

Нехирургическое лечение кератоконуса методом кросслинкинга роговичного коллагена – предварительные результаты.

Введение

Кератоконус – дегенеративное невоспалительное заболевание роговицы, часто проявляющееся в пубертатный период. Прогрессирование кератоконуса происходит в 20% случаев и, как правило, заканчивается послойной или сквозной кератопластикой. В общей популяции частота кератоконуса составляет 1/2000 (1), однако, с повышением диагностических возможностей, частота обнаружения этой патологии возрастает до 1/400 – 1/600. При кератоконусе изменения в структуре и организации роговичного коллагена (2,3,4) и экстрацеллюлярного матрикса приводят к полному апоптозу (6) и некрозу (7) кератоцитов, затрагивая, в основном, центральную переднюю строму и Боуменову мембрану (8). Вышеуказанные изменения обусловлены “слабостью” роговичной ткани, характерной для данного заболевания.

Техника кросслинкинга роговичного коллагена основана на фотополимеризации стромальных волокон путем воздействия ультрафиолетового излучения твердотельного UVA – источника на фоточувствительную субстанцию (рибофлавин или витамин B2) (9). Фотополимеризация повышает ригидность роговицы, делая ее резистентной к кератэктазии (10).

Первые исследования были начаты в 1990 году попыткой оценить биологическое «склеивание», активирующееся теплом или излучением и приводящее к повышению резистентности стромального коллагена (11). Было обнаружено, что эффект «склеивания» является звеном окислительного механизма, сопровождающего высвобождение гидроксильных радикалов. Похожий механизм уплотнения и утолщения коллагеновых волокон сопровождается «старением» роговицы и связан с активацией гликозилирования в зависимых от возраста молекулах тропоколлагена (12).

Идея использования консервативного метода лечения кератоконуса родилась в Германии в 1990 у группы исследователей Дрезденского Технического Университета (9). Цель исследования – достичь стабильности или замедлить прогрессирование заболевания для максимальной отсрочки сквозной кератопластики. Основанием для проведения этих исследований послужил тот факт, что у молодых пациентов с сахарным диабетом никогда не развивался кератоконус, вероятно, в результате естественного кросслинкинга глюкозой, который увеличивает ригидность роговицы у данных пациентов. Биомеханические свойства роговицы зависят от состояния волокон коллагена (2,3), межколлагеновых связей (5) и их структурной диспозиции (4). По сравнению с нормальной роговицей биомеханическая резистентность роговицы у больных с кератоконусом снижена вдвое. Техника кросслинкинга экспериментально используется для временного приостановления прогрессирования кератоконуса в рефракционной фазе, как бы «замораживая» коллаген, повышая биомеханическую стабильность роговицы. Таким образом, кросслинкинг роговицы с использованием рибофлавина и UVA – излучения является технически несложной и менее инвазивной процедурой лечения кератоконуса, чем имплантация интрастромальных колец и эксимерлазерная хирургия, которые не приостанавливают кератэктазию, а только влияют на рефракционный эффект заболевания.

Цель

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности кросслинкинга роговицы с использованием рибофлавина и ультрафиолетового излучения для приостановления прогрессирования кератоконуса и повышения остроты зрения.

Методы

Данное исследование было одобрено этическим комитетом Сиенского Университета. Все пациенты дали информированное согласие на проведение лечения. Были отобраны и пролечены 10 глаз (6 правых и 4 левых) 10 пациентов (2 женщин и 8 мужчин), средний возраст пациентов 31,4 года (21-39 лет). Все пациенты имели двухсторонний кератоконус и непереносимость контактных линз. При биомикроскопии на 5 глазах были обнаружены стромальные складки. Перед лечением всем проводили стандартное офтальмологическое обследование: визометрию (UCVA, SpCVA, BCVA), тонометрию, компьютерную кератотопографию, конфокальную микроскопию, ультразвуковую пахиметрию. Все вышеуказанные исследования повторяли через 1,2,3 и 6 месяцев после лечения.

Описание процедуры кросслинкинга роговицы. После проведения местной анестезии на глаз пациента устанавливается векорасширитель. Роговичным маркером на эпителии отмечают окружность диаметром 7 мм. При помощи тупого шпателя удаляют эпителий указанного диаметра. Затем пациенту закапывают 2-4 капли раствора содержащего 0,1% рибофлавин и 20% декстран, приготовленного непосредственно перед операцией и набранного в 1 мл шприц и включают ультрафиолетовую лампу. Экспериментальный твердотельный ультрафиолетовый источник имеет два наконечника и кнопку регулировки мощности. Луч фокусируется на вершине роговице на расстоянии 10-12 мм и действует с энергией 3МВт/кв.см или 5,4 Дж/кв.см в течение 5 минут. Затем лампу выключают. Инстилляцией раствора с последующим UVA – излучением повторяют 5 раз (общее время экспозиции 25 минут, время процедуры 30 минут), после чего роговицу промывают физиологическим раствором с содержанием офлоксацина (2-4 капли) и циклопентоната (2-4 капли) и надевают мягкую контактную линзу. В послеоперационном периоде больному назначают парацетамол с кодеином (каждые 8 часов в течение 4 дней). На 5 день после полной эпителизации снимают контактную линзу и назначают кортикостероиды и антибиотики местно в течение 20 дней.

