

Сравнительный анализ клинико-функциональных и морфологических результатов фемтосекундного, трансэпителиального и стандартного кросслинкинга роговичного коллагена

В.В. Нероев, А.Т. Ханджян, О.Г. Оганесян, А.В. Пенкина, К.Б. Летникова

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

*Цель работы — провести сравнительный анализ клинико-функциональных и морфологических результатов лечения прогрессирующего кератоконуса методом фемтосекундного, трансэпителиального и стандартного кросслинкинга роговичного коллагена. **Материал и методы.** Обследовано 114 пациентов (148 глаз) в возрасте от 18 до 35 лет с прогрессирующим кератоконусом I–III стадий и ятрогенной кератэктазией. Все пациенты были разделены на 3 группы: в 1-й группе (39 пациентов, 47 глаз) проведен фемтосекундный кросслиндинг роговичного коллагена, во 2-й группе (33 пациента, 45 глаз) — трансэпителиальный кросслиндинг и в 3-й группе (42 пациента, 56 глаз) — кросслиндинг по стандартной методике. **Результаты.** Анализ данных конфокальной микроскопии через год после фемтосекундного и стандартного кросслинкинга роговичного коллагена показал эффект «сшивания» в передней и средней строме роговицы, увеличение плотности экстрацеллюлярного матрикса, регенерацию субэпителиальных и стромальных нервных волокон, репопуляцию кератоцитов. Через год после проведения трансэпителиального кросслинкинга популяция кератоцитов была восстановлена. Отмечалась легкая складчатость в передней строме за счет эффекта «сшивания». **Заключение.** Сохранение эпителиального слоя роговицы при выполнении фемтосекундного кросслинкинга позволяет снизить риск инфекционных осложнений эрозированной поверхности роговицы, уменьшить зрительный дискомфорт, болевые ощущения у пациентов в раннем послеоперационном периоде, сократить период реабилитации. После трансэпителиального кросслинкинга роговичного коллагена выраженного эффекта «сшивания» в строме не было обнаружено, а имевшийся слабый положительный результат позволяет рекомендовать данную методику к проведению у детей, у пациентов с тонкой роговицей, с возможными осложнениями при реэпителизации, с профилактической целью при невысоких темпах прогрессирования.*

Ключевые слова: роговица, эпителий, фемтосекундный лазер, кросслиндинг роговичного коллагена.

Российский офтальмологический журнал, 2017; 2: 47-53

Кератоконус — мультифакториальное заболевание, возникновение и прогрессирование которого основано на потере структурной целостности и истончении стромы роговицы. На ранних стадиях данной патологии снижение остроты зрения происходит из-за миопии и нерегулярного астигматизма. Актуальность проблемы кератоконуса обусловле-

на увеличением числа случаев данной патологии, широким возрастным диапазоном, двусторонним поражением органа зрения. Частота выявления кератоконуса — 50–230 случаев на 100 тыс. человек [1]. Классический кератоконус, как правило, начинается и прогрессирует в период полового созревания, а после 40 лет стабилизируется. Однако в последнем

десятилетиями возрастной диапазон данной патологии расширился, средний возраст дебюта кератоконуса сместился в возрастные пределы 21–37 лет. Чем позже развивается данное заболевание, тем благоприятнее прогноз. Развитие кератоконуса может быть связано с такими генетическими нарушениями, как синдром Дауна, синдром Тернера, синдром Марфана [2–4]. Актуальными на сегодняшний день представляются аллергическая и инфекционная теории развития кератоконуса [5, 6].

Ятрогенная кератэктазия, угрожающее зрению осложнение кераторефракционной хирургии, характеризуется прогрессирующим увеличением преломляющей силы роговицы и стромальным истончением, что приводит к зрительным абберациям и значительному снижению остроты зрения, встречается в 0,2–0,4 % случаев [7]. Увеличение числа ятрогенных кератэктазий обусловлено ростом количества выполненных кераторефракционных операций, а также расширением диагностических возможностей [8, 9].

