

Таблица 2

Динамика истинного ВГД (Ро) при нагрузке у исполнителей на деревянных музыкальных инструментах, мм рт.ст.

Музыкальные инструменты	Частотный диапазон, Гц	ВГД (Ро) на 1-й минуте	ВГД (Ро) на 5-й минуте	ВГД (Ро) на 15-й минуте
Гобой (n=9)	230–1480	30,1±0,43	26,2±0,17	17,2±0,22
Фагот (n=8)	60–630	31,2±0,51	27,5±0,24	18,3±0,41
Флейта (n=10)	240–2300	28,3±0,33	24,3±0,31	15,4±0,37
Кларнет (n=11)	140–1980	26,1±0,43	21,7±0,25	13,2±0,19
Саксофон (n=7)	138–830	25,2±0,25	20,2±0,31	12,8±0,22

Таблица 3

Динамика истинного ВГД (Ро) при нагрузке у исполнителей на медных музыкальных инструментах, мм рт.ст.

Музыкальные инструменты	Частотный диапазон, Гц	ВГД (Ро) на 1-й минуте	ВГД (Ро) на 5-й минуте	ВГД (Ро) на 15-й минуте
Труба (n=10)	160–990	37,1±0,15	26,2±0,17	17,2±0,22
Валторна (n=7)	60–740	35,2±0,23	27,5±0,24	18,3±0,41
Тромбон (n=11)	80–500	33,1±0,14	24,3±0,31	15,4±0,37
Туба (n=7)	45–320	31,1±0,23	21,7±0,25	13,2±0,19

заболевания. Следовательно, очевидна необходимость регулярного профилактического осмотра у офтальмолога.

**Конфликт интересов** не заявляется.

**Авторский вклад:** концепция и дизайн исследования, утверждение рукописи для публикации — Т. В. Рязанцева; получение данных и интерпретация результатов, анализ данных и написание статьи — Т. В. Рязанцева, Н. С. Рязанцев.

#### References (Литература)

1. Bouhuys A. Lung. Volumes and breathing patterns in wind instrument players. *J Appl Physiol* 1964; 19: 967–975.
2. Herer B. Music and respiratory pathology. *Rev Mal Respir* 2001; 18: 115–122.
3. Faulkner M, Sharpey-Schafer EP. Circulatory effects of trumpet playing. *Br Med J* 1959; 1: 685–686.

4. Klein BE, Klein R, Knudtson MD. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 284–287.

5. Borgia JF, Horvath SM, Dunn FR, et al. Some physiological observations on French horn musicians. *J Occup Med* 1975; 17: 696–701.

6. Dimsdale JE, Nelesen RA. French-horn hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 326–327.

7. Harris LR. Horn playing and blood pressure. *Lancet* 1996; 348: 1042.

8. Schuman JS, Massicotte EC, Connolly S, et al. Increased intraocular pressure and visual field defects in high resistance wind instrument players. *Ophthalmology* 2000; 107: 127–133.

9. Bulpitt CJ, Hodes C, Everitt MG. Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 717–720.

10. Schmidtman G, Jahnke S, Seidel EJ, et al. Intraocular pressure fluctuations in professional brass and woodwind musicians during common playing conditions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 895–901.

УДК 617.713–007.64–617.713–089

Оригинальная статья

### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО КЕРАТОКОНУСА НА ОСНОВЕ КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА С ФЕМТОСЕКУНДНЫМ ФОРМИРОВАНИЕМ ИНТРАСТРОМАЛЬНОГО КАРМАНА

**Е. Г. Солодкова** — ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, Волгоградский филиал, заведующая офтальмологическим отделением коррекции аномалий рефракции, кандидат медицинских наук; **В. П. Фокин** — директор ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, Волгоградский филиал, заслуженный врач Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук.

### EXPERIENCE OF MODIFIED PROCEDURE TREATMENT OF PROGRESSIVE KERATOCONUS BASED ON CORNEAL COLLAGEN CROSS-LINKING WITH FEMTOSECOND FORMATION OF INTRASTROMAL POCKET

**E. G. Solodkova** — “Eye Microsurgery” n.a. academician S. N. Fedorov, Volgograd branch, Head of the department of correction of refractive anomalies, Candidate of Medical Sciences; **V. P. Fokin** — “Eye Microsurgery” n.a. academician S. N. Fedorov, Volgograd branch, Professor, Doctor of Medicine, Director, Honored doctor of the Russian Federation.

