

Метод перекрестного связывания коллагена роговицы при кератоконусе. Обзор литературы



М. М. Бинбов



В. К. Суркова

Государственное бюджетное учреждение «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», Пушкина ул., 90, г. Уфа, 450008, Республика Башкортостан

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 13–18

В офтальмологии нашел применение фотохимический кросслинкинг коллагеновых волокон, биохимический эффект которого обусловлен высвобождением синглетного кислорода, способствующего анаэробному типу фотохимической реакции. Кератоконус – один из самых распространенных видов эктазии роговицы, частота которого варьирует от 1:250 до 1:250000 населения. В настоящее время возрастает число ятрогенных кератэктазий после эксимерлазерной коррекции аметропий вследствие нарушения биомеханики роговицы. Патоморфологические и биохимические особенности роговицы при кератэктазии включают истончение всех ее слоев, появление контакта стромы с эпителием в местах разрыва боуменовой оболочки, фрагментацию хроматина в ядрах кератоцитов, явления фагоцитоза, разрушение коллагеновых фибрилл, нарушение тинкториальных свойств и параллельного расположения коллагеновых волокон, сбой ферментативных систем и апоптоз кератоцитов. При кератэктазиях происходит нарушение ферментативных процессов в кератоцитах, приводящее к нарушению процесса коллагенообразования. Степень упаковки коллагеновых волокон обусловлена активностью ряда ферментов экстрацеллюлярного матрикса стромы, связывающих аминокислоты и альдегидные группы аминокислот коллагеновых волокон между собой. На поздних стадиях возникают морфологические изменения десцеметовой мембраны (разрыв, отслойка). Дистрофия эндотелия проявляется в нарушении правильной гексагональной формы кератоцитов и апоптозе. Отсутствие аналогов в отечественной офтальмологии побудило исследователей Уфимского НИИ глазных болезней к разработке устройства для проведения процедуры перекрестного связывания коллагена роговицы. Определены параметры УФО (длина волны, длительность воздействия, мощность) для получения желаемого эффекта, изучены особенности некоторых фотосенсибилизаторов в процессе процедуры. Разработаны и внедрены в клиническую практику устройства для ультрафиолетового облучения роговицы глаза «УФалинк» и фотосенсибилизатора «Декстралинк». Из-за опасности повреждения эндотелия применение способа противопоказано при тяжелых стадиях кератоконуса, когда толщина роговицы составляет менее 400 мкм. Основные эффекты кросслинкинга роговичного коллагена следующие: увеличение модуля Юнга (показателя упругости) в среднем на 328,9%, повышение устойчивости к температуре на 5°C, увеличение диаметра коллагенового волокна в передних отделах стромы на 12,2%, в задних – на 4,6%. Продемонстрирована антимикробная эффективность кросслинкинга в лечении буллезной кератопатии легкой степени тяжести. При средней и тяжелой степени кросслинкинг обеспечивает купирование болевого синдрома, снижение отека роговицы и увеличение остроты зрения непосредственно после процедуры. Описано обострение герпетического кератита после процедуры. Среди осложнений имеют место инфицирование, эффект halo, повреждение задних структур глаза. Невысокий рефракционный эффект роговичного кросслинкинга может быть усилен его сочетанием с имплантацией интрастромальных сегментов или колец.

Ключевые слова: коллагеновый кросслинкинг, кератоконус, декстралинк, УФалинк

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

ENGLISH

Corneal collagen crosslinking for keratoconus. A review

M. M. Bikbov, V. K. Surkova

Ufa Eye Research Institute of Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Pushkina str., 90, Ufa, 450008, Republic of Bashkortostan, Russia

SUMMARY

Photochemical crosslinking is widely applied in ophthalmology. Its biochemical effect is due to the release of singlet oxygen that promotes anaerobic photochemical reaction. Keratoconus is one of the most common corneal ectasia affecting 1 in 250 to 250000 persons. Currently, the rate of iatrogenic ectasia following excimer laser refractive surgery increases due to biomechanical weakening of the cornea. Morphologically and biochemically, ectasia is characterized by corneal layers thinning, contact between the stroma and epithelium resulting from Bowman's membrane rupture, chromatin fragmentation in keratocyte nuclei, phagocytosis, abnormal staining and arrangement of collagen fibers, enzyme system disorders, and keratocyte apoptosis. In corneal ectasia, altered enzymatic processes result in the synthesis of abnormal collagen. Collagen packing is determined by the activity of various extracellular matrix enzymes which bind amines and aldehydes of collagen fiber amino acids. In the late stage, morphological changes of Descemet's membrane (i.e., rupture and detachment) develop. Abnormal hexagonal-shaped keratocytes and their apoptosis are the signs of endothelial dystrophy.

