Эпителиальные осложнения при различных протоколах кросслинкинга роговичного коллагена

И.А. Бубнова

К.Г. Саркисова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):740–745

В данном литературном обзоре описаны эпителиальные осложнения, которые возникают после проведения процедуры кросслинкинга роговичного коллагена. В настоящее время применяют стандартный, различные варианты трансэпителиального и ускоренного протоколов, а также их комбинацию. При этом отмечаются проблемы и осложнения, связанные с деэпителизацией или с воздействием на сохраненный эпителий как специальными веществами, разрушающими плотные связи между эпителиальными клетками, так и с эффектами УФ-излучения, которое подается с большей мощностью и в более короткие сроки. При этом разработка множества новых вариантов различных модификаций и протоколов проведения процедуры кросслинкинга роговичного коллагена с целью сохранения эпителия и тем самым обеспечения комфорта и безопасности пациента может привести к замкнутому кругу в виде эпителиальных осложнений и снижения эффекта от вмешательства. В связи с этим важно проводить более полные, стандартизированные исследования, направленные на комплексную оценку всех аспектов и параметров процедуры КРН.

Ключевые слова: кератоконус, кросслинтинг роговичного коллагена, роговица, демаркационная линия, рибофлавин

Для цитирования: Бубнова И.А., Саркисова К.Г. Эпителиальные осложнения при различных протоколах кросслинкинга роговичного коллагена. *Офтальмология*. 2021;18(3S):740–745. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-740-745>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Epithelial Complications in Various Corneal Collagen Crosslinking Protocols

I.A. Bubnova, H.G. Sarkisova

Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):740–745

This literature review describes epithelial complications that occur after corneal collagen crosslinking. Currently, the standard, different variants of the transepithelial and accelerated protocols, as well as their combination, are used. Moreover, in most cases, there are problems and complications associated with de-epithelialization or with impact to the preserved epithelium, both with special substances that destroy tight connections between epithelial cells, and with UV radiation, which supplied with increased illumination intensity and in a shorter time. At the same time, the development of many new options for various modifications and protocols for the corneal collagen crosslinking in order to preserve the epithelium and, thereby, provide the comfort and safety for the patient, can lead to a vicious circle in the form of epithelial complications and a decrease in the effect of the procedure. Therefore, it is important to conduct more complete, standardized studies aimed at a comprehensive assessment of all aspects and parameters of the corneal crosslinking procedure.

Keywords: keratoconus, corneal crosslinking, cornea, demarcation line, riboflavin

For citation: Bubnova I.A., Sarkisova H.G. Epithelial Complications in Various Corneal Collagen Crosslinking Protocols. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):740–745. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-740-745>

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

There is no conflict of interests

Кератоконус — дегенеративное заболевание, характеризующееся истончением и изменением формы роговицы, которое происходит в результате нарушения ее биомеханических свойств. Кросслинкинг роговичного коллагена роговицы (КРК), впервые предложенный группой ученых из Германии и Швейцарии, в настоящее время является уникальным и эффективным методом, позволяющим остановить или замедлить прогрессирование кератэктазии [1].

Стандартный (Дрезденский) протокол проведения кросслинкинга роговицы предполагает удаление эпителия в зоне 8–9 мм, насыщение роговицы 0,1 % раствором рибофлавина на 20 % декстрате в течение 30 минут и облучение ультрафиолетом с длиной волны 370 нм и мощностью 3 мВт/см² в течение следующих 30 минут с продолжением инстилляций раствора рибофлавина.

В настоящее время эффективность стандартной процедуры кросслинкинга роговичного коллагена не вызывает сомнений, но вместе с тем данное вмешательство приводит к появлению выраженной боли и дискомфорта, временному снижению зрения, стромальным помутнениям, риску развития инфекционных осложнений, возникающих вследствие удаления эпителия [2–5]. Чтобы избежать такого рода осложнений, Boxer Wachler и соавт. в 2004 г. предложили метод КРК без удаления эпителия [6].