Дата поступления — 10.03.2017 г.

Дата принятия в печать — 30.05.2017 г.

**Солодкова Е. Г., Фокин В. П.** Опыт применения модифицированной методики лечения прогрессирующего кератоконуса на основе кросслинкинга роговичного коллагена с фемтосекундным формированием интрастромального кармана. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (2): 431–434.

*Цель:* анализ клинико-функциональных результатов, гистоморфологических изменений роговиц при применении метода кросслинкинга роговичного коллагена с фемтосекундным формированием интрастромального кармана. *Материал и методы.* Обследованы 20 пациентов (20 глаз), которые были оперированы по поводу прогрессирующего кератоконуса 1–2-й стадии с периферическим расположением зоны максимальной кератэктазии с помощью кросслинкинга роговичного коллагена с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения фотосенсибилизатора и локальным ультрафиолетовым облучением. *Результаты.* В результате отмечалось уменьшение продолжительности операции, снижение степени выраженности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде. *Заключение.* Этот метод позволяет повысить безопасность лечения кератоконуса, уменьшить риск развития послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** кератоконус, кросслиндинг роговичного коллагена.

**Solodkova EG, Fokin VP.** Experience of modified procedure treatment of progressive keratoconus based on corneal collagen cross-linking with femtosecond formation of intrastromal pocket. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (2): 431–434.

*Aim:* analysis of clinical and functional results, histomorphological changes of corneas in the application of the method of corneal collagen crosslinking with the formation of a femtosecond intrastromal pocket. *Material and Methods.* We studied 20 patients (20 eyes) that were operated for progressive keratoconus (1–2 stage) with a peripheral zone of maximum ectasia arrangement via corneal collagen cross-linking with femtosecond formation of intrastromal pocket for introduction of a photosensitizer and local ultraviolet radiation. *Results.* The result was a decrease of surgery duration and reduction of the severity of pain in the early postoperative period. *Conclusion.* This method allows to increase the safety of the treatment of keratoconus, reducing the risk of postoperative complications.

**Key words:** keratoconus, corneal collagen cross-linking.

**Введение.** Кератоконус является прогрессирующим, невоспалительным, двусторонним (но обычно асимметричным) заболеванием роговицы, которое характеризуется истончением, ослаблением и эктазией ее параксиальных зон, что приводит к искажению роговичной поверхности [1]. Идея использования малоинвазивного метода лечения прогрессирующего кератоконуса начальных стадий появилась у группы исследователей Дрезденского технического университета, а также Института рефракционной и глазной хирургии Цюрихского университета. Разработанный при этом метод остановки прогрессирования кератоконуса получил название кросслинкинга роговичного коллагена (КРК) [2]. Метод заключается в перекрестном связывании коллагена роговицы, что достигается путем фотополимеризации ее стромальных волокон при комбинированном воздействии фотосенсибилизатора — 0,1%-го раствора рибофлавина и ультрафиолетового (УФ) излучения с длиной волны 365 нм, и выполняется с проведением полной механической деэпителизации зоны роговицы диаметром 7–9 мм, что обеспечивает глубокое проникновение рибофлавина в строму роговицы.

Недостатками классической методики являются длительный болевой синдром в раннем послеоперационном периоде, риск развития инфекционных осложнений за счет нарушения эпителиального барьера роговицы, различные нарушения процесса реэпителизации.

В. Wachler в 2004 г. и R. Pinelli в 2007 г. предложили технику трансэпителиального КРК с предварительными инстилляциями консерванта бензалкония хлорида для ослабления межклеточных связей эпителиоцитов. Однако последующие исследования показали, что неповрежденный базальный слой эпителия роговицы не позволяет проникать крупным молекулам рибофлавина в строму роговицы на необходимую глубину, что может ослабить ожидаемый эффект КРК [3, 4].

В 2008 г. группой авторов предложена методика пропитывания роговицы раствором рибофлавина из

интрастромального кармана, сформированного с помощью фемтосекундного (ФС) лазера. Это методика фемтокросслинкинга [5]. Метод кросслинкинга без удаления эпителия с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения 0,1%-го раствора рибофлавина в декстрани и локальным ультрафиолетовым облучением был усовершенствован и начал применяться в Чебоксарском филиале ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России. Экспериментальные и клинические исследования показали эффективность и безопасность методики фемтокросслинкинга [6–9].