The lack of analogs in domestic ophthalmology encouraged the scientists of Ufa Eye Research Institute to develop a device for corneal collagen crosslinking. The parameters of ultraviolet (i.e., wavelength, exposure time, power) to achieve the desired effect were identified. The specifics of some photosensitizers in the course of the procedure were studied. Ufalink, a device for UV irradiation of cornea, and photosensitizer Dextralink were developed and adopted. Due to the high risk of endothelial damage, this treatment is contraindicated in severe keratoconus (CCT less than 400 microns). Major effects of corneal collagen crosslinking are the following: Young's modulus (modulus of elasticity) increase by 328.9% (on average), temperature tolerance increase by 5°C, and collagen fiber diameter increase by 12.2% (anterior stroma) and 4.6% (posterior stroma). In mild bullous keratopathy, corneal crosslinking provides antimicrobial effect. In moderate and severe keratopathy, crosslinking reduces pain and corneal edema and improves visual acuity immediately after the procedure. A case of HSV keratitis exacerbation was described. Amongst the complications, infection, halos, and posterior segment damage should be mentioned. Poor refractive results can be improved by the implantation of intrastromal corneal ring segments.

Keywords: corneal collagen crosslinking, keratoconus, Dextralink, Ufalink.

Financial disclosure: Authors has no financial or property interests related to this article.

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: collagen crosslinking, keratoconus, Dextralink, Ufalink

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 3. — P. 13–18

Кросслинкинг представляет собой сложный процесс образования химических связей между крупными молекулами, способный изменить структуру материала, а именно, сделать его сильнее и устойчивее к распаду. Физический кросслинкинг с участием ультрафиолетового света используется в различных областях промышленности и медицины для повышения прочности материала. Методы химического кросслинкинга применяют в стоматологии для улучшения качества пломбирующего материала, в кардиологии — для обработки и укрепления биопротезов, в нейрохирургии — при лечении повреждений межпозвоночных дисков и т.д. Примером естественного кросслинкинга белков хрусталика глаза является развитие катаракты — уплотнение и потеря прозрачности хрусталика под влиянием солнечных лучей.

В офтальмологии нашел применение фотохимический кросслинкинг коллагеновых волокон, биохимический эффект которого обусловлен высвобождением синглетного кислорода, способствующего анаэробному типу фотохимической реакции [1, 2, 3, 4, 5]. Основоположником метода УФ-кросслинкинга является Gregor Wollensak. Метод кросслинкинга роговицы имеет раз-

личные названия: перекрестное связывание коллагена роговицы (ПСКР), UV-x-linking, C3-R, cross-linking method-UVA, CCL-method. Назначение метода — предупреждение прогрессирования эктазий роговицы, а основные преимущества — относительная безопасность, возможное сочетание с другими способами и обратимость.

В последние годы увеличилась доля кератоконуса и кератэктазий в структуре диагностируемых заболеваний роговицы. К первичным видам эктазий относятся кератоконус, кератоглобус, пеллюцидная краевая дегенерация роговицы. Кератоконус — один из самых распространенных видов эктазии роговицы, частота которого варьирует от 1:250 до 1:250000 населения [6, 7, 8, 9, 10]. Как правило, заболевание манифестирует в пубертатном периоде, медленно прогрессирует до 3–4 — й декады жизни, затем приостанавливается в развитии [1, 5, 11].

Впервые в 1998 году ряд авторов сообщили о возникновении вторичной эктазии роговицы после кераторефракционных вмешательств, частота которой варьирует от 0,04 до 0,6% [12]. В настоящее время возрастает число ятрогенных кератэктазий после эксимер-

лазерной коррекции аметропий вследствие нарушения биомеханики роговицы [12].

Патоморфологические и биохимические особенности роговицы при кератэктазии включают истончение всех ее слоев, появление контакта стромы с эпителием в местах разрыва боуеновой оболочки, фрагментацию хроматина в ядрах кератоцитов, явления фагоцитоза, разрушение коллагеновых фибрилл, нарушение тинкториальных свойств и параллельного расположения коллагеновых волокон, сбой ферментативных систем и апоптоз кератоцитов [1, 4, 7, 11, 13, 14].

По мнению большинства ученых, первоначальные изменения при кератоконусе имеют место в переднем отделе роговицы — на уровне базального слоя переднего эпителия и боуеновой мембраны, в поздних стадиях — в строме [15, 16, 17, 18]. В местах значительно истончения переднего эпителия боуенова оболочка подвергается деструкции и исчезает [3, 17].