Кросслинкинг роговичного коллагена (CXL) — эффективная техника замедления прогрессирования кератоконуса и постоперационных кератэктазий. CXL как метод лечения кератоконуса был предложен в 2003 г. G. Wollensak и соавт. [10]. Данный метод представляет собой фотополимеризацию стромальных волокон в результате воздействия на роговицу рибофлавина и ультрафиолетового (УФ) излучения [11]. Как следствие, формируются дополнительные связи между молекулами роговичного коллагена, увеличивается его сопротивляемость к эндогенным протеазам — предполагаемой причине развития эктазий, повышается механическая прочность роговицы, стабилизируется процесс прогрессирования кератоконуса, предотвращается необходимость пересадки роговицы [12–15]. CXL показан пациентам на ранних стадиях заболевания, у которых прогрессирование эктазии подтверждено клиническими и инструментально-диагностическими данными в динамике. При выполнении CXL по стандартной методике (CXL еpi-off) в оптической зоне механически удаляется эпителий, инстиллируется раствор рибофлавина с последующим УФ-облучением роговицы. Несмотря на то, что CXL еpi-off хорошо зарекомендовал себя в клинической практике, предпринимаются усилия, направленные на повышение безопасности и комфорта пациентов путем проведения процедуры без удаления эпителия роговицы. Есть случаи, когда скарификация нежелательна или противопоказана: у детей [16], пациентов после рефракционных лазерных вмешательств с толщиной роговицы менее 400 мкм, с исходно тонкой роговицей. Альтернативой CXL еpi-off является трансэпителиальный CXL (CXL еpi-on), при котором роговица не подвергается деэпителизации. Это безопасный и хорошо переносимый метод. В эксперименте было показано, что биомеханическая эффективность CXL еpi-on

существенно слабее, чем стандартного [17]. Однако, по мнению R. Pinelli, эпителий существенно не затрудняет прохождение рибофлавина в строму роговицы. Авторы отмечают, что раствор рибофлавина проникает через эпителий за 6 мин, через 14 мин он проникает в строму роговицы, а в течение 30 мин наблюдается полное насыщение роговицы рибофлавином [18]. Метод фемтосекундного CXL (Femto CXL) был предложен американским офтальмологом J. Kanellopoulos [19], он заключается в формировании с помощью фемтосекундного лазера кармана в стромальных слоях роговицы, в который затем вводится рибофлавин, с последующим УФ-облучением роговицы [20]. Femto CXL наравне со стандартной методикой является процедурой, улучшающей функциональные показатели при кератоконусе, в послеоперационном периоде происходит значительное замедление прогрессирования заболевания [21–24]. К неоспоримым преимуществам Femto CXL относятся: сохранение эпителиального слоя роговицы, как следствие снижается риск инфекционных осложнений, менее болезненно происходит заживление роговицы, сокращается период реабилитации пациентов [25].

ЦЕЛЬ работы — провести сравнительный анализ клинико-функциональных и морфологических результатов лечения прогрессирующего кератоконуса методом Femto CXL, CXL еpi-on и CXL еpi-off.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

CXL был проведен 114 пациентам (148 глаз) в возрасте от 18 до 35 лет с прогрессирующим кератоконусом I–III стадии и ятрогенной кератэктазией, из них 39 (47 глаз) — Femto CXL (1-я группа), 33 (45 глаз) — CXL еpi-on (2-я группа) и 42 (56 глаз) — CXL еpi-off (3-я группа). Критерием прогрессирования дистрофического процесса служило увеличение максимальной преломляющей силы роговицы (K_{max}) на 1 дптр и более при исследовании на шаймпфлюг-анализаторе Galilei G6 (ZIEMER, Швейцария) в течение 6 мес — 1 года. В исследование вошли пациенты без помутнений роговицы и с остротой зрения с максимальной коррекцией 0,4 и более. В группы исследования не включали пациентов с воспалительными заболеваниями роговицы, выраженным синдромом сухого глаза, беременных женщин. До и после процедуры наряду со стандартными офтальмологическими методами обследования пациентам проводилось исследование на шаймпфлюг-анализаторе Galilei G6, определялись биомеханические свойства роговицы на Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Inc., США), проводилась конфокальная микроскопия с помощью Confoscan 4 (Nidek, Япония). Все исследования проходили до операции, через неделю, 3, 6 мес и год после нее.

В 1-й группе исходная острота зрения с коррекцией составила $0,52 \pm 0,02$, во 2-й группе —

0,49 ± 0,03 и в 3-й — 0,66 ± 0,03. Дооперационная толщина роговицы в 1-й и 2-й группах, соответственно, была 437,50 ± 3,53 и 411,25 ± 3,71 мкм, в 3-й группе — 461,5 ± 3,75 мкм. В 1-ю группу вошли пациенты с K_{max} 51,15 ± 0,34 дптр, во 2-ю группу — 51,19 ± 0,35 дптр и в 3-ю группу — 49,20 ± 0,33 дптр.

CXL проводился под местной инстилляционной анестезией (алкаин 0,5 %).