В дальнейшем было проведено большое количество исследований относительно эффективности трансэпителиального КРК в аспекте остановки или замедления прогрессирования кератоконуса, и при этом были получены весьма противоречивые результаты [7–9]. В одной из работ, выполненной с использованием

конфокального микроскопа, было показано наличие изменений в строении роговицы после проведения стандартного КРК, тогда как после трансэпителиального КРК изменений в морфологии роговицы выявлено не было [10]. В другом исследовании было определено, что улучшение биомеханических свойств роговицы происходит в большей степени после стандартного КРК, предполагающего удаление эпителия, чем после трансэпителиального КРК [11]. Однако следует отметить, что сравнение данных исследований затруднено в силу того, что дизайн и применяемые авторами протоколы КРК значительно отличаются один от другого.

Одним из ключевых моментов для успешности процедуры КРК является насыщение роговицы рибофлавином, который выполняет функцию фотосенсибилизатора и защищает подлежащие структуры от облучения, поскольку значительно увеличивает коэффициент абсорбции роговицей УФ-излучения [12]. Рибофлавин легко проникает в роговицу после деэпителизации, а его гидрофильные и макромолекулярные свойства лимитируют проникновение через эпителий.

В связи с этим для повышения эффективности трансэпителиального КРК было предложено несколько подходов, облегчающих проникновение рибофлавина в роговицу. Одним из них является изменение химического состава раствора рибофлавина, другим — изменение проницаемости самого эпителия.

Для улучшения проникновения рибофлавина в строу роговицы через интактный эпителий в раствор добавляют специальные вещества, разрушающие плотные связи между эпителиальными клетками, такие как бензалкония хлорид (БАК), этилендиаминтетрауксусная

кислота (ЭДТА), трисаминометан (ТРИС) [9, 13, 14]. В некоторых случаях такое изменение состава может индуцировать появление эпителиопатии и дефектов эпителиального слоя.

В одном из исследований было предложено вместо применения содержащего БАК раствора рибофлавина на протяжении всей процедуры, что является весьма токсичным для клеток эпителия, использовать двухэтапное насыщение роговицы рибофлавином. В течение первых 4 минут закапывают раствор рибофлавина, содержащий БАК, а в дальнейшем инстиллируют обычный раствор рибофлавина [15].

Для повышения эффективности трансэпителиального кросслинкинга также применяют увеличение концентрации раствора рибофлавина. Stojanovic и соавт., используя 0,5 % гипотонический раствор рибофлавина, показали эффективность такого подхода [16].

При использовании ионофореза для трансэпителиальной КРК применяют аппликацию слабого электрического тока, что должно улучшить проникновение рибофлавина в строму роговицы. Однако при этом могут возникать такие негативные явления, как дискомфорт, формирование дефектов эпителия и недостаточное насыщение стромы роговицы рибофлавином [15].

Компромиссным решением в свете вопроса о необходимости удаления эпителия во время проведения процедуры КРК может быть либо частичное удаление, так называемый локальный кросслиндинг [17], либо нарушение целостности эпителия с помощью различных механических устройств, например скарификатора, позволяющего выполнять дозированную альтерацию эпителия на фоне отсутствия повреждения боуменовой мембраны и подлежащих слоев стромы роговицы [14].

Однако хорошо известно, что доза энергии в $5,4 \text{ J/cm}^2$ является достаточной и нетоксичной для стандартной КРК, согласно протоколу которого эпителий удаляют в начале процедуры. При этом в эксперименте было показано, что эпителий роговицы и боуменова мембрана уменьшают проникновение УФ-излучения и блокируют около 20–30 % энергии [18–20]. Таким образом, сохранение эпителия при трансэпителиальном КРК приводит к уменьшению оптимальной дозы общей энергии, необходимой для получения максимального эффекта кросслинкинга. Вместе с тем при проведении трансэпителиальной КРК следует учитывать негативное воздействие УФ-излучения на сам эпителиальный слой роговицы [21].

