

Иомдина Е.Н.

## БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЕРАТОРЕФРАКЦИОННОЙ ХИРУРГИИ И КОРНЕАЛЬНОГО КРОССЛИНКИНГА

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, РФ

Представлен аналитический обзор связи биомеханических параметров роговицы с безопасностью и эффективностью кераторефракционных вмешательств, а также с развитием кератэктазий различного генеза, в первую очередь, кератоконуса. Описаны современные возможности диагностики биомеханических нарушений роговицы и способы их коррекции.

**Ключевые слова:** биомеханические свойства роговицы; нарушения рефракции; кератоконус; кросслинкинг

**Для цитирования:** Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 4: 32-37.

**Для корреспонденции:** Иомдина Елена Наумовна; E-mail: iomdina@mail.ru

*Iomdina E.N.*

## THE BIOMECHANICAL ASPECTS OF KERATOREFRACTIVE SURGERY AND CORNEAL CROSS-LINKING

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, 105062, Moscow, Russia

The present analytical review concerns the relationship between the biomechanical characteristics of the cornea, the safety and effectiveness of keratorefractive surgical interventions, and the development of keratectasias of different origin, in the first place formation of the keratoconus. The modern methods for the diagnostics of biomechanical lesions of the cornea and the approaches to their correction are described.

**Key words:** biomechanical properties of the cornea; refractive abnormalitie; keratocone; corneal cross-linking

**Citation:** Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2015; 4: 32-37.

**Correspondence to:** Iomdina Elena Naumova; E-mail: iomdina@mail.ru

Received 15.10.15

В последние десятилетия было установлено, что биомеханические свойства структур глаза и в первую очередь корнеосклеральной оболочки оказывают влияние на результаты измерения внутриглазного давления (ВГД), а также играют определенную роль в патогенезе некоторых заболеваний глаз, в частности, прогрессирующей миопии, глаукомы, кератоконуса и других кератэктазий [1]. Еще одним важным для клинической практики вопросом является связь биомеханических факторов с безопасностью и эффективностью кераторефракционных вмешательств, направленных на коррекцию аномалий рефракции путем изменения толщины и профиля роговицы.

Различные виды кераторефракционной хирургии, включая фемтосекундные лазерные вмешательства, в частности, фоторефракционная кератэктомия (ФРК), лазерный кератомиллез (ЛАЗИК) и его модификации, имплантация интрастромальных роговичных сегментов и другие подобные операции используются очень широко, поскольку, как известно, аномалии рефракции являются наиболее частым оптическим дефектом, снижающим некорректированную остроту зрения, а современные технологии выполнения этих процедур обеспечивают их высокий рефракционный эффект при относительно редко встречающихся осложнениях [2–9].

По последним данным, каждый год в мире проводятся более 3 млн кераторефракционных операций, преимущественно эксимерлазерных ([http://www.neovisioneyecenters.com/laservision\\_correction.html](http://www.neovisioneyecenters.com/laservision_correction.html)). За последние 10 лет, по видимому, за счет применения более совершенной системы абляции клинические результаты этих вмешательств значительно улучшились, что дало дополнительный толчок к росту распространения рефракционной хирургии.

Однако, как при любом хирургическом вмешательстве, в определенных случаях после эксимерлазерной коррекции аметропий отмечаются осложнения: реже интраоперационные, несколько чаще развивающиеся в раннем и даже позднем послеоперационном периоде. Кроме того, конечный рефракционный эффект операции колеблется, иногда отличается от планируемого, бывает нестабильным, особенно при высоких степенях аметропий [6].

В современной рефракционной эксимерлазерной хирургии риск интраоперационных осложнений, в первую очередь благодаря новым совершенным моделям микрокератомов и применению фемтолазеров, сведен к минимуму. В то же время риск послеоперационного снижения зрения продолжает сохраняться. Хотя данные литературы свидетельствуют о том, что частота осложнений такого рода невелика и колеблется в пределах от 1 до 5% [5, 10, 11], учитывая огромное абсолютное число таких операций, даже относительно небольшой процент осложнений на деле означает наличие нарушений зрительных функций у значительного числа пациентов.

Очевидно, что удаление путем эксимерлазерной абляции части стромы роговицы и формирование роговичного лоскута (при операции ЛАЗИК) не только приводит к нарушению анатомической целостности роговицы и ее иннервации, но и индуцирует комплекс изменений, влияющих на ее биомеханические свойства [4].

Действительно, значительно уменьшая толщину роговицы и нарушая ее фибриллярную структуру, эти вмешательства изменяют биомеханические параметры роговицы, вызывая тем самым ее прямое ослабление, либо перераспределение механических напряжений [12]. Это в ряде случаев – через месяц после ЛАЗИК и ФРК или

гораздо позднее – может вызывать наиболее распространенное, по мнению К.Б. Першина и Н.Ф. Пашиновой [4], осложнение – кератэктазию [13], которая в продвинутых стадиях вызывает помутнение роговицы, ее изъязвление, что приводит к необходимости трансплантации донорской роговицы [14].

Во многих исследованиях показано, что причиной послеоперационной (ятрогенной) кератэктазии является критическое снижение биомеханической устойчивости роговицы, ее неспособность поддерживать необходимую форму [1, 15].

По данным Л.И. Балашевича и соавт. [2], частота возникновения кератэктазии после операции LASIK при правильном отборе пациентов сопоставима с таковой при первичном кератоконусе в общей популяции, поэтому меры профилактики должны быть направлены на тщательный предоперационный отбор пациентов и тканесохраняющие воздействия на роговицу. При этом достоверность прогнозирования послеоперационной кератэктазии повышается при использовании современных способов неинвазивной диагностики формы, структуры и аберраций роговицы с помощью корнеотопографии и клинической аберрометрии [16].

