

Клинические аспекты различных модификаций кросслинкинга роговичного коллагена

Ю.Н. Юсеф¹Х. Храйстин^{1,3}Г.А. Осипян^{1,3}С.И. Анисимов²М. Журieh⁴

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

² ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический институт
им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация

³ Центр восстановления зрения
ул. Лобачевского, 108, Москва, 119361, Российская Федерация

⁴ ФГАОВ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
(Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4, Москва, 119435, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):5–15

В обзоре представлены сведения о методах кросслинкинга роговичного коллагена (КРК) начиная с момента экспериментальных исследований и первых клинических наблюдений и до настоящего времени. Приведены данные о методиках и результатах различных модификаций КРК, а также о возможных перспективных направлениях в поиске путей совершенствования методики для улучшения функциональных результатов и снижения возможных осложнений. В настоящее время продолжают не только исследования по совершенствованию уже апробированных подходов при проведении КРК, но и поиск новых комбинаций и устройств.

Ключевые слова: роговица, кросслиндинг коллагена роговицы, кератоконус, кератэктазия, ускоренный локальный кросслиндинг

Для цитирования: Юсеф Ю.Н., Храйстин Х., Осипян Г.А., Анисимов С.И., Журieh М. Клинические аспекты различных модификаций кросслинкинга роговичного коллагена. *Офтальмология*. 2024;21(1):5–15. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-5-15>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Clinical Aspects of Corneal Collagen Crosslinking Various Modifications

Yu.N. Yusef¹, Hh. Khaystyn^{1,3}, G.A. Osipyan^{1,3}, S.I. Anisimov², M. Jourieh⁴

¹ M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

² V.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental Institute
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

³ Vision Restoration Centre
Lobachevskogo str., 108, Moscow 119361, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Bolshaya Pirogovskaya str., 2, bld. 4, Moscow, 119435, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):5–15

The review provides information on methods for cross-linking corneal collagen (KPK), from the time of experimental studies and the first clinical observations to the present. Data are presented on the methods and results of CXL various modifications, as well as on possible promising directions for finding ways to improve the technique to improve functional results and reduce possible complications. Research is currently ongoing not only to improve already proven approaches for CXL, but also to search for new combinations and devices.

Keywords: cornea, corneal collagen cross-linking, keratoconus, keratectasia, accelerated local cross-linking

For citation: Yusef Yu.N., Khaystyn Hh., Osipyan G.A., Anisimov S.I., Jourieh M. Clinical Aspects of Corneal Collagen Crosslinking Various Modifications. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):5–15. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-5-15>

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

There is no conflict of interests.

Кросслинкинг роговичного коллагена (КРК) — метод, используемый для укрепления ткани роговицы. При КРК используют рибофлавин (витамин B₂) в качестве фотосенсибилизатора и ультрафиолетовый свет А (УФА) для замедления или предотвращения прогрессирования заболевания у пациентов с кератоконусом путем создания прочных ковалентных связей внутри стромы роговицы с увеличением жесткости, что препятствует прогрессированию кератоконуса [1]. Эффективность метода доказана многочисленными исследованиями [2]. Процесс сшивания коллагена включает в себя формирование связей, которые соединяют полимерные цепи. Эти связи между белками или другими крупными молекулами делают строму более устойчивой к процессу дегенерации [3]. Сшивание молекул коллагена и эластина впервые было предложено в 1970-х гг., затем в 1997 г. E. Spoerl и соавт. применили этот принцип в лабораторных условиях на свиных глазах с помощью нескольких различных протоколов с использованием комбинации UVA, синего света, солнечного света и рибофлавина [4]. Рибофлавин термостабилен и светочувствителен, действует как первичный преобразователь в реакциях сшивки [5]. Алкилизалоксазиновая структура рибофлавина позволяет осуществлять поглощение света в широком спектре с пиком на 300 и 370 нм в УФ-спектре и 430 нм в синем спектре видимого света [4]. Процесс КРК происходит между рибофлавином и УФА

путем фотоокисления. Хотя точный механизм сшивания неизвестен, экспериментальные данные доказали, что имеются два основных механизма в виде как аэробных, так и анаэробных фотохимических реакций [5]. Сначала в аэробной фазе возбужденная молекула рибофлавина в триплетном состоянии реагирует непосредственно с кислородом в основном состоянии, производя реактивный кислород. Как только кислород поглощается, что имеет место в первые 15 секунд инициации УФ-А, происходит анаэробная реакция «типа 1», при которой рибофлавин в триплетном состоянии непосредственно реагирует со стромальными белками, производит активные формы кислорода. Быстрое восполнение кислорода возникает вновь, как только облучение УФ-А прекращается [5]. Активные формы кислорода образуются как побочные продукты, через них опосредуется образование поперечных связей путем дальнейшего взаимодействия со стромальными и коллагеновыми белками с повышением жесткости роговицы [6, 7].

