

ПОСЛОЙНАЯ ПЕРЕСАДКА РОГОВИЦЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ КРОССЛИНКИНГА В ЛЕЧЕНИИ КЕРАТОКНУСА

М.А. МЕДВЕДЕВ¹, Б.Х. БЕБЕЗОВ², Н.А. ТУРГУНБАЕВ¹, А.И. ОСТРОВЕРХОВ¹

¹ Кафедра офтальмологии, медицинский факультет, Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, Кыргызская Республика

² Кафедра госпитальной хирургии, медицинский факультет, Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, Кыргызская Республика

Цель: изучение эффективности и безопасности применения комбинации послойной пересадки роговицы и кросслинкинга в лечении кератоконуса.

Материал и методы: под наблюдением находилось 9 больных (9 глаз) с кератоконусом III стадии (Amsler) на худшем глазу. Больным до и после операции проводили визометрию, биомикроскопию, офтальмометрию. Во всех случаях операция проведена на глазу с более низкой остротой зрения. Иссечение роговичной ткани вплоть до десцеметовой мембраны осуществлялось с помощью фианитового расщепителя. Диаметр трансплантата соответствовал диаметру тканевого ложа. После наложения 4 фиксирующих узловых шёлковых швов (silk 8.0) накладывался непрерывный шов 10.0 (нейлон, супраимид). Перед тем, как начать процедуру кросслинкинга, с помощью инсулинового шприца 0,1% раствором рибофлавина насыщали интрастромально донорскую пересаженную роговицу. В последующем операционное поле было подвергнуто облучению УФА с длиной волны 370 нм по экспресс методике. Все больные прослежены в сроки от 6 месяцев до 5 лет.

Результаты: полная эпителизация во всех случаях отмечена на первые сутки. Медикаментозная терапия в раннем послеоперационном периоде включала в себя назначение антибиотиков и кортикостероидов в инстилляциях. Непрерывный шов во всех случаях снят между 3-м и 4-м месяцем после операции. К 6-му месяцу после операции некорригированная острота зрения составила $0,39 \pm 0,12$. Максимально корригируемая острота зрения равнялась $0,47 \pm 0,11$. Средний уровень посткератопластического астигматизма составил $2,66 \pm 0,97D$.

Заключение: можно считать, что биологические результаты послойной кератопластики превосходят таковые при сквозной пересадке роговицы. Функциональные же результаты послойной кератопластики с применением кросслинкинга несколько ниже таковых при сквозной кератопластике, что объясняется наличием дополнительной плоскости преломления (интерфейс).

Ключевые слова: кератоконус, пересадка роговицы, кросслиндинг, острота зрения, трансплантат.

Для цитирования: Медведев МА, Бебезов БХ, Тургунбаев НА, Островерхов АИ. Послойная пересадка роговицы с применением кросслинкинга в лечении кератоконуса. *Вестник Авиценны*. 2020;22(2):237-40. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-2-237-240>

LAMELLAR KERATOPLASTY WITH THE CROSS-LINKING APPLICATION IN TREATMENT OF KERATOCONUS

M.A. MEDVEDEV¹, B.KH. BEBEZOV², N.A. TURGUNBAEV¹, A.I. OSTROVERKHOV¹

¹ Department of Ophthalmology, Medical Faculty, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Department of Hospital Surgery, Medical Faculty, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

Objective: To study the effectiveness and safety of using a combination of lamellar keratoplasty and cross-linking in the treatment of keratoconus.

Methods: There nine patients (9 eyes) with keratoconus of stage III (Amsler) on the worst eye were under surveillance. The patients before and afterward the surgery were performed visometry, biomicroscopy, and ophthalmometry. In all cases, the operation was performed on the eye with lower visual acuity. The excision of corneal tissue up to the Descemet's membrane was carried out using a zirconium (fianite) exfoliator. The diameter of the graft corresponded to the diameter of the tissue bed. After applying four fixing silk sutures (silk 8.0) have put in the continuous stitches of 10.0 size (nylon, supramide). Before starting the cross-linking procedure, an intrastromal donor transplanted cornea was saturated with an insulin syringe with a 0.1% riboflavin solution. The surgical field was subsequently exposed to UVA irradiation with a wavelength of 370 nm according to the express method. All patients were followed up for a period of 6 months up to 5 years.