По мере прогрессирования процесса нарушается нормальное расположение коллагеновых фибрилл роговицы. Происходит их гомогенизация, расширение межфибрилярных пространств, уменьшение диаметра волокон, появление отека стромы роговицы и формирование рубцовой ткани. При этом страдает биомеханическая стабильность роговицы [11, 18, 19]. На поздних стадиях возникают морфологические изменения десцеметовой мембраны (разрыв, отслойка). Дистрофия эндотелия проявляется в нарушении правильной гексагональной формы кератоцитов и в апоптозе [13, 16].

Большинство исследователей считает, что при кератэктазиях имеет место изменение ферментативных процессов в кератоцитах, приводящее к нарушению коллагенообразования. Степень упаковки коллагеновых волокон обусловлена активностью ряда ферментов экстрацеллюлярного матрикса стромы, связывающих аминокислоты и альдегидные группы аминокислот коллагеновых волокон между собой [11, 19, 20, 21, 22]. Исследования ряда авторов установили связь между кислотностью среды и распределением меди в роговице при кератоконусе, что открывает новые возможности для его патогенетического лечения [23].

У пациентов с кератоконусом установлены повышение уровня лизосомальных гидролитических ферментов и ингибиторов протеиназы, лизис внутриклеточных структур и гибель клеток, снижение антиоксидантной активности защитных ферментативных систем. Последние призваны инактивировать свободные радикалы кислорода [1, 23, 24, 25], накопление которых вызывает нарушение процесса коллагенообразования и, соответственно, структурной целостности коллагена роговицы [18, 26, 27, 28].

G. Wollensak et al. в 2004 г. определили основные технические параметры воздействия на роговицу ультрафиолетового облучения в присутствии рибофла-

вина. Эксперименты проведены на 34 кроликах с использованием морфологических и электронно-микроскопических методов. Авторы изучали апоптоз кератоцитов на различной глубине роговицы под воздействием ультрафиолетового облучения и рибофлавина. Через 24 часа при плотности мощности УФ излучения 3 мВт/см² площадь апоптотических клеток величиной 0,86-1,39 см² была максимальной на глубине роговицы 300 мкм. По результатам исследований авторов длина волны излучения 370 нм является оптимальной для проведения кросслинкинга и безопасна для подлежащих отделов глаза [29]. Полученные результаты легли в основу разработок новых аппаратов и фотосенсибилизаторов для УФО [30, 31].

Первые результаты лечения кератоконуса методом кросслинкинга были опубликованы G. Wollensak и соавт. [1]. В ходе 3-х летнего исследования 22 пациентов с кератоконусом в 16 глазах было остановлено прогрессирование заболевания, отмечено уменьшение рефракции на 2,0 D и повышение некорректированной остроты зрения в 15 глазах. При изучении отдаленных результатов кросслинкинга роговичного коллагена на 241 глазу Raiskup-Wolf F. и соавт. установили снижение преломляющей силы роговицы в среднем на 1,5 D в 56% случаев, а также улучшение переносимости жестких контактных линз [32].

В настоящее время рядом зарубежных компаний представлены различные аппараты УФО для проведения кросслинкинга: UV-X (Iroc, Швейцария), UVX device (Peschke Meditrade GmbH, Германия), Vega (CSO, Италия).

Отсутствие аналогов в отечественной офтальмологии побудило исследователей Уфимского НИИ глазных болезней к разработке устройства для проведения процедуры перекрестного связывания коллагена роговицы. Определены параметры УФО (длина волны, длительность воздействия, мощность) для получения желаемого эффекта, изучены особенности некоторых фотосенсибилизаторов в процессе процедуры (Бикбов М.М., 2009). Результатом исследований явились разработка и внедрение в клиническую практику устройства для ультрафиолетового облучения роговицы глаза «УФалинк» (регистрационное удостоверение №ФСР2010/09071) и фотосенсибилизатора «Декстралинк» (регистрационное удостоверение №ФСР2010/0971) [30, 31, 33].