Имеются веские основания предполагать, что анализ показателей роговичной биомеханики, наряду с оценкой клинически значимых факторов риска кератэктазии, может повысить надежность идентификации пациентов, входящих в группу риска по развитию эктатических изменений после кераторефракционной хирургии [17]. Высказывается мнение, что биомеханические показатели – корнеальный гистерезис (КГ) и фактор резистентности роговицы (ФРР), полученные с помощью Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert, USA), могут быть полезны в этом отношении, если их правильно анализировать и интерпретировать. Предлагаются также другие специфические параметры корнеограмм, полученных с помощью ORA, ассоциированные с факторами риска [18].

Влияние операций ЛАЗИК и ФРК на биомеханические свойства роговицы, оцениваемые с помощью ORA, изучено В.В. Нероевым и соавт. [3]. Оказалось, что послеоперационное снижение значений КГ и ФРР происходит у всех пациентов независимо от метода операции [3, 19]. Более того, исходный (дооперационный) уровень этих показателей не восстанавливается даже через 2 года после вмешательства. У пациентов с исходной миопией высокой степени КГ после ЛАЗИК составил 83,6% от дооперационного значения, ФРР еще меньше – всего 68,1%; а после ФРК эти показатели, особенно ФРР, восстановились даже в несколько меньшем объеме: КГ – до 80,1%; ФРР до 61,5% [3]. Эти данные качественно совпали с результатом другого исследования, которое также показало существенно большее снижение ФРР, чем КГ после ФРК у пациентов с миопией высокой степени [20].

Исследование биомеханических показателей роговицы целесообразно включить в стандарт обследования пациентов с миопией и миопическим астигматизмом перед проведением эксимерлазерной операции, поскольку значения КГ и ФРР у пациентов с миопией различной степени могут быть критерием выбора метода коррекции. Так, пациентам с миопией слабой и средней степени с изначально низкими значениями КГ и ФРР (меньше 7,5 мм рт. ст. и 6,8 мм рт. ст. соответственно), по мнению В.В. Нероева и соавт. [3], целесообразнее проводить ФРК, а пациентам с миопией высокой степени целесообразнее выполнять ЛАЗИК, поскольку в этом случае риск регресса рефракционного эффекта и послеоперационного развития кератэктазии ниже. К этим выводам близки результаты работы D. Uthoff и соавт. [9], в которой показано, что через 3 мес после ЛАЗИК у пациентов с наличием регресса рефракционного эффекта снижение КГ и ФРР выражено

несколько сильнее, чем у пациентов со стабильной послеоперационной рефракцией.

Интересно, что после эксимерлазерной коррекции гиперметропии методом ЛАЗИК кератэктазия встречается гораздо реже, чем при миопии, несмотря на то, что эта операция менее предсказуема в отношении биомеханических последствий. Причиной, по-видимому, является удаление роговичной ткани преимущественно в парацентральной зоне, которая при гиперметропии изначально характеризуется большей толщиной [14, 15]. Кроме того, как показано в работе С.И. Анисимова и соавт. [21], при всех видах роговичной миопической коррекции величина механических напряжений в центре роговицы увеличивается, а при гиперметропической коррекции – уменьшается.

Таким образом, обследование пациентов с аномалиями рефракции с помощью ORA может быть полезным для контроля биомеханических свойств роговицы в контексте кераторефракционной хирургии, а уточнение и оптимизация параметров этого прибора является в этом отношении весьма перспективным направлением дальнейших исследований. Однако разработка надежных инструментов оценки рисков кераторефракционной хирургии идет и в других направлениях. В качестве информативного диагностического модуля предлагается кератотопография – методика, позволяющая оценить механические напряжения (МН) в роговице [21]. Объединение данных оптического пахиметра (значения толщины роговицы), кератотопографа (распределение кривизны роговицы) и бесконтактного пневмотонометра (уровень ВГД) с помощью разработанной авторами специальной компьютерной программы Evolution, использующей уравнение Лапласа, позволяет получить распределение МН в роговице в виде карты – кератотензотопограммы (КТТ). При близорукости, астигматизме и при наличии тонкой роговицы вид КТТ соответствует таковому в глазах с нормальными параметрами. После вмешательств на роговице, например, после кератотомии, ЛАЗИК, термокератокоагуляции при гиперметропии, вид КТТ изменяется, в особенности изменяются абсолютные значения МН и соотношение их значений, полученных в центре и на периферии роговицы. Выявлено, что в норме МН всегда выше в центре роговицы, чем на периферии. При кератоконусе периферия более напряжена, чем центр роговицы, а основное снижение ригидности роговичной ткани при кератоконусе и других кератэктазиях отмечается в парацентральных зонах. Зона фокуса кератоконуса может совпадать с областью максимальных МН или находиться вне этой области. В результате любых роговичных операций с целью коррекции миопии МН значительно возрастают. При превышении соотношения МН в центре и на периферии роговицы некоторого критического уровня возможно развитие ятрогенных кератэктазий. Анализ КТТ показал, что качественная картина и распределение значений механических нагрузок при кератоконусе и ятрогенных эктазиях идентичны, что может говорить о близости патогенетических механизмов, приводящих к этим патологическим состояниям, за исключением случаев экстремального истончения остаточной стромы роговицы меньше величины 250 мкм, когда развивается эктазия, отличающаяся точным центральным расположением, коррелирующим с зоной предшествовавшей абляции.