Топографический анализ проводили используя аксиальный (шаг 0,75/1,0 Д) и тангенциальный (1,5 Д) алгоритм. Альтиметрическая оценка проводилась с использованием асферичной торической поверхности, локализованной тангенциально относительно геометрического центра роговицы, со шкалой 5 μm , уменьшающей оптическую силу идеальной сферы на 10Д для определения локализации и элевации области апекса роговицы. После удаления топографически обозначенного зрачка проводился aberрометрический анализ волнового фронта на входе зрачка с диаметром 5 мм. Учитывались данные только передней элевации, так как из-за небольшого послеоперационного отека параметры задней элевации и пахиметрии были недостоверны. Числовые значения, полученные от вышеуказанных исследований, были записаны в MS Excel XP и обработаны при помощи программы GraphPad Prism 3.0.

Результаты

До лечения средний сферический коэффициент рефракции составлял -2,85 Д (+1,0/-8,0), цилиндрический компонент был равен -4,7Д (-2,5/-6,5), средний сферозэквивалент рефракции составлял -4,7Д (-0,75/-10,75). Средняя некорригированная острота зрения (UCVA) была 1,3/10 (20/54) в диапазоне от 1/30 до 3/10 (20/600 – 20/66), средняя величина коррекции сферическими линзами 2,87/10 (20/70) в диапазоне 1/10-5/10 (20/200 – 20/40). Средняя корригированная острота зрения (BCVA) составляла 4,1/10 (20/48) в диапазоне 2/10-6/10 (20/100 – 20/33). Средний показатель толщины роговицы (ССТ) измеренный при помощи ультразвуковой пахиметрии до лечения был равен 431,5 (406 – 468). Сразу после процедуры, вследствие небольшого отека, толщина

роговицы увеличилась до 463,3 (418-487). Через 3 месяца толщина роговицы составила 450,6 (416-480). Статистический анализ внутриглазного давления и количества эндотелиальных клеток не показал значительных изменений до и после лечения. Было показано медленное и последовательное понижение рефракционных показателей после процедуры: средний сферический показатель - до лечения -2,85; через 1 месяц -1,95; через 2 месяца -1,875; через 3 месяца -1,425; средний цилиндрический показатель в течение 3 месяцев от -4,75 до -3,5 Д; среднее значение сферозэквивалента с -4,7Д до -2,495. Функциональные результаты оценивались повышением некорригированной и максимально корригированной остроты зрения. Статистически верное повышение UCVA на 3 линии Снеллена и BCVA на 1,2 линии наблюдалось через 1 месяц после лечения. Через 3 месяца UCVA повысилась на 3,6 линии, SSCVA на 1,85 линии, BCVA на 1,66 линии Снеллена. Топографический анализ показал понижение оптической силы роговицы в среднем на $2,1 \pm 0,13$ Д в центральной 3 мм зоне через 3 месяца. Анализ корнеальной симметрии, основанный на автоматической калькуляции индекса симметрии, показал повышение симметрии роговицы с понижением средних значений от 6,263 до лечения до 4,25 после лечения. Похожие результаты были получены при анализе полумеридианов. В течение 3 месяцев наблюдалось уменьшение асимметрии между вертикальными полумеридианами, а также уменьшение разницы между горизонтальными полумеридианами и понижение элевации вершины роговицы по отношению к опорной сфере. Аберрометрический анализ волнового фронта показал значимое уменьшение RMS в течение 3 месяцев. Сферические аберрации и аберрации высшего порядка не показали значительных статистически достоверных изменений до и после лечения, в то время как компонент комы значительно снизился после процедуры. На парных глазах прогрессирование кератоконуса наблюдалось в 37,5% (3 глаза из 10) с увеличением кривизны роговицы и коматической аберрации и понижением НКОЗ, КОЗ и толщины роговицы. На остальных 5 глазах функциональные, топографические и аберрометрические изменения не наблюдались.

Обсуждение

Таким образом, несмотря на небольшое количество пациентов и отсутствие отдаленных результатов, наше исследование показало эффективность и безопасность кросслинкинга роговицы с использованием рибофлавина и ультрафиолетового излучения. Оптикокогерентная томограмма глазного дна не показала изменений макулярной и парамаккулярной зон сетчатки. Данные конфокальной микроскопии, свидетельствующие об исчезновении кератоцитов в передней строме, при их наличии до операции, говорят об их апоптозе и последующем некрозе под воздействием ультрафиолетового излучения заданной мощности. Наличие субклинического роговичного отека в зонах не содержащих кератоциты говорит о дегенеративном эффекте радиации и отсутствия воспалительного феномена, подтвержденного отсутствием воспалительных клеток в указанных зонах. Рефракционные результаты показали снижение на 2,5Д среднего сферозэквивалента, что было подтверждено снижением среднего показателя офтальмометрии. Эти результаты не уступали результатам более инвазивных процедур с 20-30% осложнений. Снижение значений горизонтальной комы также свидетельствует о приостановлении патологического процесса. Наши предварительные данные показали, что рибофлавин- UVA кросслинкинг является безопасной и эффективной процедурой в приостановлении прогрессирования кератоконуса на ранних стадиях развития у молодых пациентов без стрий (складок) Вогта. Оптический и функциональный положительные результаты связаны с повышением симметричности роговицы и восстановлением ее ригидности.