Results: Total epithelization in all cases is noted for the first 24 hours. Early medicinal therapy in the postoperative period included the appointment of antibiotics and corticosteroids in instillations. A continuous suture in all cases was removed between the 3rd and 4th month after surgery. By the 6th month after the operation, uncorrected visual acuity was 0.39 ± 0.12 . The maximum corrected visual acuity was 0.47 ± 0.11 . The average level of post-keratoplastic astigmatism was $2.66 \pm 0.97D$.

Conclusions: It can be considered, that the biological results of lamellar keratoplasty exceed those of the through corneal transplant. While the functional results of lamellar keratoplasty with the cross-linking application are slightly lower than those of the through keratoplasty; which explained to the availability of the additional refraction plane (interface).

Keywords: Keratoconus, keratoplasty, cross-linking, visual acuity, transplant.

For citation: Medvedev MA, Bebezov BKh, Turgunbaev NA, Ostroverkhov AI. Posloynaya peresadka rogovitsy s primeneniem krosslinkinga v lechenii keratokonusa [Lamellar keratoplasty with the cross-linking application in treatment of keratoconus]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2020;22(2):237-40. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-2-237-240>

ВВЕДЕНИЕ

Кератэктазии являются группой невоспалительных заболеваний роговицы глаза, среди которых ведущее место занимает кератоконус (заболеваемость по разным литературным данным – от 1:500 до 1:20000). Трансформация биомеханических свойств роговицы, принимающей со временем коническую форму, ведёт к существенному снижению остроты зрения. Заболевание в большинстве случаев имеет прогрессирующий характер. По причине раннего возраста начала заболевания [1], кератоконус оказывает значимое отрицательное влияние на качество жизни пациента [2]. Течение болезни варьирует от лёгкого непостоянного астигматизма до значительного снижения остроты зрения, возникающих в результате возрастающей протрузии из субэпителиального рубцевания, а деградация роговицы остаётся одним из ведущих показаний к её пересадке [3]. Кератоконус был описан ещё в XIX веке, однако до настоящего времени этиология и патогенез этого заболевания до конца не изучены. Выявлено, что механическая стабильность коллагеновых волокон стромы роговицы обеспечивает наличие связей между молекулами, прочность которых снижается с возрастом. В патогенезе кератоконуса ведущую роль играют нарушения ферментативных процессов в кератоцитах, что приводит к нарушению коллагенообразования. Важную роль в скреплении молекул коллагена играет фермент лизилоксидаза, активность которой при кератоконусе снижается. Помимо того, супероксиддисмутаза, матриксные металлопротеиназы и другие ферменты препятствуют накоплению свободных радикалов кислорода в строме роговицы. Снижение активности этих ферментативных систем приводит к накоплению активных форм кислорода, вызывающих нарушение структурной целостности коллагена роговицы.

Впервые исследования фотобиологии роговицы были начаты в 1990 году, когда группой исследователей велись поиски биологических клеев, которые активировались теплом или светом, что в результате усиливало сопротивляемость коллагена роговицы [4]. Было выявлено, что «склеивающий эффект» возникал при элиминации радикалов кислорода. Радикалы кислорода, высвобождаясь, вызывали образование связей между разрозненными до того коллагеновыми фибриллами. Разработкам возможностей фотохимического воздействия на роговицу посвящены многие исследования, среди которых значительную роль сыграли работы группы учёных Института рефракционной и глазной хирургии Цюрихского университета (Швейцария) под руководством Theo Sailer [5]. Метод получил название кросслинкинг коллагена (сокращённо CCL, или CXL).

С тех пор появляется все больше доказательств эффективности фотомодификаций роговицы с использованием рибофлавина и УФА (UVA) с длиной волны 370 нм для остановки прогрессирования кератоконуса [6] и кератэктазий, возникающих после рефракционных вмешательств [7] с минимальной токсичностью [8, 9]. Рибофлавин, нанесённый на предварительно дезэпителизованную роговицу, под действием УФА выступает в качестве фотосенсибилизатора. Индуцирование роговицы светом способствует высвобождению радикалов кислорода, что приводит к возникновению крепких химических связей между фибриллами коллагена, тем самым укрепляя роговицу. Предложенная Wollensak G et al методика кросслинкинга роговичного коллагена значительно увеличивает прочностные свойства роговицы вплоть до 330% , что по воздействию схоже с затвердеванием пломбирочных материалов в стоматологии [9]. Благодаря

кросслинкингу происходит дополнительное ковалентное связывание между молекулами коллагена. Происходящий укрепляющий эффект под воздействием УФА наиболее выражен в передних слоях (200-300 нм) роговицы [10].