При проведении CXL еpi-off в оптической зоне механически удалялся эпителий заданного диаметра (8–9 мм), инстиллировался раствор нормотонического рибофлавина (рибофлавин 0,1 % и декстран 20 %) по 1–2 капли каждые 2 мин в течение 30 мин (15 закапываний). Через 30 мин проводилась биомикроскопия в синем свете для выявления желтого окрашивания влаги передней камеры. Затем настраивался фокус излучения (расстояние между излучателем и роговицей пациента — 5 см), диаметр луча на роговице (избегали облучения зоны лимба) и выполнялась активация УФ-излучения. Нами использовалась система УФ-излучения ОРТОХ-Link (ОРТО, Бразилия) с длиной волны 365 нм, мощностью излучения — 3,0 мВт/см² (5,4 Дж/см²). Одновременно продолжалась инстиляция раствора нормотонического рибофлавина (1–2 капли каждые 2 мин). УФ-облучение осуществлялось в течение 30 мин. Операция заканчивалась закапыванием антибактериального препарата и накладыванием мягкой контактной линзы.

При проведении Femto CXL интрастромальный роговичный карман (диаметр — 8,0 мм, глубина — 140 мкм, ширина/глубина входного туннеля — 3,0/5,04 мм) формировали с помощью фемтосекунд-

ного лазера FEMTO LDV Z 6 (ZIEMER, Швейцария). Раствор нормотонического рибофлавина (рибофлавин 0,1 % и декстран 20 %) вводили в сформированный карман (рис. 1) с помощью тупоконечной канюли по 1–2 капли каждые 2 мин в течение 30 мин (15 закапываний). Для УФ-облучения мы использовали вышеуказанную систему УФ-излучения ОРТОХ-Link (ОРТО, Бразилия). УФ-облучение осуществлялось в течение 30 мин, параллельно инстиллировали рибофлавин каждые 2 мин, после чего закапывали антибактериальный препарат и накладывали мягкую контактную линзу.

При проведении CXL еpi-on скарификация поверхностного эпителия не проводилась, инстиллировался раствор 0,25 % рибофлавина, содержащий консервант — бензалкония хлорид, по 1–2 капли каждые 5 мин в течение 30 мин (6 закапываний). Затем проводилось УФ-облучение с идентичными параметрами. Одновременно продолжалась инстиляция раствора 0,25 % рибофлавина. УФ-облучение осуществлялось в течение 30 мин, после чего закапывали антибактериальный препарат.

В послеоперационном периоде пациентам назначали инстиляции антибактериальных препаратов, глюкокортикостероидов, проводилась слезозаместительная и репаративная терапия. Послеоперационных осложнений не было выявлено.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При формировании интрастромального кармана роговицы с помощью фемтосекундного лазера интраоперационных осложнений не наблюдалось. Ни в одном случае после процедуры фемтосекундного