Типичные послеоперационные изменения, связанные с КРК — стромальный хейз и изменение клеточной морфологии. Помутнение передней стромы роговицы обычно возникает в первый месяц после КРК и исчезает в течение 20 недель. КРК также приводит к изменению стромальной рефракции из-за увеличения диаметра коллагеновых волокон и расстояния между ними, а клинически это проявляется в виде демаркационной линии

в строме, отражающей границу ткани, подвергшейся кросслинкингу [6]. Конфокальная микроскопия, выполненная сразу после КРК, показывает наличие признаков отека стромы, снижение плотности суббазального нервного сплетения и плотности кератоцитов. Эти изменения исчезают медленно в течение 12 месяцев, при этом толщина роговицы и плотность суббазальных нервов и стромальных кератоцитов возвращается к базовому уровню [8].

Впервые метод был реализован у пациентов в 2003 году [9] и был сформулирован в виде стандартного протокола, в соответствии с которым удаляют эпителий в центральной 7 мм зоне роговицы, наносят рибофлавин 0,1 % в 20 % декстране в течение 30 минут, а роговицу облучают УФА (370 нм, 3 мВт/см²) на расстоянии 1 см в течение 30 минут, плотность энергии на поверхности роговицы при этом составляет 5,4 Дж/см² [9]. Десятилетнее наблюдение за 34 глазами, пролеченными по Дрезденскому протоколу, продемонстрировало хорошую долгосрочную стабильность и безопасность со средним максимальным значением кератометрии (Kmax), уменьшением на 3,64 диоптрии (D) и увеличением на 0,14 logMAR корригированной остроты зрения вдаль (CDVA).

В настоящее время выполнено 9 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сообщается о клинических результатах обычного стандартного КРК в лечении кератоконуса, эффективность при этом составляла от 73,3 до 100 %, а все исследования демонстрируют улучшение Kmax в пределах от 0,22 до 2,0 D. Значительное улучшение средней CDVA наблюдали в 66 % исследований после CXL. Хотя существует тенденция к повышению некорригированной остроты зрения (UCVA) и сферического эквивалента (SE), всего 3 исследования сообщили о значительном увеличении UCVA, и ни в одном из них не сообщалось о статистически значимых изменениях SE. В целом осложнений было мало. Три исследования указывали на стойкое помутнение роговицы, длящееся до 60 месяцев [10–12]. Рубцы роговицы были отмечены в 3 исследованиях [11, 13], а в 2 — медленное восстановление эпителия [14, 15], при этом наихудший результат длился 9 месяцев. Два воспалительных ответа с инфильтратами лечили как микробный кератит, в результате был получен положительный эффект, а в одном исследовании наблюдались постоянные рубцы, возникшие вследствие микробного кератита.

Метаанализы Н. Kobashi и соавт., J. Li и соавт. также представили убедительные доказательства того, что КРК эффективно останавливает прогрессирование кератоконуса, в среднем уменьшая Kmax на 0,84 и 2,05 дптр с улучшением ЦОЗ между –0,09 и –0,1 logMAR [16, 17]. Важно отметить, что в этих исследованиях были лишь небольшие различия в отношении протоколов КРК, что повышает достоверность результатов. Однако оба обзора объединяют ретроспективные исследования, в которых используются

неоднородные данные. Не так давно при проведении КРК стали отходить от Дрезденского протокола, появились новые модификации.

УСКОРЕННЫЙ КРК

Ускоренный КРК (УКРК) позволяет сокращать длительность лечения на основании использования закона фотохимической реципрокности Бунзена — Роско, в соответствии с которым тот же фотохимический эффект может быть достигнут при уменьшении времени облучения при условии, что суммарная энергия поддерживается постоянной за счет соответствующего увеличения интенсивности облучения [6]. В протоколах ускоренного КРК указывают плотность мощности до 43 мВт/см², что сокращает время облучения до 2 минут. Общая доза поэтому не увеличивается, что позволяет свести к минимуму риск осложнений, которые, как предполагалось, появляются при плотности энергии более 5,4 Дж/см² [3].