Следует отметить, что одним из методов лечения при кератоконусе второй и третьей стадий является пересадка роговицы в различных её вариантах [11], а более безопасным считается послойная пересадка роговицы, которая подразумевает иссечение патологически изменённых участков роговичной ткани и замещение дефекта с сохранением глубоких слоёв собственной роговицы. Комбинация послойной кератопластики с применением УФА роговицы уже применялась нами в эксперименте и в клинике, а также при различных видах кератэктазий [12-14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дальнейшее изучение эффективности и безопасности применения комбинации послойной пересадки роговицы и кросслинкинга в лечении кератоконуса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 9 больных (9 глаз) с кератоконусом III стадии (Amsler) на худшем глазу. Больным до операции и после проводили визометрию, биомикроскопию, офтальмометрию. Средний возраст больных составил $26,6 \pm 0,026$ лет, а исходная острота зрения – $0,08 \pm 0,01$. Во всех случаях операция проведена на глазу с более низкой остротой зрения. Диаметр ложа составлял 7-7,5 мм в зависимости от размера кератэктазии. Иссечение роговичной ткани вплоть до десцеметовой мембраны осуществлялось с помощью фианитового расслаивателя. Диаметр трансплантата соответствовал диаметру тканевого ложа. После наложения 4 фиксирующих узловых шёлковых швов (silk 8.0), накладывался непрерывный шов 10.0 (нейлон, супрапид). Перед тем, как начать процедуру кросслинкинга, с помощью инсулинового шприца раствором рибофлавина 0,1% насыщали интрастромально донорскую пересаженную роговицу. В последующем операционное поле было подвергнуто облучению УФА с длиной волны 370 нм по экспресс методике в два сеанса по 10 минут с пятиминутным перерывом. Важным моментом являлась тщательная защита лимбальных клеток от УФА облучения. Операцию заканчивали снятием предварительных узловых швов и введением под конъюнктиву антибиотика с кортикостероидом. Все больные прослежены в сроки от 6 месяцев до 5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Послеоперационное течение отличалось ареактивностью. Полная эпителизация во всех случаях отмечена на первые сутки. Медикаментозная терапия в раннем послеоперационном периоде включала в себя назначение антибиотиков и кортикостероидов в инстилляциях. Непрерывный шов во всех случаях снят между 4-м и 6-м месяцем после проведённого вмешательства. Ни в одном случае не было отмечено признаков болезни трансплантата. Из осложнений в трёх случаях (33,3%) отмечены незначительные артефакты (хейзы) в интерфейсе пространства, которые находились вне оптической зоны. К 6-му месяцу после операции некорригированная острота зрения равнялась $0,39 \pm 0,12$. Максимально корригуемая острота зрения составила $0,47 \pm 0,11$. Средний уровень посткератопластического астигматизма равнялся $2,66 \pm 0,97D$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно считать, что биологические результаты послойной кератопластики превосходят таковые у сквозной пересадки роговицы при аналогичных ситуациях. Одновременно с этим, функциональные результаты послойной кератопластики с применением кросслинкинга несколько ниже, чем при сквозной кератопластике: более низкие функциональные результаты объясняются наличием дополнительной плоскости