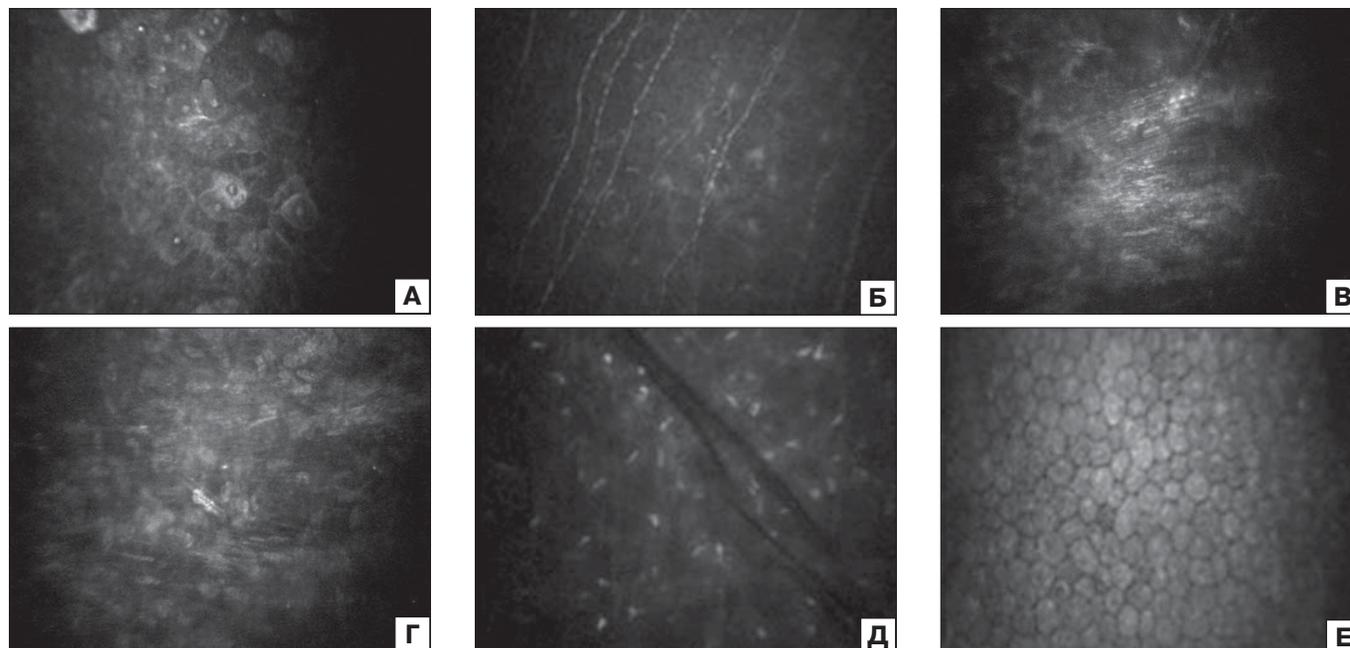


Рис. 1. Конфокальная микроскопия роговицы через год после фемтосекундного кроссликинга. А — клетки поверхностного эпителия с признаками десквамации; Б — субэпителиальные нервные волокна; В — эффект «складчатости» в передней строме; Г — кератоциты средней стромы; Д — кератоциты и стрии задней стромы; Е — эндотелий.

кросслинкинга не было выявлено эпителиальных дефектов. В первые 2–3 дня пациентов 3-й группы беспокоили выраженные болевые ощущения в оперированном глазу (пациенты вынуждены были принимать болеутоляющие препараты), светобоязнь и слезотечение. В 1-й группе пациенты жаловались на умеренные болевые ощущения в оперированном глазу, слезотечение, светобоязнь в течение первых 5–6 ч после манипуляции. Во 2-й группе пациентов беспокоили вышеуказанные неприятные ощущения в оперированном глазу первые 3–4 ч. Лечебные контактные линзы удаляли в 1-й группе через день после процедуры, в 3-й группе — на 4-й день. Во 2-й группе лечебные контактные линзы не использовались. В 3-й группе во всех случаях после удаления контактной линзы отмечались жалобы на нечеткое («как в тумане») зрение, умеренную светобоязнь и чувство инородного тела. В 1-й группе, несмотря на более раннее удаление контактной линзы, роговичный синдром был менее выражен.

При биомикроскопии через неделю после процедуры более выраженный стромальный отек роговицы наблюдался в 3-й группе. Дооперационный уровень остроты зрения был достигнут в 1-й группе на 2–4-й день,

во 2-й группе — на 3–5-й день, в 3-й группе — через 1–1,5 мес. После проведения Femto CXL выявлено 12 случаев отека роговицы, который проходил в течение месяца на фоне кортикостероидной терапии, один случай плотного флера. В течение первого месяца после CXL еpi-on в 3 случаях отмечался отек роговицы, который проходил в период планового лечения. Задержка эпителизации после выполнения CXL еpi-off наблюдалась в 8 глазах, реэпителизация наступала на 8–9-й день на фоне проводимой репаративной терапии. В течение первого месяца после CXL еpi-off в 27 случаях отмечался отек роговицы, который проходил в период планового лечения. Выявлено также 4 случая плотного флера роговицы, который проходил в течение 1,5–2 мес на фоне кортикостероидной терапии. Кератит неясной этиологии был купирован на фоне проводимой антибактериальной терапии.

Через год после процедуры во всех группах произошло уменьшение среднего значения роговичного астигматизма: в 1-й группе — с $5,35 \pm 0,16$ до $4,21 \pm 0,15$ дптр ($p < 0,05$), во 2-й группе — с $5,15 \pm 0,17$ до $4,83 \pm 0,13$ дптр ($p > 0,05$) и в 3-й группе — с $5,72 \pm 0,15$ до $4,56 \pm 0,15$ дптр ($p < 0,05$) (табл. 1–3).