Лечебный эффект кросслинкинга роговичного коллагена основан на эффекте фотополимеризации стромальных волокон под воздействием фоточувствительной субстанции и низких доз ультрафиолетового излучения [3, 26, 28, 32]. Перекрестное связывание коллагена приводит к биомеханической стабилизации роговицы, в основе которой лежит увеличение числа интра- и интерфибрилярных ковалентных связей [18]. Кросслинкинг проводят обязательно с полным насыщением

роговицы фотосенсибилизатором. В качестве последнего, в силу своей безопасности, был предложен рибофлавин — витамин В₂ [27]. В последующие годы появились другие вещества, участвующие в фотохимической реакции [31, 34]. Оптимальными параметрами ультрафиолетового облучения являются длина волны 365 нм, плотность мощности излучения 3 мВт/см². Этот малоинвазивный способ лечения начальных стадий кератоконуса применяется в амбулаторных условиях, характеризуется коротким сроком реабилитации пациентов и не требует использования дорогостоящего оборудования.

В процессе кросслинкинга роговичного коллагена поглощение ультрафиолетового излучения на фоне фотосенсибилизаторов происходит, в основном, в передних и средних отделах стромы (до 300 мкм), в связи с этим, эндотелий, хрусталик и сетчатка защищены от фотоповреждения [5, 14, 35, 36, 37, 38, 39]. Из-за опасности повреждения эндотелия применение способа противопоказано при тяжелых стадиях кератоконуса, когда толщина роговицы составляет менее 400 мкм. Основные эффекты кросслинкинга роговичного коллагена следующие: увеличение модуля Юнга (показателя упругости) в среднем на 328,9%, повышение устойчивости к температуре на 5°C, увеличение диаметра коллагенового волокна в передних отделах стромы на 12,2%, в задних — на 4,6% [27, 28, 35].

Важна оценка клинического значения биомеханических свойств роговицы при проведении UV-кросслинкинга. Упругие свойства роговицы характеризуются тремя показателями: роговичным гистерезисом (отражает вязко-эластические свойства роговицы), фактором резистентности (характеризует сопротивляемость роговицы внешнему воздействию) и коэффициентом упругости (определяет механическое сопротивление роговицы). В настоящее время не существует надежного общепринятого метода прижизненного исследования биологических свойств роговицы. Исследования биомеханических свойств *in vivo* основа-

ны на оценке изменения ее формы в ответ на механические воздействия (с помощью аппланации роговицы струей воздуха или метода эластотонометрии). Однако при этих исследованиях нельзя исключить влияние внутриглазного давления на показатели биомеханики роговицы [19, 40]. Изучение прочностных свойств роговицы, в основном, носит экспериментальный характер, а результаты различных исследований трудно сопоставимы. Возможно применение метода двунаправленной аппланации роговицы для оценки ее биомеханических свойств с помощью специального анализатора (Ocular Response Analyzer, ORA). Однако и этот метод не всегда точно отражает степень упругости роговицы. Отсутствие единой терминологии и классификации биомеханических характеристик роговицы (ригидности, упругости, эластичности, вязкости, жесткости) затрудняет интерпретацию полученных данных практическими офтальмологами. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Данные, полученные рядом ученых, продемонстрировали антимикробную эффективность кросслинкинга в лечении буллезной кератопатии легкой степени тяжести. При средней и тяжелой степени кросслиндинг обеспечивает купирование болевого синдрома, снижение отека роговицы и увеличение остроты зрения непосредственно после процедуры [36, 41, 42]. В то же время описано обострение герпетического кератита после процедуры [43]. Среди осложнений некоторые авторы отмечают инфицирование, эффект halo, повреждение задних структур глаза [38].

По мнению М.М. Бикбова (2012), невысокий рефракционный эффект роговичного кросслинкинга может быть усилен его сочетанием с имплантацией интрастромальных сегментов или колец [44, 45, 46].