В соответствии с приказом ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России от 25 октября 2016 г. №221 «О плановых объемах оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации на 2016 год» и приказом ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России от 29 июля 2016 г. №176 в клинике Волгоградского филиала с 2016 г. для лечения прогрессирующего кератоконуса начальных стадий в соответствии с показаниями также применяется методика кросслинкинга роговичного коллагена с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения фотосенсибилизатора и локальным ультрафиолетовым облучением.

Данное исследование одобрено Этическим комитетом Волгоградского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России от 26 августа 2016 г., протокол заседания №3.

*Цель:* провести анализ клинико-функциональных результатов, а также гистоморфологических изменений роговиц при применении метода кросслинкинга роговичного коллагена с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения фотосенсибилизатора и локальным ультрафиолетовым облучением.

**Материал и методы.** Наблюдалась группа пациентов, оперированных по поводу прогрессирующего кератоконуса 1–2-й стадии (по классификации Amsler — Krumeich) с периферическим расположением зоны максимальной кератэктазии методом кросслинкинга роговичного коллагена с фемтосекундным

Ответственный автор — Солодкова Елена Геннадиевна  
Тел.: 89044000701  
E-mail: solo23el@mail.ru

формированием интрастромального кармана для введения фотосенсибилизатора и локальным ультрафиолетовым облучением в рамках клинической апробации метода лечения — 20 человек (20 глаз). Средний возраст группы 27 лет (от 20 до 35 лет), 19 мужчин (95%), 1 женщина (5%). С 1-й стадией кератоконуса по Amsler — 16 глаз (80%), со 2-й стадией кератоконуса — 4 глаза (20%).

Все пациенты обследованы перед операцией не ранее 1 месяца (1-й визит), при выписке на 1–5-й день после операции (2-й визит), а также через 1 и 6 месяцев после операции (3-й и 4-й визит). Проведено обследование, включающее исследование некорригированной (НКОЗ) и корригированной остроты зрения (КОЗ), кератотопографию с анализом элевационных карт по данным шаймпфлюг-анализатора роговицы Sirius (Schwind, Германия) и определением среднего значения кератометрии  $K_{avg}$ , максимального значения кератометрии на вершине кератоконуса  $K_{max}$ , величины задней элевации роговицы, оптическую когерентную томографию роговицы с определением глубины залегания демаркационной линии, а также конфокальную микроскопию с подсчетом плотности эндотелиальных клеток и балльной оценкой таких гистоморфологических изменений, как степень выраженности эпителиопатии, клеточной активации и явлений фиброплазии после проведенного лечения.

Этап формирования роговичного кармана проводился при помощи фемтосекундного лазера FS-200 Wave Light (Alcon, Германия) посредством двухэтапной резекции, при этом сначала производится кольцевой разрез (тоннель) на глубине 150 мкм, внутренним диаметром 4,0 мм и внешним 9,0 мм, а затем входной разрез в радиальном направлении, от 0° для левого глаза до 180° для правого, длиной 2,5 мм, начиная на глубине тоннеля и заканчивая на наружной поверхности роговицы с последующим введением 0,1%-го раствора рибофлавина в декстране в тоннель и локальным ультрафиолетовым облучением.

Этап ультрафиолетового облучения осуществлялся с помощью прибора для кросслинкинга роговичного коллагена «UV-X версия 1000» («IROC AG», Швейцария). Для проведения локального ультрафиолетового воздействия центр используемых диафрагм прибора был закрыт металлическим диском диаметром 4,0 мм.

Статистическая обработка вариационных рядов проводилась с использованием прикладных компьютерных программ Microsoft Excel 2003, StatPlus 2009 и включала подсчет средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных ошибок средних арифметических ( $m$ ), стандартного отклонения ( $\sigma$ ). В работе использовались методы параметрической статистики ( $t$ -критерий Стьюдента), так как распределение было близко к нормальному. Статистически достоверными признавались различия, при которых уровень достоверности ( $p$ ) составлял более 95,0% ( $p < 0,05$ ) либо более 99,0% ( $p < 0,01$ ), в остальных случаях различия признавались статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ).

