения в 2003 году. Метод позволяет стабилизировать течение болезни, вызывает улучшение биомеханических и оптических свойств роговицы [8–10]. В настоящее время в клинической практике описаны различные протоколы УФ-кросслинкинга с удалением или сохранением эпителиального слоя роговицы. По клинической эффективности «золотым стандартом» остается «Дрезденский протокол» (КРК), однако и этот метод не гарантирует исключения прогрессирующего течения болезни. Так называемый трансэпителиальный кросслинкинг (ТЭК) менее эффективен, однако тоже широко применяется на начальных стадиях заболевания.

Имеются единичные публикации относительно повторного применения кросслинкинга роговицы *in vitro* и *in vivo* [11, 12]. Выполнение данной процедуры прово-

дили повторно с различным интервалом и применением стандартного протокола. Актуальным представляется вопрос безопасности и эффективности повторного применения кросслинкинга в клинической практике при неэффективности первой процедуры.

Цель — изучить эффективность и безопасность повторного УФ-кросслинкинга роговицы у больных с прогрессирующим кератоконусом после выполненного ранее трансэпителиального кросслинкинга.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 27 пациентов (27 глаз) с прогрессирующим кератоконусом I–II стадии по классификации Amsler — Krumeich, которым в 2012–2014 гг. был выполнен трансэпителиальный кросслинкинг роговицы. На основании объективных клинических исследований была оценена эффективность лечения и течение процесса. У части пациентов было отмечено прогрессирующее течение процесса (12 глаз). Возраст пациентов варьировал от 17 до 28 лет. Срок наблюдения составил 3 года.

Критерием отбора пациентов для проведения процедуры КРК служили: исходная толщина роговицы не менее 400 мкм, преломляющая сила не более 53,0 D в сильном меридиане, ранее проведенный трансэпителиальный кросслинкинг, увеличение преломляющей силы роговицы в обоих меридианах после ТЭК на 0,5 D в течение 1 года.

E. L. Usubov

Contact information: Usubov Emin L. emines.us@inbox.ru

Repeated Corneal Cross-Linking with Progressive Keratoconus

Критериями исключения из исследования было наличие центральных или парацентральных рубцов роговицы, толщина роговицы менее 400 мкм, воспалительные процессы, предыдущие рефракционные или другие операции на роговице, беременность.

Методы исследования: визометрия по Снеллену, рефрактометрия, биомикроскопия, тонометрия (ВГД), топографические и пахиметрические параметры роговицы по данным Orbscan-II (Bauch&Lomb, США) и оптико-когерентного томографа OCTVisante (CarlZeiss, Германия).

Повторный кросслинкинг выполняли по «Дрезденскому протоколу» с использованием аппарата «УФалинк» (рег. удост. № ФСР2009/05489) через 1–2 года после первой процедуры при наличии признаков прогрессирования заболевания. Под местной эпibuльбарной анестезией дезэпителизировали роговицу в пределах 8-мм зоны, насыщали роговицу фотосенсибилизатором (0,1 % водный раствор Рибофлавина) в течение 25 минут, проводили УФ-облучение (UV-A) роговицы в те-

чение 30 минут (плотность мощности излучения 3 мВт/см², длина волны 370 нм). В послеоперационном периоде применяли местную антибактериальную и противовоспалительную терапию, после завершения эпителизации — кортикостероиды.

Послеоперационное обследование проводили через 1, 3, 6, 12 и 24 месяца. Оценку эффективности лечения выполняли по данным динамики кератометрических и пахиметрических показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После выполнения первой процедуры — трансэпителиального кросслинкинга роговицы — у 27 пациентов некорригированная острота зрения (НКОЗ) повысилась незначительно — с $0,24 \pm 0,05$ до $0,29 \pm 0,15$, КОЗ — с $0,6 \pm 0,2$ до $0,67 \pm 0,12$ ($p_0 > 0,07$). Величина средней преломляющей силы роговицы у всей когорты пациентов увеличилась, но не существенно, в среднем с $49,32 \pm 0,29$ до $50,12 \pm 0,67$ дптр. Данные колебания показателей ока-

зались статистически недостоверными. Толщина роговицы уменьшилась в среднем с 495 ± 82 до 478 ± 93 мкм ($p_0 < 0,05$), что было следствием как компактизации стромы роговицы, так и прогрессирования процесса.