В метаанализе, объединившем 6 исследований с участием 379 глаз, проведено сравнение стандартного и ускоренного протоколов [18]. Был сделан вывод, что УКРК и стандартный КРК дают сопоставимые результаты и профили безопасности в отношении остановки прогрессирования кератоконуса в течение 12-месячного наблюдения. В группе со стандартным протоколом КРК значительное улучшение касалось CDVA по сравнению с УКРК группой; однако изменение UCVA было незначительным в обеих группах. При УКРК отмечено большее уменьшение цилиндра, но не было различий относительно изменений Kmax, центральной толщины роговицы (CCT), UCVA, SE, биомеханических свойств роговицы или плотности эндотелиальных клеток роговицы при двух протоколах. Обе методики были безопасными, без постоянных осложнений. Хотя стандартный КРК показал преимущества над УКРК в отношении CDVA, при наблюдении в течение 12 месяцев разница в остроте зрения составила менее 1 строки.

Важно отметить существенную неоднородность между исследованиями из-за различий в исходных характеристиках пациентов, таких как средняя базовая Kmax и толщина роговицы, что снижает качество исследований. В то время как этот метаанализ не выявил никакой разницы в отношении прогрессирования кератоконуса и визуальных исходов в первый год, в исследовании М. Iqbal и соавт. ни у одного ребенка со стандартным протоколом КРК не было прогрессирования в течение второго года лечения, в то время как у 5,4 % пациентов с УКРК были признаки прогрессирования. Недостатки УКРК могут быть связаны со множеством факторов. Во-первых, есть свидетельства того, что демаркационная линия при УКРК расположена более поверхностно, чем при стандартном КРК, возможно, из-за меньшей экспозиции. Известно, что биомеханическая стабильность роговицы связана с глубиной расположения демаркационной линии, а уменьшение глубины ее расположения

может привести к снижению биомеханических характеристик роговицы [19]. Кроме того, более мощное облучение может способствовать увеличению потребления кислорода, что влияет на результат КРК [20].

Однако потенциальные преимущества стандартного КРК необходимо сравнивать с общей потребностью в проведении КРК у населения и в контексте экономики здравоохранения. При условии, что стандартная процедура занимает в 2–3 раза больше времени, чем ускоренный протокол, логично предположить, что ускоренные протоколы будут более рентабельным способом оказания медицинской помощи.

ПУЛЬСИРУЮЩИЙ РЕЖИМ КРК

Импульсный свет УФ-А во время проведения кроссликинга теоретически перезапускает фотодинамическую реакцию типа 2 с увеличением содержания кислорода в строме, что позволяет увеличить количество синглетного кислорода с повышением сшивания молекул коллагена. Теоретически импульсное УФ-излучение может привести к меньшему количеству побочных эффектов при более интенсивных уровнях облучения, повышая эффективность сшивания. М. Ziaei и соавт. исследовали результаты различных протоколов кроссликинга наблюдением на 80 глазах в течение 24 месяцев. Непрерывный УКРК (с-УКРК) по сравнению с импульсным А УКРК (р-УКРК) дает лучшие рефракционные и топографические, но не визуальные результаты [21]. М. Kang и соавт. высказали мнение, что р-УКРК приводит к более выраженному улучшению кератометрических параметров и более глубокому расположению демаркационной линии [22].

В последние годы применимость закона Бунзена — Роско в отношении КРК была оспорена доказательствами того, что наблюдается снижение эффективности КРК при более высоком уровне плотности мощности УФА излучения (в протоколах интенсивного лечения указано около 45 мВт/см^2). Кроме того, необходимо пересмотреть продолжительность р-УКРК, поскольку истощение кислорода происходит через 15 секунд после начала УФА, но восполнение кислорода происходит только через 3 минуты после прекращения УФА [21]. Таким образом, эффективность применения импульсов с короткой продолжительностью сомнительна, и протокол должен быть дополнительно оптимизирован. Наконец, удвоение времени, необходимого для проведения полного р-УКРК по сравнению с с-УКРК при отсутствии данных, касающихся клинической эффективности, должно быть тщательно изучено в странах с высокой распространенностью кератоконуса в свете относительно значительного бремени ухода.

ТРАНСЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ КРК

Удаление эпителия является основной причиной послеоперационных осложнений, таких как инфекционный кератит и аномальное заживление раневой