Таким образом, приведенный краткий обзор литературы позволяет рассматривать кросслиндинг роговичного коллагена как перспективный малоинвазивный метод лечения начальных стадий кератэктазий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet – A – induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 620-627.
2. Spoerl E., Mrochen M., Sliney D., Trokel S., Seiler T. Safety of UVA – riboflavin cross – linking of the cornea. *Cornea* 2007; 26: 385-389.
3. Wollensak G., Wilsch M., Sproel E. et al. Collagen Fiber Diameter in the Rabbit Cornea after Collagen Crosslinking by Riboflavin/UVA. *Cornea* 2004; 23 (5): 503-507.
4. Нероев В.В., Петухов А.Б., Гундорова Р.А., Оганесян О.Г. Сферы клинического применения кросслинкинга роговичного коллагена. *Практическая медицина* 2012; 1: 4.
5. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазия роговицы. М. Изд-во «Офтальмология» 2011, 162 с.
6. Горскова Е.Н. О распространённости кератоконуса в челябинской области. *Вестн. медицины* 1995; 9: 19-21.
7. Григорян А.В., Торопыгин С.Г., Чащина Е.С. Этиология и патогенез различных форм эктазий роговицы. *Обзор литературы. Катарактальная и рефракционная хирургия* 2012; 12 (4): 11-15.
8. Семенова А.Л., Колиденцев М.Н. Кератоконус. Распространенность, заболе-
9. Rabinovitz Y.S. Definition, etiology and diagnosis of keratoconus. *Highlights of Ophthalmology, International Edition* 2004; 21: 241-260.
10. Rad A., Jabbarvand M., Saif N. Progressive keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J. Refract. Surg.* 2004; 20 (5): 718-722.
11. Севастьянов Е.Н., Горскова Е.Н. Кератоконус плюс. Челябинск: «ПИРС» 2006, 148 с.
12. Seiler T., Quurke A.W. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 1998; 24 (7): 1007-1009.
13. Думброва Н.Е., Титаренко Т.Д. Изучение роговицы в зависимости от стадии развития кератоконуса по данным световой и электронной микроскопии. *Офтальмологический журнал* 1980; 5: 309-311.
14. Dhaliwal J.S., Kaufman S.C. Corneal collagen crosslinking: a confocal, electron and light microscopy study of eye bank corneas. *Cornea* 2009; 28: 62-68.
15. Hollingsworth J.G., Bonshek R.E., Efron N. Correlation of the keratokonis cornea in vivo by confocal microscopy and in vitro by light microscopy. *Cornea* 2005; 24 (4): 397-405.
16. Efron N. Contact lens – induced changes in the anterior eye as observed in vivo

- with the confocal microscope. *Prog. Retin. Eye Res.* 2007; 26 (4): 398-436.
17. Ивановская Е.В., Вит В.В., Головченко В.Г. Иммунологический статус больных с различными стадиями кератоконуса и кератоглобузом. *Офтальмологический журнал* 2000; 5: 40-44.
 18. Meek K.M., S.J. Tuft, Y. Huang et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46 (6): 1948-1956.
 19. Бубнова И.А. Теоретическое обоснование изменений кривизны роговицы после формирования роговичного лоскута при проведении интрастромальной кератэктомии. *Вестн. Офтальмол.* 2005; 6: 31-33.
 20. Родин А.С., Брижак П.Е. Перспективы применения метода кросслинкинга коллагена роговицы в лечении кератоконуса и кератоктазий. *Обзор. Рефракционная хирургия и офтальмология* 2008; 8 (4): 14-23.
 21. Radner W., Zehemayer M., Skorpik Ch., Mallinger R. Altered Organization of Collagen in Apex of Keratoconus Corneas. *Ophthalmic Res.* 1998; 30: 327-332.
 22. Wollensak G., Herbst H. Significance of the lacunar hydration pattern after corneal crosslinking. *Cornea* 2010; 29 (8): 899-903.
 23. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Новиков И.А. Роль кислотности слезы и CU – кофактора активности фермента лизилоксидазы в патогенезе кератоконуса. *Вестн. Офтальмол.* 2011; 127 (2): 3-8.
 24. Brian S., Wachler B. Corneal Collagen Crosslinking with Riboflavin. *Cataract and Refract. Surg.* 2005; 73-74.
 25. Coskunseven E., Jankov MR, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25: 371-376.
 26. Caporossi A., Baiocchi S. et al. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin – ultraviolet type A rays induced cross – linking of corneal collagen: Preliminary refractive results in an Italian study. *J. Cataract Refract. Surg.* 2006; 32 (5): 837-845.
 27. Spoerl E., Huhle M., Seiler T. Induction of cross – links in corneal tissue. *Exp. Eye Res.* 1998; 66: 97-103.
 28. Wollensak G., Iomdina E. Long – term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 48-51.
 29. Wollensak G., Spoerl E, Wilsch M., Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin UVA treatment. *Cornea.* 2004. 23: 43-49.
 30. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Халимов А.Р. Результаты клинического применения устройства для перекрестного связывания коллагена роговицы «УФалинк». *Рефракционная хирургия и офтальмология.* 2009; 7 (2): 14-17.
 31. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Халимов А.Р. «Декстралинк» – новый протектор роговицы для кросслинкинга. Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием по офтальмохирургии «ВОСТОК-ЗАПАД». Уфа, 2011: 60-61.
 32. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg.* 2008. 34 (5):796-801.
 33. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Хабибуллин А.Ф. «Кросслинлинг» роговичного коллагена в лечении кератоконуса. *Вестн. Офтальмол.* 2011; 5: 21-25.
 34. Hafezi F, Mrochen M., Iseli H.P., Seiler T. Collagen cross-linking with ultraviolet – A and hypotonic riboflavin solution in thin corneas. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2009; 35 (4): 621-624.
 35. Raiskup-Wolf F., Spoerl E. Reply: long-term results of collagen crosslinking with riboflavin and UVA in keratoconus. *J. Cataract Refract. surg.* 2008; 34: 1617.
 36. Yuksel N., Bilgihan K., Hondur A.M. Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet – A for progressive keratoconus. *Int Ophthalmol* 2011; 31: 513-515.
 37. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 356-360.
 38. Dhawan S., K. Rao, Natrajan S. Complications of corneal collagen cross-linking. *J Ophthalmol* 2011. – Article ID: 869015. Available at: http://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC3255294/pdf/IOP201_869015.pdf. Accessed February 2, 2013.
 39. Witting – Silva C., Whiting M., Lamoureux E., Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR A randomized controlled trial of corneal collagen cross – linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg.* 2008; 24: 720-725.
 40. Бубнова И.А., Антонов А.А., Новиков И.А., Суханова Е.В., Петров С.Ю., Аветисов К.С. Сравнение различных показателей ВГД у пациентов с измененными биомеханическими свойствами роговицы. *Глаукома* 2011, 1: 10-14.
 41. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Терапевтический потенциал кросслинкинга в лечении буллезной кератопатии. *Офтальмохирургия* 2009. 2: 30-33.
 42. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Хабибуллин А.Ф. Применение кросслинкинга роговичного коллагена в лечении буллезной кератопатии. *Офтальмохирургия* 2011; 1: 24-27.
 43. Ferrari G., Luliano L., Viganò M., Rama P. Impending corneal perforation after collagen cross-linking for herpetic keratitis. *J. Cataract Refract Surg.* 2013; 39 (4): 638.
 44. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Результаты лечения кератоконуса методом имплантации интрастромальных роговичных колец MyoRing в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена. *Офтальмохирургия* 2012; 4 (4): 6-9.
 45. Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Исхакова А.Х. Имплантация интрастромальных роговичных сегментов Keraring в сочетании с одномоментным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении эктазий роговицы. *Катарактальная и рефракционная хирургия* 2012; 9 (4): 27-30.
 46. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Исхакова А.Х. Результаты имплантации интрастромальных роговичных сегментов (Keraring) при кератоконусе. *Офтальмохирургия* 2013; 2 (7): 55-58.