Saporossi и соавт. доложили о диффузных некротических зонах, лишенных эпителиальных клеток, цитоплазматическом разрежении с увеличением интрацеллюлярной рефлексивности и гиперрефлексивных точек (апоптозные клетки) на конфокальной микроскопии через 1 месяц после трансэпителиальной КРК с применением 0,1 % раствора рибофлавина на 15 % растворе декстрана с добавлением ТРИС и ЭДТА [22]. При этом апоптоз кератоцитов был вариabельным, поверхностным и неравномерным, максимальная глу-

бина лечебного воздействия составила около 140 мкм. Субэпителиальные и стромальные нервы не исчезли, клетки эндотелия не были изменены.

Считается, что эпителий во время процедуры КРК выполняет защитную функцию и уменьшает послеоперационную боль [8, 9, 23]. Magli и соавт. описали, что в первый день после процедуры трансэпителиальной КРК уровень боли был меньше, чем после стандартной процедуры КРК [24]. Однако в более поздних исследованиях Stojanovic и соавт. не выявили статистически значимой разницы по болевым ощущениям после обоих вариантов процедуры КРК [16]. При этом в других исследованиях были получены противоположные результаты, свидетельствующие о том, что уровень боли был выше у пациентов после трансэпителиальной КРК, чем после стандартной процедуры КРК [25, 26].

Возможным объяснением появления выраженного болевого синдрома после стандартной КРК было то, что удаление эпителия приводит к большему облучению субэпителиальных нервов, что ведет к высвобождению простагландинов и нейропептидов из этих нервов и может вызвать более сильную боль [27]. Al-Aqaba и соавт. и Touboul и соавт. показали с помощью конфокальной микроскопии, что после трансэпителиальной КРК субэпителиальные нервы оставались интактными, тогда как после стандартной КРК субэпителиальные нервы не визуализировались [10, 28]. В связи с этим присутствие более интенсивной боли при наличии эпителия предположительно связано с сохранностью субэпителиальных нервов.

В ходе дальнейших исследований некоторые авторы [7, 8, 13, 22] отмечали, что применение раствора рибофлавина для трансэпителиального КРК, в составе которого помимо изотонического раствора рибофлавина и декстрана, присутствовали такие вещества, как БАК, ЭДТА или ТРИС, не оказалось эффективным в плане остановки прогрессирования кератоконуса. При этом следует отметить, что состав раствора рибофлавина значительно отличался в каждом исследовании, а это существенно затруднило правильную оценку результатов, стандартизацию протоколов и проведение сравнительного анализа.

Другим подходом к совершенствованию метода КРК была разработка ускоренного кросслинкинга роговичного коллагена, при котором то же количество энергии ($5,4 \text{ J/cm}^2$) подается с большей мощностью и в более короткие сроки [10].

Ускоренный КРК основан на принципе взаимозаместимости закона Бунзена — Роско, который гласит, что концентрация продуктов фотохимической реакции строго пропорциональна общему количеству энергии излучения, поглощенного светочувствительным веществом вне зависимости от соотношения энергетических составляющих. Это количество равно произведению мощности излучения на время его действия — экспозицию. Иными словами, увеличение времени и увеличение мощности излучения являются взаимозаместимыми.

В случае с ускоренным КРК параметр излучения увеличивается со стандартного 3 mW/cm^2 со взаимозаместимым уменьшением времени излучения таким образом, что общее количество кумулятивного излучения остается неизменным — $5,4 \text{ J/cm}^2$. В настоящее время существует множество протоколов с различными вариантами мощности и времени излучения.

При сравнительном анализе стандартного и ускоренного КРК с деэпителизацией роговицы сроки полного восстановления эпителия в среднем составляют 3 дня и не имеют статистически значимых различий после обеих методик. Суббазальное нервное сплетение было значительно облитерировано в ранние сроки, и даже через 6 месяцев не наблюдалась регенерация нервных волокон. Такие изменения в передней строме, как исчезновение кератоцитов, увеличение рефлексивности стромы, появление сотоподобных и циркулярных лакун через 1 месяц после процедуры, наблюдались после обеих процедур, но были более выражены после ускоренной КРК. В меньшей степени эти изменения определялись в средней строме и практически не выявлялись в задней строме и эндотелии [10].