поверхности [23]. Это привело к идее проведения эпителиального или трансэпителиального КРК. Основная проблема, связанная с этой техникой, ограничена фактом снижения проникновения молекулы рибофлавина через липофильный слой роговицы и плотные межэпителиальные соединения. Диффузии рибофлавина можно добиться несколькими способами, в том числе за счет изменений проницаемости эпителия роговицы, физико-химических свойств молекулы рибофлавина и прямой доставки молекулы рибофлавина в строму роговицы путем формирования эпителиального лоскута или кармана [24]. В 15 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) сообщается о клинических исходах эпителиального КРК по сравнению с трансэпителиальным КРК в лечении кератоконуса [25, 26]. В систематическом обзоре, проведенном S.M. Ng и соавт. в 2021 году, проанализированы 13 РКИ с участием 661 глаза [25]. Исследования трансэпителиального КРК имели значительную гетерогенность в отношении характеристики участников, топографических/томографических устройств и хирургических методик. Имели место некоторые свидетельства того, что КРК с удалением эпителия (epithelium-off КРК) может давать более стабильный эффект по сравнению с трансэпителиальным КРК. Тем не менее большая степень неоднородности между исследованиями снижает достоверность доказательств. Различия в CDVA не были значимыми между группами, неблагоприятные эффекты были зарегистрированы только в нескольких исследованиях, которые показали умеренные признаки увеличения помутнения роговицы и рубцевания у субъектов, подвергшихся epithelium-off КРК (14 против 0). Напротив, другой метаанализ и систематический обзор из 12 РКИ (966 глаз), в которых сравнивали трансэпителиальный и стандартный КРК [26], содержит сведения о меньшей эффективности трансэпителиального КРК — отмечалось ускорение прогрессирования заболевания через 12 месяцев наблюдения. Однако трансэпителиальный КРК характеризуется значительно меньшим количеством осложнений, чем стандартный КРК с удалением эпителия (2 % против 4 % соответственно). Несмотря на то что эти обзоры являются наиболее полными и точными метаанализами на сегодняшний день, проанализированные данные по результатам трансэпителиальных методов значительно различаются.

ТРАНСЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ КРОССЛИККИНГ С ИОНОФОРЕЗОМ

Ионофорез используется для доставки рибофлавина в строму роговицы без удаления эпителия. Для проведения КРК с ионофорезом (и-КРК) требуется специальный раствор рибофлавина, состоящий из 0,1 % рибофлавина без декстрана или хлорида натрия, но с возможными различными усилителями (такими как бензалконий хлорид, хлорид натрия высокой концентрации или этилендиаминтетраацетат натрия) для усиления проницаемости

роговичного эпителия [27]. Роговичный кольцевой электрод помещают на роговицу с нанесенным раствором рибофлавина (0,5 мл), а затем подключают к генератору постоянного тока, с помощью которого транспортируется рибофлавин через эпителий в течение 5 мин. Наконец роговицу облучают УФ-А по протоколу АКРК. Метаанализ 586 глаз, включая 3 РКИ и 7 сравнительных исследований, продемонстрировал эффективность, эквивалентную обычной КРК, с аналогичными изменениями, касающимися некорригированной/корригированной остроты зрения, K_{mean} , K_{max} , центральной толщины роговицы, аберраций высшего порядка, сферической аберрации, комы, плотности стромальных кератоцитов и глубины демаркационной линии [28]. Тем не менее при и-КРК в 3 раза снизились такие осложнения, как отек и помутнение роговицы, по сравнению с обычным КРК. Долгосрочная эффективность и-КРК все еще остается спорной [27].

Модифицированный метод, названный импульсным пульсирующим ионофорезом (ИП и-КРК), был изучен для выявления его преимуществ по отношению к стандартному и-КРК. ИП и-КРК имеет 2 модификации стандартной процедуры: доза УФ-А увеличивается до 7 Дж/см^2 для компенсации эпителиального фотозатухания, или облучение УФ производится импульсами для улучшения пополнения запасов кислорода. Пилотное исследование показало многообещающие результаты через 1 и 3 года с улучшением ЦОЗ, апикальным уплощением и отсутствием осложнений, таких как помутнение или повреждение эндотелия [29]. В конечном счете, общую эффективность и-КРК следует интерпретировать с осторожностью, поскольку существует значительная клиническая и методологическая неоднородность между сравнительными исследованиями. Более того, РКИ включали различные препараты рибофлавина, а в одном РКИ использовалось другое напряжение ионофореза и экспозиция. Эти расхождения, помимо небольших размеров выборки, требуют тщательной оценки данных до того, как говорить о широком внедрении этой методики. РКИ с большим размером выборки, стандартизированная плотность потока УФ-А и препарата рибофлавина, а также более длительные периоды наблюдения требуются для определения долгосрочной эффективности и-КРК.