Полученные результаты позволяют считать КТТ информативным топографическим методом, позволяющим оценить биомеханические свойства роговицы и определить риск развития критических уровней механических напряжений роговицы.

Необходимо подчеркнуть, что полученные величины параметров МН здоровой роговицы в разных возрастных группах дали возможность определить нормальный темп

увеличения ригидности роговицы вследствие естественного возрастного кроссликинга роговичного коллагена. Эти данные приобретают особую важность для диагностики кератоконуса, несвязанного с постоперационным состоянием.

Как известно, кератоконус – прогрессирующее невоспалительное двустороннее заболевание, характерными признаками которого являются истончение стромы роговицы в центральных или парацентральных отделах и протрузия верхушки конуса. Роговица принимает коническую форму, развивается неправильный астигматизм [22–25].

Проблема кератоконуса становится в последние годы все более актуальной, поскольку его частота существенно растет, составляя в настоящее время не менее 1 на 1000 человек [23, 26, 27]. Это связано как с улучшением качества диагностики и выявления конической роговицы, так и с истинным ростом заболеваемости.

Нарушение каркасной функции роговой оболочки при кератоконусе является, видимо, следствием патологического снижения уровня поперечной связанности (кроссликинга) коллагеновых структур этой соединительной ткани, поскольку именно поперечные связи (сшивки) в основном ответственны за механическую стабильность данного типа биологических тканей [28–30]. Целенаправленные биомеханические исследования *in vitro* показали, что упруго-прочностные параметры и, в частности, модуль упругости в центральной зоне роговицы при кератоконусе существенно ниже, чем в здоровых глазах [31–33].

Эти результаты подтверждаются данными клинических исследований пациентов с кератоконусом с помощью ORA. Так, у пациентов с этим заболеванием, подтвержденным данными кератотопографии, КГ и ФРП оказались достоверно ниже, чем у здоровых лиц, а также у пациентов с миопией и миопическим астигматизмом без признаков кератоконуса, что свидетельствует о снижении общей резистентности роговицы [27, 34–36]. По мере прогрессирования процесса кератэктазии КГ и ФРП, как показано в исследовании S. Shah и M. Laiquzzaman [37], достоверно снижаются, при этом значения ФРП коррелируют с уровнем сферических аберраций, особенно при далекозашедших стадиях кератоконуса, поэтому авторы предлагают использовать эти биомеханические показатели как дополнительные диагностические критерии в оценке состояния роговицы при данном заболевании.

Однако другие авторы указывают, что на результаты оценки биомеханических свойств роговицы с помощью ORA существенное влияние оказывает величина ВГД и толщина роговицы [34, 38, 39], что несколько снижает диагностические возможности метода. Кроме того, исследование проводится в центральной зоне роговицы диаметром приблизительно 3 мм, хотя начальные изменения при кератоконусе могут локализоваться и ближе к периферии [34, 39]. Скрининговая программа прибора ORA вычисляет также индекс кератоконуса, разделяя исследуемые глаза на 5 категорий: здоровые, с подозрением на кератоконус, с начальным, развитым и далекозашедшим кератоконусом. Однако диагностическая специфичность данного метода недостаточно высока, что вносит ограничения в использование ORA как единственного метода для объективного выявления раннего кератоконуса [39, 40].

Эффективного медикаментозного лечения кератоконуса в настоящее время не существует. Для оптической коррекции сниженной при кератоконусе остроты зрения используют жесткие контактные линзы, которые не останавливают прогрессирования заболевания. Существуют различные методы хирургического лечения кератоконуса, которые имеют свои преимущества и недостатки [23, 26, 41–44]. В последнее время для хирургической коррекции и остановки прогрессирования кератоконуса применяют имплантацию интрастромальных роговичных сегментов

(ИРС), которые уплощают оптический центр роговицы, центрируют верхушку конуса, уменьшают степень миопии и астигматизма [44–46].

На современном этапе одним из наиболее эффективных методов профилактики прогрессирования кератоконуса считают кроссликинг роговицы [22, 30, 47].

Еще в 1997 году группа специалистов из Дрездена выдвинула перспективную идею укрепления стромы роговицы путем индукции дополнительных поперечных связей в ее коллагеновых структурах в качестве потенциально лечебного воздействия при кератоконусе [48–51]. Эта идея была основана на известном факте возрастного повышения жесткости роговицы, вызванного естественным формированием поперечных связей в белковых структурах. Отсюда возникло предположение, что искусственное перекрестное сшивание коллагена, характеризующегося в случае кератоконуса повышенной ферментативной уязвимостью (деградацией) и эффектом фибриллярного «проскальзывания», может стать лечебным воздействием, предотвращающим данный патологический процесс [30].

В 2003 году G. Wollensak и соавт. [52] разработали метод повышения уровня поперечной связанности коллагена (кроссликинга) для лечения прогрессирующего кератоконуса с использованием рибофлавина и облучения стромы роговицы ультрафиолетом А (UVA).

Этот метод получил серьезное экспериментальное обоснование: было показано, что после комбинированного воздействия рибофлавина и UVA (с длиной волны 370 нм – пик поглощения рибофлавина) происходит существенное повышение биомеханической стабильности роговицы (увеличение модуля ее упругости примерно на 300%) и ее протеолитической устойчивости (в первую очередь, к коллагеназе), а также формирование больших коллагеновых молекулярных агрегатов с возникновением поперечных сшивок преимущественно между молекулами, находящимися на поверхности фибрилл, а также между протеогликанами в межфибрилярном пространстве [1, 53–59]. Показано, что высокий биомеханический эффект воздействия UVA и рибофлавина достигается только при удалении роговичного эпителия, поскольку эта структура препятствует проникновению фотосенсибилизатора (рибофлавина) в строму роговицы, а без него поглощение UVA-излучения в строме роговицы очень незначительное [60].