**Результаты.** Средняя продолжительность операций составила  $42,0 \pm 4,0$  минуты, этапа насыщения роговицы раствором рибофлавина  $7,0 \pm 3,0$  минуты. Кратность инстилляций раствора анестетика составила  $3,5 \pm 1,0$  раза в течение всей операции.

В раннем послеоперационном периоде продолжительность субъективного дискомфорта в виде светобоязни, слезотечения, чувства инородного тела составила  $4,0 \pm 1,0$  часа. Случаев возникновения необходимости медикаментозного купирования болевого синдрома приемом анальгетиков отмечено не было. Всем пациентам в раннем послеоперационном периоде назначались инстилляций антибиотика, нестероидного противовоспалительного препарата и корнеопротекторов в течение 10 дней.

В послеоперационном периоде на 2-м визите отмечено снижение средних показателей НКОЗ и КОЗ, что связано с наличием транзиторного отека эпителия, поверхностной и средней стромы роговицы, более выраженного в параоптической зоне. К сроку наблюдения 1 месяц (3-й визит) отмечалось незначительное повышение НКОЗ и КОЗ относительно дооперационного уровня, что связано с восстановлением прозрачности роговицы в оптической зоне. В дальнейшем сохранилась тенденция к повышению НКОЗ и МКОЗ.

На всех сроках наблюдения отмечалось постепенное понижение значений  $K_{max}$  и  $K_{avg}$  а также величины задней элевации роговицы по сравнению с дооперационными значениями. Статистически достоверными различия средних значений исследуемых показателей были на сроке наблюдения 6 месяцев (таблица).

**Динамика изменений клинико-функциональных и морфологических показателей у пациентов с кератоконусом 1–2-й стадии после локального фемтокреслинкинга ( $n=20$ ),  $M \pm \sigma$**

Метод операции	Параметры	До операции	1–5-й день после операции	1 месяц после операции	6 месяцев после операции
		$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$
Локальный фемтокреслинкинг	НКОЗ	$0,43 \pm 0,19^*$	$0,33 \pm 0,09^*$	$0,53 \pm 0,09^{**}$	$0,63 \pm 0,09^{**}$
	КОЗ	$0,63 \pm 0,09^*$	$0,53 \pm 0,10^*$	$0,67 \pm 0,09^*$	$0,77 \pm 0,09^{**}$
	$K_{max}$ , D	$54,8 \pm 2,32^*$	$53,9 \pm 2,16^*$	$53,0 \pm 2,16^*$	$49,0 \pm 2,16^{**}$
	$K_{avg}$ , D	$46,15 \pm 1,18^*$	$44,6 \pm 1,90^*$	$43,8 \pm 2,05^*$	$42,8 \pm 2,05^*$
	Задняя элевация, мкм	$56,0 \pm 4,20^*$	$55,0 \pm 3,20^*$	$49,0 \pm 4,10^{**}$	$45,0 \pm 3,50^{**}$
	Глубина демаркационной линии, мкм	-	-	$260,3 \pm 21,1$	$240,3 \pm 17,1$
	Пахиметрия в зоне эктазии, мкм	$466 \pm 12,20^*$	$466,1 \pm 15,90^*$	$459,6 \pm 11,5^*$	$471 \pm 10,50^*$

Примечание: различия между средними значениями, отмеченные знаками \* и \*\*, статистически достоверны ( $t > 2,0$ ;  $P < 0,05$ ).

Значения пахиметрии роговицы на 1–5-й день после операции в месте облучения не изменились. К 1-му месяцу отмечалось снижение пахиметрических показателей, что свидетельствовало о начале компактизации роговицы.

По данным ОКТ переднего отрезка демаркационная линия на 2-м визите (1–5-й день после операции) не определялась, хорошо визуализировалась только к 1-му месяцу после операции.

ПЭК оставалась неизменной на всех сроках наблюдения.

При оценке гистоморфологических изменений обращает на себя внимание различная их степень выраженности в центральной и периферической зоне роговицы, соответствующей сформированному интрастромальному каналу.