Следует отметить, что закон Бунзена — Роско справедлив для аналоговой фотографии, основанной на использовании светочувствительных фотоматериалов с химическим способом записи изображения, и для цифровой фотографии. Однако, по мнению Rubinfeld и соавт., применение его в биологических системах, в частности для процедуры ускоренного кросслинкинга роговичного коллагена, может быть некорректным, поскольку высокий уровень излучения может быть менее продуктивным для достижения эффекта сшивки коллагена в силу быстрого истощения количества кислорода.

Это находит отражение в более тонкой демаркационной линии при увеличении излучения [29], а также в уменьшении эффекта кросслинкинга, что было продемонстрировано в эксперименте по измерению биомеханических свойств [30]. В другом исследовании было выявлено, что уменьшение интрафибриллярных пространств после ускоренной КРК происходит в меньшей степени, чем после стандартной процедуры КРК [31].

В литературе представлено множество исследований по изучению эффективности применения трансэпителиального и ускоренного кросслинкинга роговичного коллагена для остановки или замедления прогрессирования по отдельности [9, 13, 32, 33]. При этом комбинация этих методик может быть выигрышной, поскольку теоретически поможет добиться такой же эффективности при уменьшении времени лечения и удаления эпителия с сопутствующими потенциальными осложнениями.

Одним из аспектов оценки успешности проведенной процедуры КРК считается появление демаркационной линии, которая ограничивает зону, подвергшуюся облучению, — переднюю строму роговицы (с признаками апоптоза и отсутствием кератоцитов) и необлученную зону задней стромы (без признаков апоптоза и с наличием

кератоцитов) [34, 35]. В среднем глубина залегания демаркационной линии после стандартного КРК находится в диапазоне 200–300 мкм [36–38].

Yüksel и соавт. при проведении процедуры трансэпителиального КРК с ускоренным протоколом обнаружили, что глубина залегания демаркационной линии была значительно меньше — 148,3 мкм [26]. Mastropasqua и соавт. выявили демаркационную линию на глубине 106 мкм после трансэпителиальной КРК, что было подтверждено конфокальной микроскопией — воздействие определялось только на уровне передней части стромы роговицы в отличие от стандартной КРК, при которой индуцируется апоптоз кератоцитов, отек стромы в передней и средней части роговицы [39, 40].

По данным экспериментальных исследований Randleman и соавт. передняя часть стромы обладает значительно большей прочностью, чем средняя и задняя строма, и с этой точки зрения трансэпителиальный КРК передней стромы может быть достаточным для укрепления роговицы [41]. Этот факт может служить объяснением эффективности трансэпителиального КРК по ускоренному протоколу, при котором демаркационная линия залегала достаточно поверхностно, но при этом в течение всего срока наблюдения прогрессирования КК выявлено не было [26].

Вместе с тем не только глубина залегания демаркационной линии, но и другие ее характеристики отличались после проведения трансэпителиального КРК по ускоренному протоколу от результатов, полученных после стандартного КРК. При этом что демаркационная линия была гладкой и регулярной после стандартной КРК, она была нерегулярной (то есть местами была близка к эпителию, местами была близка к средней строме) после трансэпителиального КРК. Возможно, это связано с тем, что раствор рибофлавина либо не проникает, либо плохо проникает через эпителий роговицы, что приводит к формированию поверхностной или незначительной демаркационной линии.

В нескольких исследованиях были доложены ранние эпителиальные осложнения при применении комбинированного протокола трансэпителиальной и ускоренной КРК [15, 25].