В клинике эта методика выполняется практически по той же технологии, что была разработана в эксперименте *in vivo* на животных [1, 22, 47, 61].

Многочисленными клиническими исследованиями показано, что данная методика эффективно останавливает развитие кератоконуса за счет увеличения биомеханической устойчивости роговицы [3, 22, 30, 47, 61]. Оценка отдаленных результатов (10 лет наблюдения) подтвердила стабилизацию патологического процесса на фоне улучшенных корнеотопографических параметров и скорректированной остроты зрения, побочных эффектов (в частности, патологии эндотелия) выявлено не было [47]. Результаты других отдаленных наблюдений (730 глаз, срок наблюдения до 15 лет) обнаружили ослабление эффекта проведенного кроссликинга в 2,5% случаев [30]. В связи с этим авторы предлагают даже в отсутствии жалоб на снижение зрения периодически контролировать топографические и биомеханические показатели роговицы, чтобы при появлении признаков их ухудшения провести повторную процедуру кроссликинга. В то же время в работе W.J. Dupps и S. Wilson [62] указывается, что использование ORA для оценки результатов кроссликинга не всегда оказывается информативным, так как изменение эластичности роговицы может маскировать изменение ее вязкости, в результате КГ остается на исходном уровне, хотя по другим параметрам обработанная роговица оценивается как более жест-

кая. Возможно, более надежным в этом отношении может оказаться использование прибора Corvis (Oculus, Wetzlar, Германия) [63, 64]. В любом случае поиск новых методов контроля биомеханических показателей роговицы представляется актуальным и необходимым.

Стоит отметить, что для усиления эффекта корнеального кросслинкинга в последнее время предложено комбинировать эту процедуру с имплантацией роговичных сегментов (ИРС) [45]. Сравнительное изучение каждого вмешательства по отдельности и их сочетанного применения показало, что наиболее выраженное повышение величины КГ отмечалось именно при комбинированном лечении, причем в том случае, когда сначала проводилась ИРС, а затем кросслинкинг, а не наоборот. Такое комбинированное лечение позволяет достигнуть более значительных результатов (ослабление манифестной рефракции и кератометрических показателей) и в случае кератэктазии, вызванной эксимерлазерной хирургией (ЛАЗИК) [45, 65].