Детальный анализ отдельных клинических случаев позволил определить характер течения болезни после ТЭК. При анализе данных было выявлено, что в 12 из 27 глаз (44 %) отмечалось прогрессирование заболевания, выражающееся увеличением преломляющей силы роговицы на $0,95 \pm 0,18$ дптр, толщина уменьшилась в среднем с 484 ± 156 до 446 ± 87 мкм в течение 12–24 месяцев после процедуры. По данным ОКТ, стромальная демаркационная линия после ТЭК у этих пациентов определялась слабо или вовсе не выявлялась (рис. 1).

В связи с этим у данной группы пациентов течение болезни интерпретировали как прогрессирующее, было решено выполнить повторный кросслинкинг по стандартному «Дрезденскому протоколу».

В течение первых 3 месяцев после процедуры НКОЗ и КОЗ снизились до $0,15 \pm 0,06$ и $0,45 \pm 0,58$ соответственно, в основном из-за развития псевдохолеза, вызванного отеком роговицы и апоптозом кератоцитов. Толщина роговицы после полной эпителизации через 1 месяц увеличилась до 469 ± 112 мкм.

Через 6 месяцев роговица восстановила свою прозрачность в 10 случаях (83,3 %), пациенты могли пользоваться



Рис. 1. Слабовыраженная демаркационная линия после ТЭК

Fig. 1. Slightly pronounced demarcation line after the TE-CXL

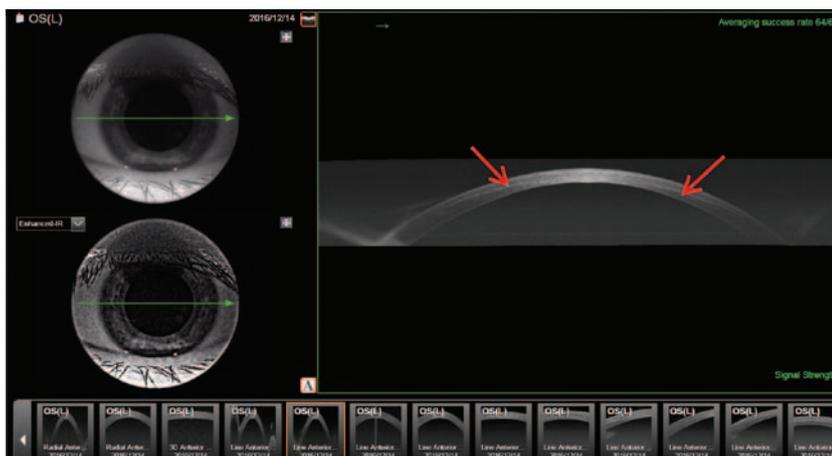


Рис. 2. Выраженная демаркационная линия после КРК

Fig. 2. Severe demarcation line after S-CXL

контактными линзами, острота зрения достигла дооперационного уровня, преломляющая сила роговицы — $50,32 \pm 0,84$ дптр, оставаясь стабильной в течение года. Демаркационная линия, определяемая методом ОКТ, верифицировалась четко и залегала на глубине 290–320 мкм и постепенно исчезала со 2 по 12 месяц (рис. 2).

Через 1 год после операции установлено увеличение НКОЗ до $0,22 \pm 0,1$ и КОЗ до $0,6 \pm 0,12$. Преломляющая сила роговицы уменьшилась в среднем до $49,3 \pm 0,44$ дптр, но в 1 случае существенно не изменилась.

На клиническом примере видно, как прогрессировало заболевание в течение года после ТЭК (Б), а незначительный регресс произошел через 1 год после КРК (А) (рис. 3).