Yüksel и соавт., используя ускоренный протокол трансэпителиального КРК со специальным раствором рибофлавина и пульсовой подачей энергии с мощностью 30 mW/cm^2 в течение 6 минут, доложили о диффузной точечной эпителиопатии и отеке роговицы вскоре после проведения процедуры [25]. Заживление эпителиальных дефектов происходило медленнее по сравнению с теми случаями, в которых процедуру проводили по протоколу 9 mW/cm^2 за 10 минут. При этом уровень боли был достоверно выше у пациентов после трансэпителиального КРК, чем после стандартного.

В другом исследовании Taneri и соавт., сравнивая состояние эпителия после трансэпителиального КРК, с шестью различными по составу растворами и соответствующими протоколами, рекомендуемыми

производителями, выявили, что дефекты эпителия роговицы являются типичным явлением в первые сутки после КРК [15]. Повреждение эпителия после трансэпителиальной КРК также было выявлено с помощью конфокальной микроскопии [42].

Стромальная демаркационная линия, которая определяет глубину лечебного воздействия на роговицу, была определена только в тех глазах, в которых целостность эпителия была нарушена [43]. Это предполагает экранирование или абсорбцию УФ-излучения интактным эпителием, что ведет к снижению эффекта кроссликинга. Кроме того, кислород (который необходим для формирования сшивок коллагена) значительно быстрее истощается при интенсивном облучении в условиях ускоренного КРК, а интактный эпителий является барьером для диффузии кислорода. Этот фактор в дальнейшем ведет к снижению эффекта лечения [44].

Исследование, проведенное Gatziofias и соавт. с применением трансэпителиального КРК с 0,25 % раствором рибофлавина и 0,01 % раствором бензалкония хлорида и протоколом ускоренного КРК с мощностью 9 мВт/см² и экспозицией 10 минут, также показало высокий процент эпителиальных осложнений в раннем послеоперационном периоде [45]. Около 46 % пациентов имели дефекты эпителия, а у 23 % была отмечена точечная эпителиопатия или потеря эпителия. Помимо этого, авторы выявили прогрессирование кератоконуса через 1 год

после проведения КРК, что было объяснено тем фактом, что интактный эпителий является барьером для проникновения рибофлавина и кислорода в строму роговицы.

Эти данные подтверждаются другими исследованиями [46], в которых авторы пришли к выводу, что лучше удалять эпителий и использовать бандажную линзу в раннем послеоперационном периоде для предотвращения возникновения возможных осложнений, чем применять трансэпителиальные технологии КРК. Это указывает на возвращение к проведению процедуры кроссликинга роговичного коллагена по стандартному Дрезденскому протоколу.