Биомеханические и функциональные эффекты корнеального кросслинкинга продолжают изучаться, разрабатываются новые методические приемы и расширяются области применения этой перспективной и высокоэффективной технологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. *Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения*. М.: Реальное время; 2015.
- Балашевич Л.И., Качанов А.Б., Головатенко С.П. Развитие кератэктазии после эксимерных лазерных рефракционных операций. *Офтальмохирургия*. 2009; 6: 4–9.
- Нероев В.В., Ханджян А.Т., Манукян И.В. Оценка влияния эксимерлазерных кераторефракционных операций ЛАСИК и ФРК на биомеханические свойства роговицы. *Офтальмология*. 2009; 6 (1): 24–9.
- Першин К.В., Пашинова Н.Ф. Осложнения LASIK: анализ 12500 операций. *Русский медицинский журнал*. 2000; 1 (4): 96–100.
- Тарутта Е.П., Ларина Т.Ю., Ходжабекян Н.В. и др. Отдаленные результаты фоторефракционной кератэктомии при помощи эксимерного лазера MEL-60. *Вестник офтальмологии*. 2004; 120 (5): 35–7.
- Solomon K.D., Fernández de Castro L.E., Sandoval H.P. et al. LASIK world literature review: quality of life and patient satisfaction. *Ophthalmology*. 2009; 116 (4): 691–701.
- Torquetti L., Berbel R.F., Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J. Refract. Surg.* 2009; 35 (10): 1768–73.
- Torres R.M., Merayo-Llaves J., Jaramillo M.A., Galvis V. Corneal biomechanics. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2005; 80 (4): 215–23.
- Uthoff D., Hebestedt K., Duncker G.I.W., Spörl E. Einfluss der kornealen Biomechanik auf die Myopie regression nach Laser-in-situ-Keratomiileusis. *Ophthalmologie*. 2013; 110: 41–7.
- Seiler T., McDonnell P.J. Excimer laser photorefractive keratectomy. *Surv. Ophthalmol.* 1995; 40 (2): 89–118.
- Trokel S. Evaluation of excimer corneal surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 1989; 15 (7): 373–83.
- Hjortdal J.O. On the biomechanical properties of the cornea with particular reference to refractive surgery. *Acta Ophthalmol. Scandinavica*. 1998; Suppl. 76(225): 1–23.
- Dawson D.G., Grossniklaus H.E., McCarey B.E., Edelhauser H.F. Biomechanical and wound healing characteristics of corneas after excimer laser keratorefractive surgery: is there a difference between advanced surface ablation and sub-Bowman's keratomileusis? *J. Refract. Surg.* 2008; 24 (1): S90.
- Qazi M.A., Roberts C.J., Mahmoud A.M., Pepose J.S. Differences in the early biomechanical effects of hyperopic and myopic laser in situ keratomileusis. *J. Cataract Refract. Surg.* 2010; 36 (6): 947–53.
- De Medeiros F.W., Sinha-Roy A., Alves M.R., Wilson S.E., Dupps W.J. Jr. Topographic and biomechanical differences between hyperopic and myopic laser in situ keratomileusis. *J. Cataract Refract. Surg.* 2005; 31 (1): 48–60.
- Балашевич Л.И., Качанов А.Б. *Клиническая кернеотопография и aberromетрия*. М.; 2009.
- Roy A.S., Shetty R., Kummelil M.K. Keratoconus: a biomechanical perspective on loss of corneal stiffness. *Indian J. Ophthalmol.* 2013; 61 (8): 392–3.
- Rendlman B. Оценка риска развития кератоконуса после кераторефракционных вмешательств. *Euro Times*; 16.07.2014. Available at: <http://www.eurotimesrussian.org/newsitem.asp?id=2580>
- Almeida F.B., Braz F., Pereira C., Filipe H.P., Maia-Sêco J. Corneal biomechanical and tonometric correlations after myopic LASIK. In: *Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE)*. Abstract Book. Copenhagen; 2013: 164.
- Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Ивашенко Ж.Н. и др. Оценка изменения биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы и внутриглазного давления после склероукрепляющих и кераторефракционных вмешательств у детей и взрослых с миопией. В кн.: *Российский общенациональный офтальмологический форум: Сборник научных трудов*. М.; 2008: 544–8.
- Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Смотрич Е.А., Загородная Т.С., Золоторевский К.А. Кератотенотопография – новые диагностические возможности изучения биомеханических свойств роговицы. *Офтальмология*. 2011; 8 (4): 13–7.
- Нероев В.В., Ханджян А.Т., Пенкина А.В., Слярова А.С. Применение кросслинкинга роговичного коллагена в лечении кератоконуса I–II стадии. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 5 (1): 62–4.
- Слонимский Ю.Б., Слонимский А.Ю. Кератоконус. Современные представления о болезни, тактика ведения больных, радикальная хирургия. Available at: <http://www.sfe.ru/information/articles/keratokonus.html>.
- Krachmer J.H., Feder R.S., Belin M.W. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv. Ophthalmol.* 1984; 28 (4): 293–322.
- Meek K.M., Tuft S.J., Huang Y. et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 1948–56.
- Аветисов С.Э. Диагностика кератоконуса. *Глаз*. 1999; 1: 12–5.
- Нероев В.В., Ханджян А.Т., Зайцева О.В. Кросслинкинг роговичного коллагена – новый способ лечения кератоконуса. Обзор литературы. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2007; 7 (3): 4–8.
- Galatic A., Blazej A., Kubena K. Obsah pricnych vazeb v kolagenu očni belimy a rohovky. *Csl. Oftalmol.* 1983; 39 (6): 424–9.
- Harding J.J., Crabbe M.J.C. Cross-linking sites of corneal and sclera collagens and their relationship to keratoconus and degenerative myopia. *Ophthalm. Res.* 1980; 12: 139–42.
- Meek K.M., Hayes S. Corneal cross-linking – a review. *Ophthalm. Physiol. Opt.* 2013; 33: 78–93.
- Andreassen T.T., Simonsen A.H., Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp. Eye Res.* 1980; 31: 435–41.
- Edmund C. Corneal elasticity and ocular rigidity in normal and keratoconic eyes. *Acta Ophthalmol.* 1988; 66: 134–40.
- Nash S.R., Green P.R., Foster C.S. Comparison of mechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp. Eye Res.* 1982; 35: 413–23.
- Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Биомеханические свойства роговицы: клиническое значение, методы исследования, возможности систематизации подходов к изучению. *Вестник офтальмологии*. 2010; 126 (6): 3–7.
- Fontes B.M., Ambrósio R. Jr., Jardim D., Velarde G.C., Nosé W. Ability of corneal biomechanical metrics and anterior segment data in the differentiation of keratoconus and healthy corneas. *Arg. Bras. Oftalmol.* 2010; 73 (4): 333–7.
- Piñero D.P., Alio J.L., Barraquer R.I., Michael R., Jiménez R. Corneal biomechanics, refraction, and corneal aberrometry in keratoconus: An integrated study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51: 1948–55.
- Shah S., Laiquzzaman M. Comparison of corneal biomechanics in pre- and post-refractive surgery and keratoconic eyes by Ocular Response Analyser. *Contact Lens Anterior Eye*. 2009; 32 (3): 129–32.
- Арутюнян Л.Л. Роль биомеханических свойств глаза в определении целевого давления. *Глаукома*. 2007; 3: 60–9.
- Touboul D., Bénard A., Mahmoud A.M. et al. Early biomechanical keratoconus pattern measured with an Ocular Response Analyzer: curve analysis. *J. Cataract Refract. Surg.* 2011; 37 (12): 2144–50.
- Fontes B.M., Ambrósio R. Jr., Salomão M., Velarde G.O., Nosé W. Biomechanical and tomographic analysis of unilateral keratoconus. *J. Refract. Surg.* 2010; 26 (9): 677–81.