REFERENCES

1. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet – A – induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 620-627.
2. Spoerl E., Mrochen M., Sliney D., Trokel S., Seiler T. Safety of UVA – riboflavin cross – linking of the cornea. *Cornea* 2007; 26: 385-389.
3. Wollensak G., Wilsch M., Sproel E. et al. Collagen Fiber Diameter in the Rabbit Cornea after Collagen Crosslinking by Riboflavin/UVA. *Cornea* 2004; 23: 5: 503-507.
4. Neroev V.V., Petuhov A.B., Gundorova R.A., Oganessian O.G. [Sphere of clinical application of corneal collagen cross-linking]. *Prakticheskaja medicina* [Practical medicine], 2012; 1: 4. (in Russ.).
5. Bikbov MM, Bikbova G.M. [Corneal ectasis.] *Ektazii rogovitsy.* Moscow, Ophthalmology, 2011. 162 p. (in Russ.).
6. Gorskova E.N. [Prevalence of keratoconus in the Chelyabinsk region]. *Vestnik mediciny* [Annals of Medicine], 1995; 9:19-21 (in Russ.).
7. Grigorjan A.V., Toropygin S.G., Chashhina E.S. [Tiology and pathogenesis of various forms of cornea. A review of the literature]. *Kataraktalnaja i refrakcionnaja hirurgija* [Cataract Refract surgery], 2012; 4: 11-15. (in Russ.).
8. Semenova A.L., Kolidencev M.N. [Keratoconus. Prevalence, incidence, etiology, pathogenesis, classification]. *Kataraktalnaja i refrakcionnaja hirurgija* [Cataract Refract surgery], 2004; 4 (4): 4-7. (in Russ.).
9. Rabinovitz Y.S. Definition, etiology and diagnosis of keratoconus. *Highlights of Ophthalmology, International Edition* 2004; 21: 241-260.
10. Rad A., Jabbarvand M., Saif N. Progressive keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J. Refract. Surg.* 2004; 20: 5: 718-722.
11. Sevast'janov E. N., Gorskova E.N. [Keratoconus plus]. *Keratokonus plyus.* Cheljabinsk, PIRS, 2006. (in Russ.).
12. Seiler T., Qurke A.W. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 1998; 24: 7: 1007-1009.
13. Dumbrova N.E., Titarenko T.D. [Study of corneal depending on the stage of development of keratoconus according to the light and electronic microscopy]. *Oftalmologija* [Ophthalmology], 1980;5: 309-311. (in Russ.).
14. Dhaliwal J.S., Kaufman S.C. Corneal collagen crosslinking: a confocal, electron and light microscopy study of eye bank corneas. *Cornea* 2009; 28: 62-68.
15. Hollingsworth J.G., Bonshek R.E., Efron N. Correlation of the keratokonus cornea in vivo by confocal microscopy and in vitro by light microscopy. *Cornea* 2005; 24: 4: 397-405.
16. Efron N. Contact lens – induced changes in the anterior eye as observed in vivo with the confocal microscope. *Prog. Retin. Eye Res.* 2007; 26: 4: 398-436.
17. Ivanovskaja E.V., Vit V.V., Golovchenko V.G. [Immunological status of patients with different stages of keratoconus and keratoglobus]. *Oftalmologicheskij zhurnal* [J Ophthalmol], 2000; 5: 40-44. (in Russ.).
18. Meek K.M., S.J. Tuft, Y. Huang et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 6: 1948-1956.
19. Bubnova I.A. [Theoretical substantiation of the change of curvature of the cornea after the formation of corneal flap is formed when conducting intrastromal keratectomy]. *Vestnik oftalmologii* [Annals of ophthalmology], 2005; 6: 31-33. (in