Таблица 1. Результаты исследования клинично-функциональных и биомеханических показателей в 1-й группе (фемтосекундный кросслиндинг роговичного коллагена)

Параметры	До операции	После операции			
		через неделю	через 3 мес	через 6 мес	через год
Цилиндрический компонент, дптр	$5,35 \pm 0,16$	$5,72 \pm 0,19$	$4,97 \pm 0,17$	$4,80 \pm 0,14^*$	$4,21 \pm 0,15^*$
Толщина роговицы, мкм	$437,50 \pm 3,53$	$415,25 \pm 3,61^*$	$414,61 \pm 4,12^*$	$418,50 \pm 3,38^*$	$420,30 \pm 3,21^*$
K_{max} , дптр	$51,15 \pm 0,34$	$51,72 \pm 0,31$	$50,20 \pm 0,32^*$	$50,05 \pm 0,30^*$	$50,01 \pm 0,30^*$
ФРР, мм рт. ст.	$6,54 \pm 0,12$	$7,81 \pm 0,11^*$	$7,79 \pm 0,12^*$	$7,80 \pm 0,11^*$	$7,85 \pm 0,11^*$
КГ, мм рт. ст.	$6,91 \pm 0,10$	$8,25 \pm 0,11^*$	$8,21 \pm 0,10^*$	$8,23 \pm 0,11^*$	$8,25 \pm 0,10^*$

Примечание. * — доверительная вероятность сравнения показателя с дооперационным значением, $p < 0,05$.

Таблица 2. Результаты исследования клинично-функциональных и биомеханических показателей во 2-й группе (транsepителиальный кросслиндинг)

Параметры	До операции	После операции			
		через неделю	через 3 мес	через 6 мес	через год
Цилиндрический компонент, дптр	$5,15 \pm 0,17$	$5,57 \pm 0,14$	$5,07 \pm 0,15$	$4,92 \pm 0,15$	$4,83 \pm 0,13$
Толщина роговицы, мкм	$411,25 \pm 3,71$	$403,80 \pm 3,56$	$407,50 \pm 3,12$	$408,50 \pm 3,28$	$407,30 \pm 3,68$
K_{max} , дптр	$51,19 \pm 0,35$	$50,81 \pm 0,37$	$50,61 \pm 0,31$	$50,53 \pm 0,31$	$50,39 \pm 0,30$
ФРР, мм рт. ст.	$6,05 \pm 0,17$	$6,71 \pm 0,15^*$	$6,89 \pm 0,15^*$	$6,97 \pm 0,17^*$	$7,01 \pm 0,15^*$
КГ, мм. рт. ст.	$7,11 \pm 0,11$	$7,93 \pm 0,09^*$	$7,95 \pm 0,09^*$	$8,10 \pm 0,09^*$	$8,05 \pm 0,09^*$

Примечание. * — доверительная вероятность сравнения показателя с дооперационным значением, $p < 0,05$.

Таблица 3. Результаты исследования клинично-функциональных и биомеханических показателей в 3-й группе (кросслиндинг роговичного коллагена по стандартной методике)

Параметры	До операции	После операции			
		через неделю	через 3 мес	через 6 мес	через год
Цилиндрический компонент, дптр	$5,72 \pm 0,15$	$6,81 \pm 0,17^*$	$4,85 \pm 0,15^*$	$4,59 \pm 0,15^*$	$4,56 \pm 0,15^*$
Толщина роговицы, мкм	$461,50 \pm 3,75$	$428,80 \pm 4,41^*$	$433,77 \pm 3,37^*$	$435,50 \pm 3,56^*$	$438,00 \pm 3,31^*$
K_{max} , дптр	$49,20 \pm 0,33$	$50,90 \pm 0,37^*$	$49,03 \pm 0,31^*$	$48,07 \pm 0,43^*$	$48,11 \pm 0,32^*$
ФРР, мм рт. ст.	$6,95 \pm 0,13$	$8,32 \pm 0,12^*$	$8,27 \pm 0,14^*$	$8,25 \pm 0,12^*$	$8,23 \pm 0,12^*$
КГ, мм рт. ст.	$7,01 \pm 0,09$	$7,92 \pm 0,11^*$	$8,35 \pm 0,10^*$	$8,37 \pm 0,09$	$8,34 \pm 0,09^*$

Примечание. * — доверительная вероятность сравнения показателя с дооперационным значением, $p < 0,05$.

Толщина роговицы в зоне кератэктазии снизилась в 1-й группе с $437,50 \pm 3,53$ до $420,00 \pm 3,21$ мкм ($p < 0,05$), во 2-й группе — с $411,25 \pm 3,71$ до $407,30 \pm 3,68$ мкм ($p > 0,05$) и в 3-й группе — с $461,5 \pm 3,75$ до $438,00 \pm 3,31$ мкм ($p < 0,05$).