В раннем послеоперационном периоде (1–5-й день после операции) в центральной зоне роговицы диаметром до 4,0 мм при проведении конфокальной микроскопии отмечались единичные (до 10) псевдокератинизированные эпителиоциты, активированные стромальные кератоциты. Элементов фиброплазии отмечено не было. В параоптической зоне (наружный диаметр до 9,0 мм) в сроке 1–5-й день после операции отмечалось выраженное снижение прозрачности экстрацеллюлярного матрикса за счет стромального отека, появление зон разрежения кератоцитов за счет воздействия энергии фемтосекундного лазера, большого количества активированных кератоцитов. В более поздние сроки наблюдения (1 и 6 месяцев) описанные гистоморфологические изменения в параоптической зоне нивелировались, но отмечались умеренно выраженные явления фиброплазии.

При проведении операций методом кросслинкинга роговичного коллагена с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения фотосенсибилизатора и локальным ультрафиолетовым облучением, а также на сроках наблюдения осложнений не отмечалось.

**Обсуждение.** Данный метод кросслинкинга роговичного коллагена с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения фотосенсибилизатора и локальным ультрафиолетовым облучением позволяет сократить продолжительность операции и ускорить реабилитацию пациентов, однако требуется проведение дальнейшей сравнительной научно-исследовательской работы для оценки возможного влияния интрастромального разреза на биомеханику роговицы и течение кератоконуса в сравнении с классической методикой проведения кросслинкинга роговичного коллагена.

**Заключение.** Метод кросслинкинга роговичного коллагена с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения фотосенсибилизатора и локальным ультрафиолетовым облучением позволяет повысить безопасность лечения кератоконуса, уменьшить риск развития послеоперационных осложнений пациентов.

**Конфликт интересов** не заявляется.

**Авторский вклад:** концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, утверждение рукописи для публикации — В.П. Фокин, Е.Г. Солодкова; получение и обработка данных — Е.Г. Солодкова; написание статьи — Е.Г. Солодкова.

## References (Литература)

- Rabinowitz YS. Keratoconus. Survey of ophthalmology 1998; 42: 297–319.
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin ultrafiolet-A-induced collagen cross-linking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol. 2003; 135 (5): 620–627.
- Pinelli R. C3-R treatment opens new frontiers for keratoconus and corneal ectasia. Eyeward 2007; 34: 36–39.
- Pinelli R, Marzouky MM, El-Shawaf HI. Tensioactive-mediated transepithelial corneal cross-linking: first laboratory report. European Ophthalmic Review 2009; 3 (2): 67–70.
- Krueger RR, Ramos-Esteban JC, Kannelopoulos AJ. Staged intrastromal delivery of riboflavin with UVA cross-linking in advanced bullos keratopathy: laboratory investigation and first clinical case. J Refract Surg 2008; 24 (7): 730–736.
- Kostenev SV, Chernykh VV. Femtosecond Laser Surgery: Principles and Application in Ophthalmology. Novosibirsk: Nauka, 2012; 141 p. Russian (Костенев С. В., Черных В. В. Фемтосекундная лазерная хирургия: принципы и применение в офтальмологии. Новосибирск: Наука, 2012; 141 с.).
- Zotov VV, Salnikov VV, Pozdeyeva NA. Changes in the ultrastructure of the corneal stroma after crosslinking. Practice of medicine 2012; 1 (4): 95–96. Russian (Зотов В. В., Сальников В. В., Поздеева Н. А. Изменения ультраструктуры стромы роговицы после проведения кросслинкинга. Практическая медицина 2012; 1 (4): 95–96).
- Zotov VV, Pashtaev NP, Larionov EV, Pozdeyeva NA, Anisimov SI. A comparative histochemical study of the structure of collagen normal and keratoconus cornea during the crosslinking procedure modeling using femtolazer in vitro. Cataract and Refract Surgery. 2013; 13 (2): 32–36). Russian (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).
- Pashtaev NP, Zotov VV. Comparative analysis of the long-term results of standard and local femtokrosslinking in patients with progressive keratoconus. Vestnik of OSU 2014; 12: 248–251. Russian (Паштаев Н. П., Зотов В. В. Сравнительный анализ отдаленных результатов стандартного и локального фемтокросслинкинга у больных с прогрессирующим кератоконусом. Вестник ОГУ 2014; (12): 248–251).