Толщина роговицы у всех пациентов уменьшалась постепенно в течение 24 месяцев в среднем на $42 \pm 1,87$ мкм от исходного показателя, что связано с протекающими процессами компактизации стромы роговицы под влиянием кросслинкинга. Отмечена стабилизация процесса во всех 12 глазах, снижение среднего показателя кератометрии в среднем на $1,1 \pm 1,25$ дптр, роговичного астигматизма — на $1,2 \pm 0,31$ дптр, толщины роговицы — до $427 \pm 38,7$ мкм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несомненно, кросслинкинг роговицы играет важную роль в предупреждении прогрессирования кератоконуса. Краткосрочные результаты свидетельствуют об уменьшении преломляющей силы в среднем на $0,94 \pm 0,71$ дптр, уменьшении сферического компонента рефракции на $0,18 \pm 0,79$ и цилиндрического компонента на $0,78 \pm 1,40$ дптр ($p < 0,001$) [13].

O'Brart и соавт. сообщили об улучшении значений Sim K на $-0,62$ D через 18 месяцев ($p < 0,001$) [14]. Несмотря на все большую популярность метода в последние годы, имеются лишь единичные публикации отдаленных результатов его применения. Raiskur и соавт. указывают на уменьшение Kmax в среднем на $-2,57$ D

у ограниченной когорты пациентов в течение 10-летнего наблюдения [2].

В настоящее время применяются модифицированные протоколы кросслинкинга, один из которых — транс-эпителиальный кросслинкинг — показал эффективность в ранние сроки наблюдения [15]. Однако сравнительная оценка протоколов свидетельствует о большей эффективности КРК по сравнению с ТЭК [15–17].

В отдельных исследованиях сообщается о прогрессировании кератоконуса через 4–5 лет после КРК, что указывает на толерантные формы заболевания [18]. В большинстве случаев прогрессирование отмечается у пациентов при исходно больших значениях преломляющей силы роговицы — свыше 58 дптр. Также отмечена меньшая эффективность кросслинкинга при прогрессирующем кератоконусе у подростков и при эксцентричном расположении апекса конуса [18, 19].

Наши исследования показали, что стандартный кросслинкинг может быть эффективен почти у 90 % пациентов и препятствует прогрессированию кератоконуса в течение 8 лет.

Динамическое исследование толщины роговицы показало значительные изменения в течение первых 3 лет у большинства пациентов. Уменьшение толщины роговицы связано с компактизацией роговицы после процедуры [20].

Ни в одном случае в нашем исследовании, как и у других авторов, повреждения эндотелиальных клеток с развитием вторичной эндотелиальной дистрофии роговицы не наблюдалось [21]. Ни у одного пациента в сроки до 8 лет мы не отмечали неблагоприятного воздействия кросслинкинга на лимбальную зону роговицы и внутренние структуры глаза, что может свидетельствовать о безопасности процедуры даже после ее повторного проведения.

Вследствие влияния перекрестного сшивания коллагена роговицы и роговичного матрикса на