- Russ.).
20. Rodin A.S., Brizhak P.E. [Prospects of application of a method corneal cross-linking corneal collagen in the treatment of keratoconus and кератоктазий]. *Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija* [Cataract Refract surgery], 2008; 4: 14-23. (in Russ.).
 21. Radner W., Zehemayer M., Skorpiк Ch., Mallinger R. Altered Organization of Collagen in Apex of Keratoconus Corneas. *Ophthalmic Res.* 1998; 30: 327-332.
 22. Wollensak G., Herbst H. Significance of the lacunar hydration pattern after corneal crosslinking. *Cornea* 2010; 29: 8: 899-903.
 23. Avetisov S.Je. [The role of acidity tears and CU-cofactor of the enzyme activity лизилоксидазы in the pathogenesis of keratoconus]. *Vestnik oftal'mologii* [Annals of ophthalmology]. 2011; 2: 3-8 (in Russ.).
 24. Brian S., Wachler B. Corneal Collagen Crosslinking with Riboflavin. *Cataract and Refract. Surg.* 2005; 73-74.
 25. Coskunseven E., Jankov MR, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25: 371-376.
 26. Caporossi A., Baiocchi S. et al. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin – ultraviolet type A rays induced cross – linking of corneal collagen: Preliminary refractive results in an Italian study. *J. Cataract Refract. Surg.* 2006; 32: 5: 837-845.
 27. Spoerl E., Huhle M., Seiler T. Induction of cross – links in corneal tissue. *Exp. Eye Res.* 1998; 66: 97-103.
 28. Wollensak G., Iomdina E. Long – term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 48-51.
 29. Wollensak G., Spoerl E, Wilsch M., Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin UVA treatment. *Cornea.* – 2004. 23: 43-49.
 30. Bikbov M.M., Bikbova G.M., Khalimov A.R. [The results of clinical use of corneal collagen crosslinking device «Ufalink»]. *Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija* [Cataract Refract surgery]. 2009; 7 (2): 14-17. (in Russ.).
 31. Bikbov M.M., Bikbova G.M., Khalimov A.R. [A new cornea protector for cross-linking «Dextralink»]. *Sbornik nauchnyh trudov nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem po oftal'mohirurgii «VOSTOK-ZAPAD»*. [Collection of scientific papers of the scientific and practical conference with international participation «EAST – WEST»]. Ufa, 2011: 60-61. (in Russ.).
 32. Raiskup – Wolf F., Hoyer A., Spoerl E., Pillunat L.E. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet – A light in keratoconus: long – term results. *J. Cataract Refract. Surg.* 2008; 34: 796-801.
 33. Bikbov M.M., Bikbova G.M., Khabibullin A.F. [Corneal collagen crosslinking in keratoconus treatment]. [Annals of ophthalmology] *Vestnik oftal'mologii*, 2011; 5: 21-25. (in Russ.).
 34. Hafezi F., Mrochen M., Iseli H.P., Seiler T. Collagen cross-linking with ultraviolet – A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2009; 35: 4: 621-624.
 35. Raiskup-Wolf F., Spoerl E. Reply: long-term results of collagen crosslinking with riboflavin and UVA in keratoconus. *J. Cataract Refract. surg.* 2008; 34:1617.
 36. Yuksel N., Bilgihan K., Hondur A.M. Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet – A for progressive keratoconus. *Int Ophthalmol* 2011; 31: 513-515.
 37. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 356-360.
 38. Dhawan S., K. Rao, Natrajan S. Complications of corneal collagen cross-linking. *J Ophthalmol* 2011. – Article ID: 869015. Available at: http://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC3255294/pdf/10P201_-869015.pdf. Accessed February 2, 2013.
 39. Witting – Silva C., Whiting M., Lamoureux E., Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR A randomized controlled trial of corneal collagen cross – linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg.* 2008; 24: 720-725.
 40. Bubnova I.A., Antonov A.A., Novikov I.A., Sukhanova E.V., Petrov C.Y., Avetisov K.S. [Comparison of different IOP indices in patients with altered biomechanical properties of the cornea]. *Glaukoma [Glaucome]*, 2011; 1:10-14. (in Russ.).
 41. Bikbov M.M., Bikbova G.M. [Curative potential of crosslinking in bullous keratopathy treatment]. *Oftal'mohirurgija* [Ophthalmosurgery]. 2009; 2: 30-33. (in Russ.).
 42. Bikbov M.M., Bikbova G.M., Khabibullin A.F. [The usage of corneal collagen crosslinking in bullous keratopathy treatment]. *Oftal'mohirurgija* [Ophthalmosurgery], 2011; 1: 24-27. (in Russ.).
 43. Ferrari G., Luliano L., Vigano M., Rama P. Impending corneal perforation after collagen cross-linking for herpetic keratitis. *J. Cataract Refract Surg.* 2013; 39: 4: 638.
 44. Bikbov M.M., Bikbova G.M. [The results of «MyoRing» intrastromal corneal ring segment implantation combined with corneal collagen crosslinking for keratoconus treatment]. *Oftal'mohirurgija* [Ophthalmosurgery]. 2012; 4 (4): 6-9. (in Russ.).
 45. Bikbov M.M., Usubov E.L., Iskhakova A.K. [KeraRing intrastromal corneal ring segment implantation combined with one-step corneal collagen crosslinking for corneal ectasia]. *Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija* [Cataract Refract surgery]. 2012; 9 (4): 27-30. (in Russ.).
 46. Bikbov M.M., Bikbova G.M., Iskhakova A.K. [The results of KeraRing intrastromal corneal ring segment implantation for keratoconus]. *Oftal'mohirurgija* [Ophthalmosurgery]. 2013; 2 (7): 55-58. (in Russ.).