K_{max} уменьшилась в 1-й группе с $51,15 \pm 0,34$ до $50,01 \pm 0,30$ дптр ($p < 0,05$), во 2-й группе — с $51,19 \pm 0,35$ до $50,39 \pm 0,30$ дптр ($p > 0,05$) и в 3-й группе — с $49,20 \pm 0,33$ до $48,11 \pm 0,32$ дптр ($p < 0,05$). Отмечалось статистически достоверное повышение показателей фактора резистентности роговицы (ФРР) в 1-й группе с $6,54 \pm 0,12$ до $7,85 \pm 0,11$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), во 2-й группе — с $6,05 \pm 0,17$ до $7,01 \pm 0,15$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и в 3-й группе — с $6,95 \pm 0,13$ до $8,23 \pm 0,12$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Корнеальный гистерезис (КГ) увеличился в 1-й группе с $6,91 \pm 0,10$ до $8,25 \pm 0,10$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), во 2-й группе — с $7,11 \pm 0,11$ до $8,05 \pm 0,09$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и в 3-й группе — с $7,01 \pm 0,09$ до $8,34 \pm 0,09$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Анализ морфологических изменений структуры роговицы через год после выполнения Femto CXL и CXL ери-off по данным конфокальной микроскопии показал эффект «сшивания» в передней и средней строме роговицы, увеличение плотности экстрацеллюлярного матрикса, регенерацию субэпителиальных и стромальных нервных волокон, репопуляцию кератоцитов. Воздействие УФ-кросслинкинга с рибофлавином ограничивалось передней и средней стромой роговицы (до 300–330 мкм), не затрагивая заднюю часть стромы и эндотелий (см. рис. 1).

Через год после проведения CXL ери-on популяция кератоцитов была восстановлена. Отмечалась

легкая складчатость в передней строме за счет эффекта «сшивания». Воздействие УФ-кросслинкинга с рибофлавином ограничивалось передней стромой роговицы (до 140 мкм). Субэпителиальные и стромальные нервные волокна хорошо визуализировались. Количество эндотелиальных клеток и их морфологические параметры не изменялись в течение всего срока наблюдения (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, CXL с формированием интрастромального кармана с помощью фемтосекундного лазера и по стандартной методике являются эффективными процедурами по стабилизации прогрессирования кератоконуса. Сохранение эпителиального слоя при Femto CXL позволяет снизить риск инфекционных осложнений эрозированной поверхности роговицы, уменьшить зрительный дискомфорт, болевые ощущения у пациентов в раннем послеоперационном периоде, сократить период реабилитации. К преимуществам CXL с формированием интрастромального кармана с помощью фемтосекундного лазера и по стандартной методике относится быстрое проникновение рибофлавина и его высокая концентрация в строме, что обеспечивает выраженный и глубокий эффект от CXL за счет хорошей абсорбции УФ-излучения, защиту эндотелия роговицы, хрусталика и сетчатки. К отрицательным моментам CXL, проведенного по стандартной методике, относятся: боль, дискомфорт в виде жжения, слезотечения, светобоязни в течение нескольких дней, риск инфекционных осложнений, отсрочка ношения контактных линз, выраженный