преломления (интерфейс). С другой стороны, отсутствие (или резкое снижение) риска болезни трансплантата является серьёзным достоинством. Послойная кератопластика может рассматриваться как более безопасная альтернатива другим методам лечения кератоконуса, а её комбинация с кросслинкингом делает процедуру более безопасной, ускоряет процесс заживления послеоперационной раны, что позволяет проводить процедуру снятия швов на более ранних сроках и уменьшить реабилитационный период.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Kankariya VP, Kymionis GD, Diakonis VF, Yoo SH. Management of pediatric keratoconus – Evolving role of corneal collagen cross-linking: An update. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):435-40.
2. Kurna SA, Altun A, Gencaga T, Akkaya S, Sengor T. Vision related quality of life in patients with keratoconus. *J Ophthalmol.* 2014;2014:694542.
3. Bao FJ, Geraghty B, Wang QM, Elsheikh A. Consideration of corneal biomechanics in the diagnosis and management of keratoconus: is it important? *Eye Vis.* 2016;3:18.
4. Rao SK. Collagen cross-linking: Current perspectives. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):420-1.
5. Sachdev GS, Sachdev M. Recent advances in corneal collagen cross-linking. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(9):787-96.
6. Strmeňová E, Vlková E, Michalčová L, Trnková V, Dvořáková D, Goutaib M, et al. The effectiveness of corneal cross-linking in stopping the progression of keratoconus. *Cesk Slov Oftalmol.* 2014;70(6):218-22.
7. Wan Q, Wang D, Ye HQ, Tang J, Han Y. A review and meta-analysis of corneal cross-linking for post-laser vision correction ectasia. *J Curr Ophthalmol.* 2017;29(3):145-53.
8. Song W, Tang Y, Qiao J, Li H, Rong B, Yang S, et al. The comparative safety of genipin versus UVA-riboflavin crosslinking of rabbit corneas. *Mol Vis.* 2017;23:504-13.
9. Alhayek A, Lu P-R. Corneal collagen crosslinking in keratoconus and other eye disease. *Int J Ophthalmol.* 2015;8(2):407-18.
10. Douth JJ, Quantock AJ, Joyce NC, Meek KM. Ultraviolet light transmission through the human corneal stroma is reduced in the periphery. *Biophys J.* 2012;102(6):1258-64.
11. Arnalich-Montiel F, Alió del Barrio JL, Alió JL. Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcomes? *Int J Ophthalmol.* 2015;8(2):407-18.
12. Тургунбаев НА, Медведев МА, Бебезов БХ, Поляк АС. Влияние кросслинкинга в комбинации с послойной кератопластикой на внутриглазное давление при различных патологиях роговицы. *Вестник КРСУ.* 2015;15(4):165-6.
13. Тухватшин РР, Тургунбаев НА, Тургунбаев ЖТ, Поляк АС. Особенности морфологической характеристики роговичной ткани после кератопластики в комбинации с кросслинкингом коллагена роговицы в эксперименте. *Вестник КРСУ.* 2014;14(10):192-4.
14. Медведев МА, Тургунбаев НА, Островерхов АИ. Применение кросслинкинга в комбинации с глубокой атипичной кератопластикой в лечении далеко зашедшей пеллюцидной дегенерации роговицы (отдалённые результаты). *Современные технологии в офтальмологии.* 2019;5:296-8.
1. Kankariya VP, Kymionis GD, Diakonis VF, Yoo SH. Management of pediatric keratoconus – Evolving role of corneal collagen cross-linking: An update. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):435-40.
2. Kurna SA, Altun A, Gencaga T, Akkaya S, Sengor T. Vision related quality of life in patients with keratoconus. *J Ophthalmol.* 2014;2014:694542.
3. Bao FJ, Geraghty B, Wang QM, Elsheikh A. Consideration of corneal biomechanics in the diagnosis and management of keratoconus: is it important? *Eye Vis.* 2016;3:18.
4. Rao SK. Collagen cross-linking: Current perspectives. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):420-1.
5. Sachdev GS, Sachdev M. Recent advances in corneal collagen cross-linking. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(9):787-96.
6. Strmeňová E, Vlková E, Michalčová L, Trnková V, Dvořáková D, Goutaib M, et al. The effectiveness of corneal cross-linking in stopping the progression of keratoconus. *Cesk Slov Oftalmol.* 2014;70(6):218-22.
7. Wan Q, Wang D, Ye HQ, Tang J, Han Y. A review and meta-analysis of corneal cross-linking for post-laser vision correction ectasia. *J Curr Ophthalmol.* 2017;29(3):145-53.
8. Song W, Tang Y, Qiao J, Li H, Rong B, Yang S, et al. The comparative safety of genipin versus UVA-riboflavin crosslinking of rabbit corneas. *Mol Vis.* 2017;23:504-13.
9. Alhayek A, Lu P-R. Corneal collagen crosslinking in keratoconus and other eye disease. *Int J Ophthalmol.* 2015;8(2):407-18.
10. Douth JJ, Quantock AJ, Joyce NC, Meek KM. Ultraviolet light transmission through the human corneal stroma is reduced in the periphery. *Biophys J.* 2012;102(6):1258-64.
11. Arnalich-Montiel F, Alió del Barrio JL, Alió JL. Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcomes? *Int J Ophthalmol.* 2015;8(2):407-18.
12. Turgunbaev NA, Medvedev MA, Bebezov BKh, Polyak AS. Vliyanie krosslinkinga v kombinatsii s posloynoy keratoplastikoy na vnutriglaznoe davlenie pri razlichnykh patologiyakh rogovitsy [Effect of cross-linking in combination with layered keratoplasty on intraocular ocular pressure in various corneal pathologies]. *Vestnik KRSU.* 2015;15(4):165-6.
13. Tukhvatshin RR, Turgunbaev NA, Turgunbaev ZhT, Polyak AS. Osobennosti morfologicheskoy kharakteristiki rogovichnoy tkani posle keratoplastiki v kombinatsii s krosslinkingom kollagena rogovitsy v eksperimente [Features of the morphological characteristics of corneal tissue after keratoplasty in combination with corneal collagen crosslinking in the experiment]. *Vestnik KRSU.* 2014;14(10):192-4.
14. Medvedev MA, Turgunbaev NA, Ostroverkhov AI. Primenenie krosslinkinga v kombinatsii s glubokoy atipichnoy keratoplastikoy v lechenii daleko zashedshey pellyutsidnoy degeneratsii rogovitsy (otdalyonnye rezul'taty) [The use of crosslinking in combination with deep atypical keratoplasty in the treatment of advanced pellucid degeneration of the cornea (long-term results)]. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii.* 2019;5:296-8.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Медведев Михаил Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, медицинский факультет, Кыргызско-Российский Славянский университет
ORCID ID: 0000-0001-5768-2936
E-mail: oculistmm@mail.ru