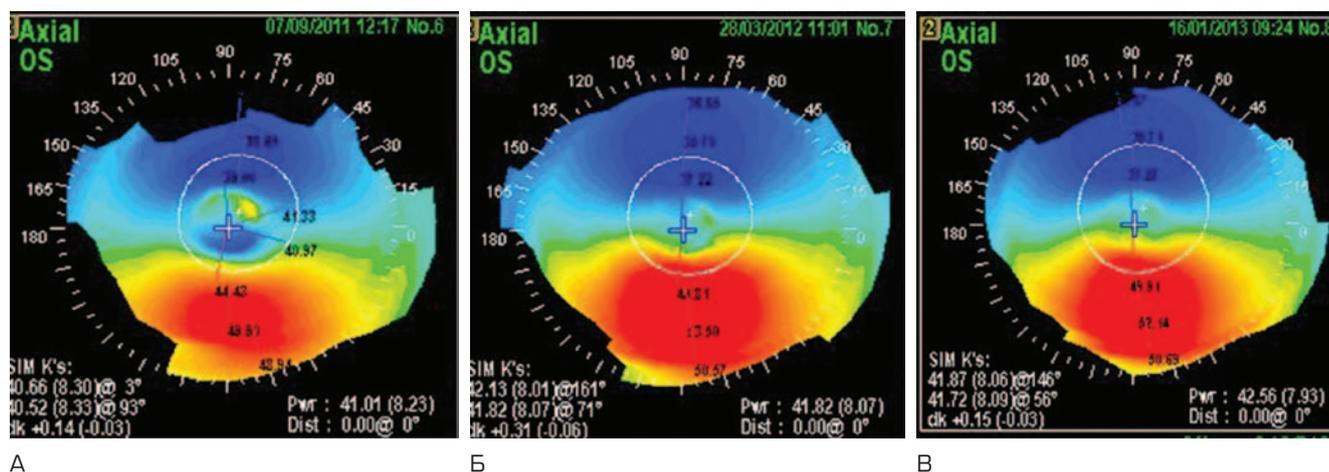


Рис. 3. Нератотопограмма глаза пациента до лечения (А), после ТЭК (Б) и после КРК (В)

Fig. 3. Corneal topography of the patient's eye before treatment (A), after TE-CXL (B) and after S-CXL (B)

патогенетические звенья болезни, приводящего к улучшению биомеханики роговой оболочки глаза, кросслинкинг в различных модификациях используемого протокола остается наиболее востребованным способом лечения эктазий роговицы [22].

ВЫВОДЫ

Применение модифицированных протоколов кросслинкинга, в частности трансэпителиального кросслин-