41. Schweitzer C., Roberts C.J., Mahmoud A.M. et al. Screening of forme frusta keratoconus with the Ocular Response Analyzer. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (5): 2403–10.
42. Каспаров А.А., Каспарова Е.А. Принципы эксимерлазерного и хирургического лечения кератоконуса. *Рефракционная хирургия и офтальмология.* 2002; 2 (3): 21–4.
43. Слонимский Ю.Б. Кератоконус. Контактные линзы или кератопластика? *Глаз.* 1998; 4: 28–9.
44. Colin J., Velou S. Current surgical options for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 2003; 29 (2): 379–86.
45. Пенкина А.В., Нероев В.В., Ханджян А.Т., Скларова А.С. Фемтолазерная имплантация интрастромальных роговичных сегментов в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена в лечении кератоконуса. *Практическая медицина. Офтальмология.* 2012; 1 (4): 111–4.
46. Kymionis G.D., Syganos C.S., Tsiklis N.S. Long-term follow-up of intacs in keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2007; 143 (2): 236–44.
47. Theuring A., Spoerl E., Pillunat L.E., Raiskup F. Hornhautkollagenvernetzung mit Riboflavin und UVA-Licht bei Patienten mit progressive Keratokonus. 10-Jahres-Ergebnisse. *Ophthalmologie.* 2014; 112(2): 1–4.
48. Spoerl E., Huhle M., Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp. Eye Res.* 1998; 66 (1): 97–103.
49. Spoerl E., Huhle M., Kasper M., Seiler T. Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking. *Ophthalmology.* 1997; 94 (12): 902–6.
50. Spoerl E., Seiler T. Techniques for stiffening the cornea. *J. Refract. Surg.* 1999; 15: 711–3.
51. Wollensak G., Ihme A., Seiler T. Neue Befunde bei Keratokonus. *Fortschr. Ophthalmol.* 1987; 84: 28–32.
52. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135: 620–7.
53. Иомдина Е.Н., Воллензак Г. Экспериментальное укрепление роговицы и склеры путем повышения уровня их поперечной связанности. В кн.: *Биомеханика глаза: Сборник трудов конференции.* М.; 2007: 87–93.
54. Иомдина Е.Н., Воллензак Г., Мухамедьяров Ф., Саламатина О.Б., Руднев С.Н. Новые возможности повышения биомеханической устойчивости склеры при прогрессирующей близорукости. В кн.: *Биомеханика глаза: Сборник трудов межрегионального семинара.* М.; 2004: 63–7.
55. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of cross-linked cornea against enzymatic digestion. *Curr. Eye Res.* 2004; 29: 35–40.
56. Stewart J., Lee O.-T., Wong F., Schultz D., Lamy R. Crosslinking with ultraviolet-A and riboflavin reduces corneal permeability. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52: 9275–8.
57. Hayes S., Kamma-Lorger C., Boote C. et al. The effect of riboflavin/UVA collagen cross-linking therapy on the structure and hydrodynamic behaviour of the ungulate and rabbit corneal stroma. *PLoS One.* 2013; doi: 10.1371/journal.pone.0052860, accessed 22/01/2013.
58. Wollensak G., Iomdina E., Dittert D.-D., Herbst H. Wound healing in the rabbit cornea after corneal collagen-crosslinking using riboflavin and UVA. *Cornea.* 2007; 26: 600–5.
59. Wollensak G., Redl B. Gel electrophoretic analysis of corneal collagen after photodynamic cross-linking treatment. *Cornea.* 2008; 27: 353–6.
60. Wollensak G., Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J. Cataract Refract. Surg.* 2009; 35 (3): 540–6.
61. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2006; 17: 356–60.
62. Dupps W.J., Wilson S. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp. Eye Res.* 2006; 83 (4): 709–20.
63. Hong J., Xu J., Wei A. et al. A new tonometer – the Corvis ST tonometer: clinical comparison with noncontact and Goldmann applanation tonometers. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (1): 659–65.
64. Huseynova T., Waring G.O. VI, Roberts C., Krueger R.R., Tomita M. Corneal biomechanics as a function of intraocular pressure and pachymetry by dynamic infrared signal and Scheimpflug imaging analysis in normal eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 2014; 157: 885–93.
65. Kamburoglu G., Ertan A. Intacs implantation with sequential collagen crosslinking treatment in postoperative LASIK ectasia. *J. Refract. Surg.* 2008; 24 (7): 726–9.

Поступила 15.10.15

Работа поддержана грантом РФФИ 15-29-03874.