Безов Бахадыр Хакимович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, медицинский факультет, Кыргызско-Российский Славянский университет
ORCID ID: 0000-0002-0724-1849
E-mail: bahadirmed@mail.ru

Тургунбаев Нурлан Айтбаевич, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры офтальмологии, медицинский факультет, Кыргызско-Российский Славянский университет
ORCID ID: 0000-0002-2627-526X
E-mail: nurlan.turgunbayev@inbox.ru

Островерхов Александр Иванович, старший преподаватель кафедры офтальмологии, медицинский факультет, Кыргызско-Российский Славянский университет
ORCID ID: 0000-0002-1989-8573
E-mail: ophtalmologai@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Островерхов Александр Иванович
старший преподаватель кафедры офтальмологии, медицинский факультет, Кыргызско-Российский Славянский университет

720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 1
Тел.: +996 (555) 250330
E-mail: ophtalmologai@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ММА, ББХ, ТНА
Сбор материала: ОАИ
Статистическая обработка данных: ОАИ
Анализ полученных данных: ММА, ББХ, ТНА
Подготовка текста: ММА, ББХ, ОАИ
Редактирование: ММА, ББХ, ТНА
Общая ответственность: ММА, ББХ

Поступила 06.02.2020
Принята в печать 25.06.2020

И AUTHOR INFORMATION

Medvedev Mikhail Anatolievich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Medical Faculty, Kyrgyz-Russian Slavic University
ORCID ID: 0000-0001-5768-2936
E-mail: oculistmm@mail.ru

Bebezov Bakhadyr Khakimovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Medical Faculty, Kyrgyz-Russian Slavic University
ORCID ID: 0000-0002-0724-1849
E-mail: bahadirmed@mail.ru

Turgunbaev Nurlan Aitbaevich, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer of the Department of Ophthalmology, Medical Faculty, Kyrgyz-Russian Slavic University
ORCID ID: 0000-0002-2627-526X
E-mail: nurlan.turgunbayev@inbox.ru

Ostroverkhov Aleksandr Ivanovich, Senior Lecturer of the Department of Ophthalmology, Medical Faculty, Kyrgyz-Russian Slavic University
ORCID ID: 0000-0002-1989-8573
E-mail: ophtalmologai@gmail.com

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Ostroverkhov Aleksandr Ivanovich
Senior Lecturer of the Department of Ophthalmology, Medical Faculty, Kyrgyz-Russian Slavic University

720000, Kyrgyz Republic, Bishkek, Togolok Moldo str., 1
Tel.: +996 (555) 250330
E-mail: ophtalmologai@gmail.com

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ММА, ББХ, ТНА
Data collection: ОАИ
Statistical analysis: ОАИ
Analysis and interpretation: ММА, ББХ, ТНА
Writing the article: ММА, ББХ, ОАИ
Critical revision of the article: ММА, ББХ, ТНА
Overall responsibility: ММА, ББХ

Submitted 06.02.2020
Accepted 25.06.2020