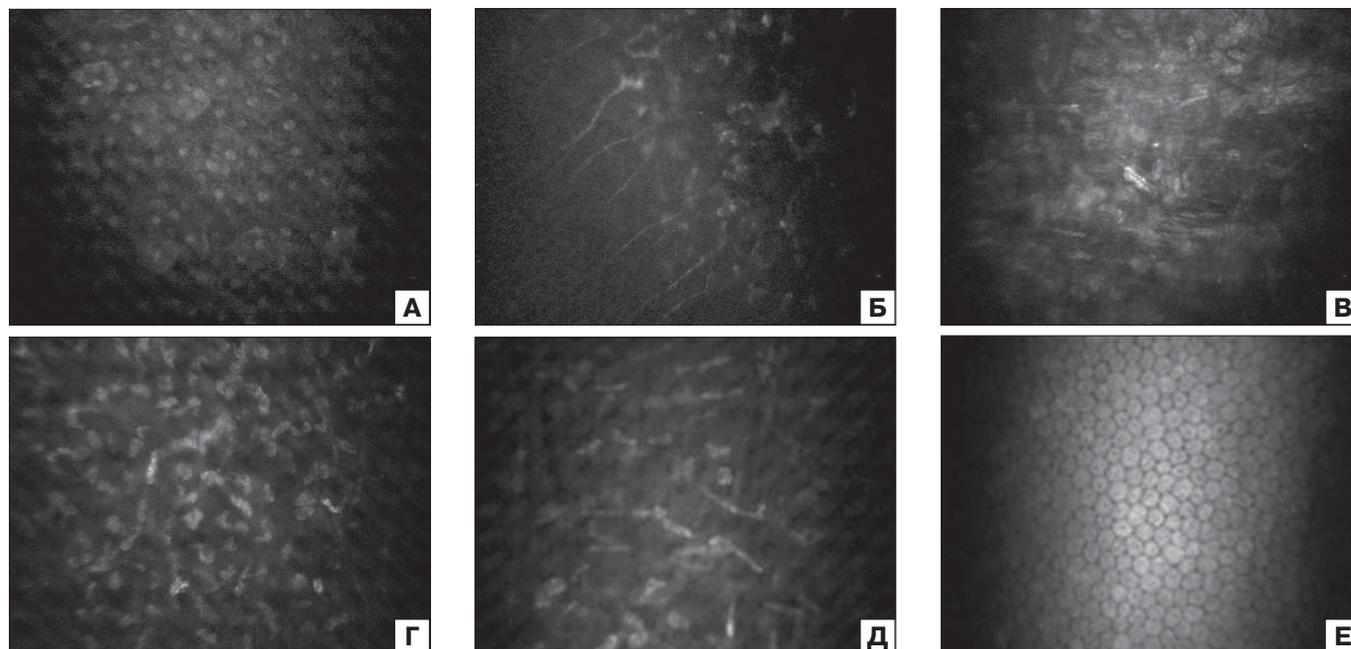


Рис. 2. Конфокальная микроскопия роговицы через год после трансэпителиального кросслинкинга. А — клетки поверхностного эпителия; Б — субэпителиальные нервные волокна; В — эффект «сшивания» в передней строме; Г — кератоциты средней стромы; Д — кератоциты задней стромы; Е — эндотелий.

кратковременный отек ткани роговицы, сопровождающийся транзитным повышением среднего сферического коэффициента рефракции. CXL ери-оп — менее болезненная процедура, отмечается быстрое восстановление зрительных функций, риск инфекционных осложнений ниже, более раннее возвращение к ношению контактных линз. Несмотря на более комфортный ранний послеоперационный период, CXL ери-оп не показал выраженных морфологических изменений. Достигнутые в результате процедуры слабopоложительные результаты позволяют рекомендовать проведение данной методики у детей, у пациентов с возможными осложнениями при реэпителизации (с дерматитами, псориазом, келоидными рубцами), с профилактической целью при невысоких темпах прогрессирования кератоконуса.