## REFERENCES

1. Iomdina E.N., Bauer S.M., Kotlyar K.E. *Eye Biomechanics: Theoretical Aspects and Clinical Applications.* [Biomechanika glaza: teoreticheskie aspekty i klinicheskie prilozheniya]. Moscow: Real Time; 2015. (in Russian)
2. Balashevich L.I., Kachanov A.B., Golovatenko S.P. Keratectasia after excimer laser surgery. *Oftal'mokhirurgiya.* 2009; 6: 4–9. (in Russian)
3. Neroev V.V., Khandzhan A.T., Manukyan I.V. The impact of excimer laser keratorefractive surgeries LASIK and PRK on corneal biomechanical properties. *Oftal'mologiya.* 2009; 6 (1): 24–9. (in Russian)
4. Pershin K.V., Pashinova N.F. Complications of LASIK: analysis of 12500 surgeries. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2000; 1 (4): 96–100. (in Russian)
5. Tarutta E.P., Larina T.Yu., Khodzhabekyan N.V. et al. Remote results of photorefractive keratotomy using MEL-60 excimer laser. *Vestnik oftal'mologii.* 2004; 120 (5): 35–7. (in Russian)
6. Solomon K.D., Fernández de Castro L.E., Sandoval H.P. et al. LASIK world literature review: quality of life and patient satisfaction. *Ophthalmology.* 2009; 116 (4): 691–701.
7. Torquetti L., Berbel R.F., Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J. Refract. Surg.* 2009; 35 (10): 1768–73.
8. Torres R.M., Merayo-Llòves J., Jaramillo M.A., Galvis V. Corneal biomechanics. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2005; 80 (4): 215–23.
9. Uthoff D., Hebestedt K., Duncker G.I.W., Spörl E. Einfluss der kornealen Biomechanik auf die Myopie regression nach Laser-in-situ-Keratomiileusis. *Ophthalmologie.* 2013; 110: 41–7.
10. Seiler T., McDonnell P.J. Excimer laser photorefractive keratectomy. *Surv. Ophthalmol.* 1995; 40 (2): 89–118.
11. Trokel S. Evaluation of excimer corneal surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 1989; 15 (7): 373–83.
12. Hjortdal J.O. On the biomechanical properties of the cornea with particular reference to refractive surgery. *Acta Ophthalmol. Scandinavica.* 1998; Suppl. 76(225): 1–23.
13. Dawson D.G., Grossniklaus H.E., McCarey B.E., Edelhauser H.F. Biomechanical and wound healing characteristics of corneas after excimer laser keratorefractive surgery: is there a difference between advanced surface ablation and sub-Bowman's keratomiileusis? *J. Refract. Surg.* 2008; 24 (1): S90.
14. Qazi M.A., Roberts C.J., Mahmoud A.M., Pepose J.S. Differences in the early biomechanical effects of hyperopic and myopic laser in situ keratomileusis. *J. Cataract Refract. Surg.* 2010; 36 (6): 947–53.
15. De Medeiros F.W., Sinha-Roy A., Alves M.R., Wilson S.E., Dupps W.J. Jr. Topographic and biomechanical differences between hyperopic and myopic laser in situ keratomileusis. *J. Cataract Refract. Surg.* 2005; 31 (1): 48–60.
16. Balashevich L.I., Kachanov A.B. *Clinical Corneotopography and Aberrometry.* [Klinicheskaya korneotopografiya i aberrometriya]. Moscow; 2009. (in Russian)
17. Roy A.S., Shetty R., Kummelil M.K. Keratoconus: a biomechanical perspective on loss of corneal stiffness. *Indian J. Ophthalmol.* 2013; 61 (8): 392–3.
18. Rendlman B. Оценка риска развития кератоконуса после кераторефракционных вмешательств. *Euro Times;* 16.07.2014. Available at: <http://www.eurotimesrussian.org/newsitem.asp?id=2580>
19. Almeida F.B., Braz F., Pereira C., Filipe H.P., Maia-Sêco J. Corneal biomechanical and tonometric correlations after myopic LASIK. In: *Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE).* Abstract Book. Copenhagen; 2013: 164.
20. Iomdina E.N., Tarutta E.P., Ivashchenko Zh.N. The change of corneoscleral biomechanical properties and intraocular pressure after sclera reinforcement and keratorefractive surgeries in myopic children and adults. In: *Russian National Ophthalmological Forum. Collection of scientific Works.* [Rossiyskiy obshchenatsional'nyy oftal'mologicheskii forum: Sbornik nauchnykh trudov]. Moscow; 2008: 544–8. (in Russian)
21. Anisimov S.I., Anisimova S.Yu., Smotrich E.A., Zavgorodnyaya T.S., Zolotarevskiy K.A. Keratostenotopography – new possibilities for the study of corneal biomechanical properties. *Oftal'mologiya.* 2011; 8 (4): 13–7. (in Russian)
22. Neroev V.V., Khandzhan A.T., Penkina A.V., Sklyarova A.S. Using corneal collagen crosslinking in the treatment of keratoconus