кинга с ионофорезом, имеет более низкую эффективность и обеспечивает стабилизацию в 56 % случаев относительно стандартного способа, что необходимо учитывать при выборе клинического подхода и отборе пациентов. Выполнение повторного кросслинкинга по стандартному протоколу показало высокую эффективность и безопасность процедуры в 100 % случаев, однако данный подход должен быть изучен на большем количестве наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазии роговицы. М.: Офтальмология; 2011. [Bikbov M.M., Bikbova G.M. Corneal ectasia. Moscow: Ophthalmology; 2011 (In Russ.).]
2. Raikup F, Theuring A, Pillunat L.E., Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: Ten-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(1):41–46. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.09.033
3. Alió Del Barrio J.L., El Zarif M., Azaar A., Makdissy N., Khalil C., Harb W., El Achkar I., Jawad Z.A., de Miguel M.P., Alió J.L. Corneal stroma enhancement decellularized stromal laminae with or without stem cell recellularization for advanced keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2018;186:47–58. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.10.026
4. Wollensak G, Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2003;135(5):620–627. DOI: 10.1016/S0002-9394(02)02220-1
5. Kennedy R.H., Bourne W.M., Dyer J.A. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 1986;101:267–273.
6. Bikbov M., Kazakbaev R., Usubov E., Kazakbaeva G. Femtolasers-assisted vs manual anterior lamellar keratoplasty in patients with keratoconus. *Acta Ophthalmologica.* 2017;95:S259.
7. Bikbov M., Bikbova G., Kazakbaeva G., Usubov E. Complete corneal ring (Myo-Ring) implantation combined with corneal collagen crosslinking in keratoconus treatment. *Acta Ophthalmologica.* 2017;95:S259.
8. Бикбов М.М., Суркова В.К. Метод перекрестного связывания коллагена роговицы при кератоконусе. Обзор литературы. *Офтальмология.* 2014;11(3):13–18 [Bikbov M.M., Surkova V.K. Corneal collagen crosslinking for keratoconus. A review. *Ophthalmology in Russia = Ophthalmologia.* 2014;11(3):13–18 (In Russ.).]
9. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Хабибуллин А.Ф. «Кросслинкинг» роговичного коллагена в лечении кератоконуса. *Вестник офтальмологии.* 2011;127(5):21–25. [Bikbov M.M., Bikbova G.M., Khabibullin A.F. Corneal collagen cross-linking in keratoconus management. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2011;127(5):21–25 (In Russ.).]
10. Бикбов М.М., Суркова В.К., Бикбова Г.М., Зайнуллина Н.Б. Клинические результаты лечения кератоконуса методом трансэпителиального кросслинкинга роговичного коллагена. *Офтальмология.* 2016;13(1):4–9. [Bikbov M.M., Bikbova G.M., Surkova V.K., Zainullina N.B. Clinical results of transepithelial corneal collagen crosslinking in patients with keratoconus. *Ophthalmology in Russia = Ophthalmologia.* 2016;13(1):4–9 (In Russ.).]
11. Tabibian D., Kling S., Hammer A., Richo O., Hafezi F. Repeated Cross-linking After a Short Time Does Not Provide Any Additional Biomechanical Stiffness in the Mouse Cornea In Vivo. *J Refract Surg.* 2017;33(1):56–60. DOI: 10.3928/1081597X-20161006-02
12. Hafezi F, Tabibian D., Richo O. Additive effect of repeated corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.* 2014;30(10):716–718. DOI: 10.3928/1081597X-20140903-03
13. Arora R., Jain P., Goyal J.L., Gupta D. Comparative analysis of refractive and topographic changes in early and advanced keratoconic eyes undergoing corneal collagen crosslinking. *Cornea.* 2013;32:1359–1364. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182a02ddb
14. Kymionis G.D., Karavitaki A.E., Grentzelos M.A., Liakopoulos D.A., Tsoularnas K.I., Kontadakis G.A. Topography-based keratoconus progression after corneal collagen crosslinking. *Cornea.* 2014;33(4):419–421. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000064
15. Bikbova G., Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(1):e30–e34. DOI: 10.1111/aos.12235
16. Bikbova G., Bikbov M. Standard corneal collagen crosslinking versus transepithelial iontophoresis-assisted corneal crosslinking, 24 months follow-up: randomized control trial. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(7):e600–e606. DOI: 10.1111/aos.12235
17. Zhang X., Zhao J., Li M., Tian M., Shen Y., Zhou X. Conventional and transepithelial corneal cross-linking for patients with keratoconus. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195105. DOI: 10.1371/journal.pone.0195105
18. Kuechler S.J., Tappeiner C., Epstein D., Frueh B.E. Keratoconus progression after corneal cross-linking in eye with preoperative maximum keratometry values of 58 diopters and steeper. *Cornea.* 2018;37(11):1444–1448. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001736
19. Koller T., Mrochen M., Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(8):1358–1362. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.03.035
20. O'Brart D.P., Patel P., Lascaratos G., Wagh V.K., Tam C., Lee J., O'Brart N.A. Corneal Cross-linking to Halt the Progression of Keratoconus and Corneal Ectasia: Seven Year Follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(6):1154–1163. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.08.023
21. Wittig-Silva C., Chan E., Islam F.M., Wu T., Whiting M., Snibson G.R. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology.* 2014;121(4):812–821. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.10.028
22. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2016;71:3:224–232. [Bikbov M.M., Khalimov A.R., Usubov E.L. Ultraviolet Corneal Crosslinking. *Annals of Russian academy of medical sciences = Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2016;71:3:224–232 (In Russ.).] DOI:10.15690/vramn562

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»
Усубов Эмин Логман оглы
кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией трансплантационной хирургии переднего отрезка глаза отделения хирургии роговицы и хрусталика ул. Пушкина, 90, Уфа, 450008, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHOR

Ufa Research Institute of Eye Diseases of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan
Usubov Emin L.
PhD, consultant in charge of transplantation surgery laboratory of the anterior segment of the eye of Corneal and Refractive Surgery Department
Pushkin str., 90, Ufa, 450008, Russian Federation