Таким образом, разработки множества новых вариантов различных модификаций и протоколов проведения процедуры кроссликинга роговичного коллагена с целью сохранения эпителия и, тем самым, обеспечения комфорта и безопасности пациента, могут привести к замкнутому кругу в виде эпителиальных осложнений и снижения эффекта от вмешательства. В соответствии с этим важно проводить более полные, стандартизированные исследования, направленные на комплексную оценку всех аспектов и параметров процедуры КРК.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Бубнова И.А. — подготовка статьи или ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
Саркисова К.Г. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных или анализ и интерпретацию данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen cross-linking for the treatment of keratoconus. *American journal of ophthalmology*. 2003;135(5):620–627. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
- Mazzotta C., Balestrazzi A., Baiocchi S., Traversi C., Caporossi A. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation. *Clinical experimental ophthalmology*. 2007;35(6):580–582. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2007.01536.x
- Zamora K.V., Males J.J. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report. *Cornea*. 2009;28(4):474–476. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31818d381a
- Бубнова И., Сурнина З., Аверич В., Саркисова К. Влияние кроссликинга роговичного коллагена на структуру роговицы при кератоконусе. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5):268–276. [Bubnova I., Surnina Z., Averich V., Sarkisova K. Effect of corneal collagen crosslinking on the corneal structure in keratoconus. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;136(5):268–276 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2020136052268
- Шелудченко В.М., Воронин Г.В., Осипян Г.А., Джалили Р. Методы хирургического лечения кератэктазии и анализ послеоперационного качества зрения. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5-2):308–316. [Sheludchenko V.M., Voronin G.V., Osipyany G.A., Jalili R. Methods of surgical treatment of keratectasia and analysis of the postoperative quality of vision. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;136(5-2):308–316 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2020136052308
- Wachler B.S.B., Pinelli R., Ertan A., Chan C.C.K. Safety and efficacy of transepithelial crosslinking (C3-R/CXL). *Journal of Cataract Refractive Surgery*. 2010;36(1):186–188. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.08.019
- Soeters N., Wisse R.P., Godefröoij D.A., Imhof S.M., Tahzib N.G. Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial. *American journal of ophthalmology*. 2015;159(5):821–828.e823. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.02.005
- Koppen C., Wouters K., Mathysen D., Rozema J., Tassignon M.-J. Refractive and topographic results of benzalkonium chloride-assisted transepithelial crosslinking. *Journal of Cataract Refractive Surgery*. 2012;38(6):1000–1005. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.01.024
- Filippello M., Stagni E., O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *Journal of Cataract Refractive Surgery*. 2012;38(2):283–291. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.08.030
- Touboul D., Efron N., Smadja D., Praud D., Malet F., Colin J. Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated corneal collagen cross-linking procedures for keratoconus. *Journal of refractive surgery*. 2012;28(11):769–776. DOI: 10.3928/1081597X-20121016-01
- Wollensak G., Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *Journal of Cataract Refractive Surgery*. 2009;35(3):540–546. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.11.036
- Spoerl E., Mrochen M., Sliney D., Trokel S., Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*. 2007;26(4):385–389. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3180334f78
- Leccisotti A., Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 2010;26(12):942–948. DOI: 10.3928/1081597X-20100212-09
- Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., Мерзлов Д.Е., Пронкина С.А., Поручикова Е.П., Семькин А.Ю. Отдаленные результаты использования различных технологий УФ-кроссликинга у пациентов с прогрессирующим кератоконусом. *Офтальмохирургия*. 2015;4:42–49. [Malyugin B.E., Izmailova S.B., Merzlov D.E., Pronkina S.A., Poruchikova E.P., Semykin A.Yu. Long-term results of using various UV-crosslinking technologies in patients with progressive keratoconus. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmokhirurgiya*. 2014;4:42–49 (In Russ.)].
- Taneri S., Oehler S., Lytle G., Dick H.B. Evaluation of epithelial integrity with various transepithelial corneal cross-linking protocols for treatment of keratoconus. *Journal of ophthalmology*. 2014;2014:614380. DOI: 10.1155/2014/614380
- Stojanovic A., Zhou W., Utheim T.P. Corneal collagen cross-linking with and without epithelial removal: a contralateral study with 0.5 % hypotonic riboflavin solution. *BioMed research international*. 2014;2014:619398. DOI: 10.1155/2014/619398
- Anisimov S., Anisimova S.Y., Mistryukov A., Anisimova N.J. Technology of the Local Cross-linking (Part 1): Keratensotopography and Vacuum-compression Topographic Test—New Diagnostic Possibilities for Studying the Local Biomechanical Properties of Cornea. *Int J Kerat Ect Cor Dis* 2017;6(1):14–16.
- Koppen C., Gobin L., Tassignon M.-J. The absorption characteristics of the human cornea in ultraviolet-a crosslinking. *Eye contact lens*. 2010;36(2):77–80. DOI: 10.1097/ICL.0b013e3181d0b74b
- Podskochy A. Protective role of corneal epithelium against ultraviolet radiation damage. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2004;82(6):714–717. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2004.00369.x
- Kolozsvári L., Nógrádi A., Hopp B.L., Bor Z. UV absorbance of the human cornea in the 240-to 400-nm range. *Investigative ophthalmology visual science*. 2002;43(7):2165–2168.
- Wu M.-F., Stachon T., Wang J., Song X., Colanese S., Seitz B., et al. Effect of keratocyte supernatant on epithelial cell migration and proliferation after corneal crosslinking (CXL). *Current eye research*. 2016;41(4):466–473. DOI: 10.3109/02713683.2015.1050739