- stages I and II. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2012; 5 (1): 62–4. (in Russian)
23. Slonimskiy Yu.B., Slonimskiy A.Yu. Keratoconus: modern knowledge of the disease, patients control and surgery. Available at: <http://www.sfe.ru/information/articles/keratokonus.html>. (in Russian)
  24. Krachmer J.H., Feder R.S., Belin M.W. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv. Ophthalmol.* 1984; 28 (4): 293–322.
  25. Meek K.M., Tuft S.J., Huang Y. et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 1948–56.
  26. Avetisov S.E. Diagnostics of keratoconus. *Glaz*. 1999; 1: 12–5. (in Russian)
  27. Neroev V.V., Khandzyan A.T., Zaytseva O.V. Corneal collagen crosslinking – a new technique for the keratoconus treatment. Literature review. *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya*. 2007; 7 (3): 4–8. (in Russian)
  28. Galatic A., Blazej A., Kubena K. Obsah pricnych vazeb v kolagenu očni belimy a rohovky. *Csl. Oftalmol.* 1983; 39 (6): 424–9.
  29. Harding J.J., Crabbe M.J.C. Cross-linking sites of corneal and sclera collagens and their relationship to keratoconus and degenerative myopia. *Ophthalm. Res.* 1980; 12: 139–42.
  30. Meek K.M., Hayes S. Corneal cross-linking – a review. *Ophthalm. Physiol. Opt.* 2013; 33: 78–93.
  31. Andreassen T.T., Simonsen A.H., Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp. Eye Res.* 1980; 31: 435–41.
  32. Edmund C. Corneal elasticity and ocular rigidity in normal and keratoconic eyes. *Acta Ophthalmol.* 1988; 66: 134–40.
  33. Nash S.R., Green P.R., Foster C.S. Comparison of mechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp. Eye Res.* 1982; 35: 413–23.
  34. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. Biomechanical properties of the cornea: clinical value, methods of examination, possibilities of the investigation approaches. *Vestnik oftal'mologii*. 2010; 126 (6): 3–7. (in Russian)
  35. Fontes B.M., Ambrósio R. Jr., Jardim D., Velarde G.C., Nosé W. Ability of corneal biomechanical metrics and anterior segment data in the differentiation of keratoconus and healthy corneas. *Arg. Bras. Oftalmol.* 2010; 73 (4): 333–7.
  36. Piñero D.P., Alio J.L., Barraquer R.I., Michael R., Jiménez R. Corneal biomechanics, refraction, and corneal aberrometry in keratoconus: An integrated study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51: 1948–55.
  37. Shah S., Laiquzzaman M. Comparison of corneal biomechanics in pre- and post-refractive surgery and keratoconic eyes by Ocular Response Analyser. *Contact. Lens Anterior Eye*. 2009; 32 (3): 129–32.
  38. Arutyunyan L.L. The role of biomechanical properties of the eye in the determination of target intraocular pressure. *Glaukoma*. 2007; 3: 60–9. (in Russian)
  39. Touboul D., Bénard A., Mahmoud A.M. et al. Early biomechanical keratoconus pattern measured with an Ocular Response Analyzer: curve analysis. *J. Cataract Refract. Surg.* 2011; 37 (12): 2144–50.
  40. Fontes B.M., Ambrósio R. Jr., Salomão M., Velarde G.O., Nosé W. Biomechanical and tomographic analysis of unilateral keratoconus. *J. Refract. Surg.* 2010; 26 (9): 677–81.
  41. Schweitzer C., Roberts C.J., Mahmoud A.M. et al. Screening of forme frusta keratoconus with the Ocular Response Analyzer. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (5): 2403–10.
  42. Kasparov A.A., Kasparova E.A. Principles of eximer laser and surgical treatment of keratoconus. *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya*. 2002; 2 (3): 21–4. (in Russian)
  43. Slonimskiy Yu.B. Keratoconus. Contact lenses or keratoplasty? *Glaz*. 1998; 4: 28–9. (in Russian)
  44. Colin J., Velou S. Current surgical options for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 2003; 29 (2): 379–86.
  45. Penkina A.V., Neroev V.V., Khandzyan A.T., Sklyarova A.S. Femtolaser implantation of intrastromal segments combined with corneal collagen crosslinking in the treatment of keratoconus. *Prakticheskaya meditsina. Oftal'mologiya*. 2012; 1 (4): 111–4. (in Russian)
  46. Kymionis G.D., Syganos C.S., Tsiklis N.S. Long-term follow-up of intacs in keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2007; 143 (2): 236–44.
  47. Theuring A., Spoerl E., Pillunat L.E., Raiskup F. Hornhautkollagenvernetzung mit Riboflavin und UVA-Licht bei Patienten mit progressive Keratokonus. 10-Jahres-Ergebnisse. *Ophthalmologie*. 2014; 112(2): 1–4 (Article in German).
  48. Spoerl E., Huhle M., Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp. Eye Res.* 1998; 66 (1): 97–103.
  49. Spoerl E., Huhle M., Kasper M., Seiler T. Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking. *Ophthalmology*. 1997; 94 (12): 902–6.
  50. Spoerl E., Seiler T. Techniques for stiffening the cornea. *J. Refract. Surg.* 1999; 15: 711–3.
  51. Wollensak G., Ihme A., Seiler T. Neue Befunde bei Keratokonus. *Fortschr. Ophthalmol.* 1987; 84: 28–32.
  52. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135: 620–7.
  53. Iomdina E.N., Wollenzak G. Experimental reinforcement of the cornea and sclera by the increase of their crosslinking. In: *Ocular Biomechanics. Proceedings of the Conference. [Biomekhanika glaza: Sbornik trudov konferentsii]*. Moscow; 2007: 87–93. (in Russian)
  54. Iomdina E.N., Wollenzak G., Mukhamedjarov F., Salamatina O.B., Rudnev S.N. New possibilities of the increase of the sclera biomechanical stability in progressive myopia. In: *Ocular Biomechanics. Proceedings of the interregional seminar. [Biomekhanika glaza: Trudy mezhregional'nogo seminar]*. Moscow; 2004: 63–7. (in Russian)
  55. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of cross-linked cornea against enzymatic digestion. *Curr. Eye Res.* 2004; 29: 35–40.
  56. Stewart J., Lee O.-T., Wong F., Schultz D., Lamy R. Crosslinking with ultraviolet-A and riboflavin reduces corneal permeability. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52: 9275–8.
  57. Hayes S., Kamma-Lorger C., Boote C. et al. The effect of riboflavin/UVA collagen cross-linking therapy on the structure and hydrodynamic behaviour of the ungulate and rabbit corneal stroma. *PLoS One*. 2013; doi: 10.1371/journal.pone.0052860, accessed 22/01/2013.
  58. Wollensak G., Iomdina E., Dittert D.-D., Herbst H. Wound healing in the rabbit cornea after corneal collagen-crosslinking using riboflavin and UVA. *Cornea*. 2007; 26: 600–5.
  59. Wollensak G., Redl B. Gel electrophoretic analysis of corneal collagen after photodynamic cross-linking treatment. *Cornea*. 2008; 27: 353–6.
  60. Wollensak G., Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J. Cataract Refract. Surg.* 2009; 35 (3): 540–6.
  61. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2006; 17: 356–60.
  62. Dupps W.J., Wilson S. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp. Eye Res.* 2006; 83 (4): 709–20.
  63. Hong J., Xu J., Wei A. et al. A new tonometer – the Corvis ST tonometer: clinical comparison with noncontact and Goldmann applanation tonometers. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (1): 659–65.
  64. Huseynova T., Waring G.O. VI, Roberts C., Krueger R.R., Tomita M. Corneal biomechanics as a function of intraocular pressure and pachymetry by dynamic infrared signal and Scheimpflug imaging analysis in normal eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 2014; 157: 885–93.
  65. Kamburoglu G., Ertan A. Intacs implantation with sequential collagen crosslinking treatment in postoperative LASIK ectasia. *J. Refract. Surg.* 2008; 24 (7): 726–9.