Литература/References

1. Rabinowitz Y.S. Keratoconus. *Surv. Ophthalmol.* 1998; 42 (4): 297–319.
2. Rabinowitz Y.S. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol. Clin. North. Am.* 2003; 16 (4): 607–20.
3. Slusher M.M., Laibson P.R., Mulberger R.D. Acute keratoconus in Down's syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 1968; 66: 1137–43.
4. Maumenee I.H. The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am. Ophthalmol. Soc.* 1981; 79: 684–733.
5. Davies P.D., Lobascher D., Menon J.A., Rahi A., Ruben M. Immunological studies in keratoconus. *Trans Ophthalmol. Soc. UK* 1976; 96 (1): 173–8.
6. Wilson S.E., He Y.G., Weng J., et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp. Eye Res.* 1996; 62 (4): 325–8.
7. Binder P.S., Trattler W.B. Evaluation of a risk factor scoring system for corneal ectasia after LASIK in eyes with normal topography. *J. Refract. Surg.* 2010; 26 (4): 241–50.
8. Randleman J.B., Russel B., Ward M.A., Thompson K.P., Stulting R.D. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology.* 2003; 110 (2): 267–75.
9. Randleman J.B. Ectasia after LASIK: new treatment, new hope. *J. Refract. Surg.* 2011; 27 (5): 319.
10. Wollensak G., Spoerl G., Seiler T. Riboflavin/Ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratokonus. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135: 620–7.
11. McCall A.S., Kraft S., Edelhauser H.F., et al. Mechanisms of corneal tissue cross-linking in response to treatment with topical riboflavin and long-wavelength ultraviolet radiation (UVA). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51: 129–38.
12. Zhang Y., Conrad A.H., Conrad G.W. Effects of ultraviolet-A and riboflavin on the interaction of collagen and proteoglycans during corneal collagen cross-linking. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (15): 13011–22.
13. 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.
14. Героев В.В., Ханджян А.Т., Пенкина А.В., СклярOVA А.С. Применение кроссликинга роговичного коллагена для лечения кератоконуса I-II стадии. *Российский офтальмологический журнал.* 2012; 5 (1): 62–4.
Neroev V.V., Khandzhyan A.T., Penkina A.V., Sklyarova A.S. The use of corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus I-II. *Russian ophthalmological journal.* 2012; 5 (1): 62–4 (in Russian).
15. Mackiewicz Z., Määttä M., Stenman M., et al. Collagenolytic proteinases in keratoconus. *Cornea.* 2006; 25 (5): 603–10.
16. Magli A., Forte R., Tortori A., et al. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea.* 2013; 32 (5): 46–9.
17. Wollensak G., Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal cross-linking with and without epithelial debridement. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2009; 35 (8): 540–6.
18. Pinelli R. C-3-Riboflavin for the treatment of keratoconus. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2006; 1 (4): 49–50.
19. Krueger R.R., Ramos-Esteban J.C., Kanellopoulos A.J. Staged intrastromal delivery of riboflavin with UVA cross-linking in advanced bullous keratopathy: laboratory investigation and first clinical case. *J. Refract. Surg.* 2008; 24 (7): 730–6.
20. Пауманов В.П., Зотов В.В. Сравнительный анализ отдаленных результатов стандартного и локального фемтокроссликинга у больных с прогрессирующим кератоконусом. *Вестник ОГУ.* 2014; 12 (173): 248–51.
Pashtaeв N.P., Zotov V.V. Comparative analysis of the long-term results of standard and local femtocrosslinking in patients with advanced keratoconus. *Vestnik OGU.* 2014; 12 (173): 248–51 (in Russian).
21. Grewal D.S., Brar G.S., Jain R., et al. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: one-year analysis using Scheimpflug imaging. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2009. Mar; 35 (3): 425–32.
22. Sedaghat M., Naderi M., Zarei-Ghanavati M. Biomechanical parameters of the cornea after collagen crosslinking measured by waveform analysis. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2010; 36 (10 Oct.): 1728–31.
23. Steinberg J., Ahmadiyar M., Rost A., et al. Anterior and posterior corneal changes after crosslinking for keratoconus. *Optom. Vis. Sci.* 2014; 91 (2 Feb.): 178–86.
24. Lanchares E., del Buey M.A., Cristóbal J.A., Lavilla L., Calvo B. Biochemical property analysis after corneal collagen cross-linking in relation to ultraviolet A irradiation time. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2011; 249 (8): 1223–7.
25. Touboul D., Efron N., Smadja D., et al. Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated collagen cross-linking procedure for keratoconus. *J. Refract. Surg.* 2012; 28 (11): 769–76.

A comparative analysis of clinical, functional and morphological results of femtosecond, trans-epithelial and standard corneal collagen cross-linking

V.V. Neroev, A.T. Khandzhyan, O.G. Oganessian, A.V. Penkina, K.B. Letnikova

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
letnikova@inbox.ru

Purpose: to compare clinical, functional and morphological results of treatment of progressing keratoconus by femtosecond, trans-epithelial and standard corneal collagen crosslinking. **Material and methods.** 114 patients aged 18–35 (148 eyes) with progressing keratoconus of stages I–III and iatrogenic keratectasia were divided into three groups. Group 1 (39 patients, 47 eyes) received femtosecond corneal collagen crosslinking; group 2 (33 patients, 45 eyes) underwent trans-epithelial crosslinking and group 3 underwent crosslinking performed with standard technique. **Results.** The analysis of data of confocal microscopy performed 1 year after femtosecond and standard corneal collagen crosslinking revealed the effect of cross linkage in the anterior and middle corneal stroma, an increased density of the extracellular matrix, regeneration of subepithelial and stromal nervous fibers, and keratocyte repopulation. 1 year after trans-epithelial crosslinking, keratocyte population was restored. Slight folding in the anterior stroma was observed due to the cross linkage effect. **Conclusion.** The preserved epithelial layer of the cornea reduces the risk of infectious complications on the eroded surface of the cornea, diminishes visual discomfort and sensation of pain in patients in the early postoperative period, and shortens the rehabilitation period. After trans-epithelial corneal collagen crosslinking, no pronounced effect of cross linkage in the stroma was observed. The available weak positive result justifies the recommendation to use this technique in children, patients with thin cornea, those likely to develop complications during reepithelization, and as a preventive measure in cases of slow progression rate.

Keywords: cornea, epithelium, femtosecond laser, corneal collagen crosslinking.

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

For citations: Neroev V.V., Khandzhyan A.T., Oganessian O.G., Penkina A.V., Letnikova K.B. A comparative analysis of clinical, functional and morphological results of femtosecond, trans-epithelial and standard corneal collagen cross-linking. *Russian ophthalmological journal.* 2017; 10 (2): 47–53. (in Russian)
doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-47-53

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
letnikova@inbox.ru