И.А. Бубнова, К.Г. Саркисова

Контактная информация: Бубнова Ирина Алексеевна bubnovai@mail.ru

22. Caporossi A., Mazzotta C., Baiocchi S., Caporossi T., Paradiso A.L. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: qualitative investigation by in vivo HRT II confocal analysis. *European journal of ophthalmology*. 2012;22(7_suppl):81–88. DOI: 10.5301/ejo.5000125
23. Buzzonetti L., Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *Journal of Refractive Surgery*. 2012;28(11):763–767. DOI: 10.3928/1081597X-20121011-03
24. Magli A., Forte R., Tortori A., Capasso L., Marsico G., Piozzi E. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea*. 2013;32(5):597–601. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31826cf32d
25. Yuksel E., Novruzlu S., Ozmen M.C., Bilgihan K. A study comparing standard and transepithelial collagen cross-linking riboflavin solutions: epithelial findings and pain scores. *Journal of Ocular Pharmacology Therapeutics*. 2015;31(5):296–302. DOI: 10.1089/jop.2014.0090
26. Yuksel E., Cubuk M.O., Yalcin N.G. Accelerated epithelium-on or accelerated epithelium-off corneal collagen cross-linking: Contralateral comparison study. *Taiwan journal of ophthalmology*. 2020;10(1):37. DOI: 10.4103/tjo.tjo_11_19
27. Ghanem V.C., Ghanem R.C., De Oliveira R. Postoperative pain after corneal collagen cross-linking. *Cornea*. 2013;32(1):20–24. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31824d6fe3
28. Al-Aqaba M., Caliendo R., Fares U., Otri A.M., Mastropasqua L., Nubile M. The effect of standard and transepithelial ultraviolet collagen cross-linking on human corneal nerves: an ex vivo study. *American journal of ophthalmology*. 2012;153(2):258–266.e252. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.07.006
29. Rubinfeld R.S., Caruso C., Ostacolo C. Corneal cross-linking: the science beyond the myths and misconceptions. *Cornea*. 2019;38(6):780–790. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001912
30. Bao F., Zheng Y., Liu C., Zheng X., Zhao Y., Wang Y. Changes in corneal biomechanical properties with different corneal cross-linking irradiances. *Journal of Refractive Surgery*. 2018;34(1):51–58. DOI: 10.3928/1081597X-20171025-01
31. Li H., Liu T., Mu B., Zhao X., Xue C., Shen M. Biomechanical effect of ultraviolet-A-riboflavin cross-linking on simulated human corneal stroma model and its correlation with changes in corneal stromal microstructure. *Experimental eye research*. 2020;197:108109. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108109
32. Hashemian H., Jabbarvand M., Khodaparast M., Ameli K. Evaluation of corneal changes after conventional versus accelerated corneal cross-linking: a randomized controlled trial. *Journal of Refractive Surgery*. 2014;30(12):837–842. DOI: 10.3928/1081597X-20141117-02
33. Анисимова Н., Анисимов С., Шилова Н., Земская А., Гаврилова Н., Анисимова С. Ультрафиолетовый кросслинкинг в лечении кератоконуса при существенном уменьшении толщины роговицы. *Вестник офтальмологии* 2020;136(2):99–106. [Anisimova N., Anisimov S., Shilova N., Zemskaya A., Gavrilova N., Anisimova S. Ultraviolet crosslinking in the treatment of keratoconus with a significant reduction in corneal thickness. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;136(2):99–106 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202013602199
34. Kymionis G.D., Grentzelos M.A., Plaka A.D., Stojanovic N., Tsoularnas K.I., Mikropoulos D.G. Evaluation of the corneal collagen cross-linking demarcation line profile using anterior segment optical coherence tomography. *Cornea*. 2013;32(7):907–910. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31828733ea
35. Seiler T., Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea*. 2006;25(9):1057–1059. DOI: 10.1097/01.ico.0000225720.38748.58