Эффект «Глистининга» существует.

Фотография эффекта «Глистининга» другой акриловой ИОЛ

Эффект «Глистининга» характеризуется появлением в оптической части линзы микровакуолей, заполненных жидкостью. Большое количество микровакуолей может отрицательно сказываться на четкости зрения и/или контрастной чувствительности.



Но не с линзой enVista™

Новый стандарт гидрофобных интраокулярных линз.

- В ходе 2-х летнего проспективного исследования 172 глаз не выявлено случаев появления глистининга^{1,2}
- Улучшенная асферическая оптика Bausch + Lomb
- Имплантация через разрез 2.2 мм
- Минимизация риска развития вторичной катаракты

1. enVista™ Инструкция по применению. 2. Tetz MR, Werner L, Schwahn-Bendig S, Battlle JF. Проспективное клиническое исследование количества глистининга в новой гидрофобной акриловой ИОЛ. Представлено на Американском Обществе Катарактальных и Рефракционных хирургов, (ASCRS) Symposium & Congress 3–8 Апреля, 2009; San Francisco, CA.

BAUSCH + LOMB

Реклама. Медицинское изделие. Линзы интраокулярные EnVista. Регистрационное удостоверение №ФСЗ 2012/12616 от 30 июля 2012 г. ООО «ВАЛЕАНТ». Россия, 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел./факс: +7 495 510 2879 www.valeant.com © 2011 Bausch & Lomb Incorporated. Знаком™ отмечены товарные знаки Bausch & Lomb Incorporated. SU6642 09/11 ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

new enVista™
Glistening-free, hydrophobic acrylic IOL

Скажите "Нет" Глистинингу.