36. Kymionis G.D., Tsoularnas K.I., Grentzelos M.A., Liakopoulos D.A., Tsakalis N.G., Blazaki S.V. Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified-accelerated collagen cross-linking protocol. *American journal of ophthalmology*. 2014;158(4):671–675.e671. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.07.005
37. Ozgurhan E.B., Sezgin Akay B.I., Yildirim Y., Karatas G., Kurt T., Demirok A. Evaluation of corneal stromal demarcation line after two different protocols of accelerated corneal collagen cross-linking procedures using anterior segment optical coherence tomography and confocal microscopy. *Journal of ophthalmology*. 2014;2014:981893. DOI: 10.1155/2014/981893
38. Yam J.C., Chan C.W., Cheng A.C. Corneal collagen cross-linking demarcation line depth assessed by Visante OCT after CXL for keratoconus and corneal ectasia. *Journal of Refractive Surgery*. 2012;28(7):475–481. DOI: 10.3928/1081597X-20120615-03
39. Filippello M., Stagni E., Buccoliero D., Bonfiglio V., Avitabile T. Transepithelial cross-linking in keratoconus patients: confocal analysis. *Optometry Vision Science*. 2012;89(10):e1–e7. DOI: 10.1097/OPX.0b013e318269c8e5
40. Mastropasqua L., Nubile M., Lanzini M., Caliendo R., Mastropasqua R., Agnifili L. Morphological modification of the cornea after standard and transepithelial corneal cross-linking as imaged by anterior segment optical coherence tomography and laser scanning in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2013;32(6):855–861. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182844c60
41. Randleman J.B., Dawson D.G., Grossniklaus H.E., McCarey B.E., Edelhauser H.F. Depth-dependent cohesive tensile strength in human donor corneas: implications for refractive surgery. *Journal of refractive surgery*. 2008;24(1):S85. DOI: 10.3928/1081597X-20080101-15
42. Mazzotta C., Hafezi F., Kymionis G., Caragiuli S., Jacob S., Traversi C. In vivo confocal microscopy after corneal collagen crosslinking. *The ocular surface*. 2015;13(4):298–314. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.04.007
43. Ng A.L.K., Chan T.C.Y., Lai J.S.M., Cheng A.C.K. Comparison of the central and peripheral corneal stromal demarcation line depth in conventional versus accelerated collagen cross-linking. *Cornea*. 2015;34(11):1432–1436. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000626
44. Richoz O., Hammer A., Tabibian D., Gatzoufas Z., Hafezi F. The biomechanical effect of corneal collagen cross-linking (CXL) with riboflavin and UV-A is oxygen dependent. *Translational vision science technology*. 2013;2(7):6. DOI: 10.1167/tvst.2.7.6
45. Gatzoufas Z., Raikup F., O'Brart D., Spoerl E., Panos G.D., Hafezi F. Transepithelial corneal cross-linking using an enhanced riboflavin solution. *Journal of Refractive Surgery*. 2016;32(6):372–377.
46. Chow S.S.W., Chan T.C.Y., Wong I.Y.H., Fan M.C.Y., Lai J.S.M., Ng A.L.K. Early epithelial complications of accelerated trans-epithelial corneal crosslinking in treatment of keratoconus: a case series. *International ophthalmology*. 2018;38(6):2635–2638. DOI: 10.1007/s10792-017-0734-9

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Бубнова Ирина Алексеевна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1721-9378>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Саркисова Кристина Гургеновна
аспирант отдела патологии оптических сред
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4406-3068>

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Bubnova Irina A.
MD, senior science researcher of Optical media pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1721-9378>

Research Institute of Eye Diseases
Sarkisova Kristina G.
postgraduate of Optical media pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4406-3068>