КРОССЛИНКИНГ В КОМБИНАЦИИ С КОНТАКТНЫМИ ЛИНЗАМИ И ЛЕНТИКУЛОЙ

В 2014 году ограничения для проведения кросслинкинга при тонкой роговице были преодолены с помощью КРК в сочетании с использованием контактных линз (CAXL), при котором искусственно «утолщается» роговица примерно на 100 мкм за счет использования мягких контактных линз, пропускающих ультрафиолетовое излучение. S. Srivatsa и соавт. подчеркнули профиль безопасности в 4 исследованиях с участием 69 глаз в течение 1 года наблюдения, при этом не было отличий

в глубине демаркационной линии и плотности эндотелиальных клеток по сравнению с другими протоколами КРК [30, 31]. Кроме того, при разработке КРК в сочетании со SMILE также была предпринята попытка увеличить толщину роговицы путем размещения донорской лентикеры в роговице перед облучением. Как правило, самая толстая часть лентикеры размещается над самым тонким участком роговицы. Исследование на 10 глазах показало, что CDVA и значения кератометрии оставались стабильными в течение 12 месяцев [32].

Имеются ограничения этой методики, такие как непредсказуемость толщины донорского материала и его абсорбционной способности для рибофлавина, необходимость проведения серологического анализа и решения вопросов, связанных с хранением донорского материала. Эти методы требуют дальнейшей оценки с более длительным наблюдением и большей когортой. Имеется предположение, что даже тонкие роговицы, которые традиционно считаются непригодными для КРК, могут подвергаться лечению по современным протоколам.

КРК С ПОМОЩЬЮ ЩЕЛЕВОЙ ЛАМПЫ

Одним из препятствий для КРК является необходимость выполнения процедуры в хирургическом или процедурном кабинете. Учитывая, что продолжительность процедуры небольшая, было бы предпочтительнее выполнять эту процедуру в асептических условиях амбулаторно под щелевой лампой. Y.W. Goh и соавт. показали, что в 39,6 % поражений глаз при кератоконусе имело место прогрессирование заболевания в ожидании КРК, при этом в среднем время ожидания составляло 153 дня, а выполнение КРК в процедурном кабинете рассматривается как потенциальное препятствие для раннего лечения [33]. F. Hafezi и соавт. недавно описали технику, в которой устройство УФ-А совмещено с щелевой лампой (C-Eye; EMAGine AG, Швейцария) и используется для проведения УКРК при плотности мощности 9 мВт/см^2 [33]. Самые большие теоретические проблемы выполнения КРК на щелевой лампе связаны с гравитационными эффектами, касающимися распределения рибофлавина по поверхности роговицы в процессе выполнения КРК, переносимостью испытуемыми вертикального положения во время процедуры, а также вопросом риска кератита при выполнении КРК вне стерильной операционной.

Исследование, проведенное B. Salmon и соавт. на роговице свиней, показало, что гравитационное влияние в отношении распределения рибофлавина проявлялось только через 60 минут нахождения в вертикальном положении [34]. Более того, при проведении КРК образуется атомарный кислород, который препятствует репликации инфекционных возбудителей путем окисления ДНК в процессе фотоактивации [35]. В итоге, по существу, происходит асептическая обработка; таким образом, выполнение процедуры на щелевой лампе теоретически не должно приводить к значительному увеличению

частоты инфекционного кератита. Наконец, необходимо создание соответствующего протокола проведения КРК, что будет способствовать более широкому внедрению КРК с помощью смежных специалистов здравоохранения, снижению времени ожидания лечения и связанных с этим процедурных расходов.

КРК В КОМБИНАЦИИ С ЛАЗЕРНЫМИ МЕТОДАМИ КОРРЕКЦИИ

Хотя было показано, что КРК эффективен в отношении остановки прогрессирования кератоконуса, визуальные результаты являются не такими предсказуемыми. Хотя многие исследования продемонстрировали умеренное улучшение остроты зрения и топографических параметров, большинству субъектов требуется постоянное использование контактных линз или очков для оптической коррекции [6]. Концепция «КРК Plus» или комбинированное лечение была выдвинута для одновременного решения проблемы прогрессирования заболевания и снижения остроты зрения.

АФИНСКИЙ ПРОТОКОЛ

А.А. Канеллопулос и соавт. впервые сообщили об Афинском протоколе, который включает ручную санацию эпителия, частичную коррекцию аномалий рефракции с целью исправления ~70 % цилиндра и сферы с максимальной глубиной абляции 50 мкм с использованием ФРК с последующим применением 0,02 % митомцина С и стандартным КРК. Сообщается о значительном улучшении UCVA и CDVA, кератометрии как в группе ФРК-КРК, так и в группе стандартного КРК, но уплощение роговицы было более заметным в группе ФРК-КРК [36]. Афинский протокол дал многообещающие результаты, тем не менее исследования проведены на небольшой выборке и выполнены в одном центре, поэтому требуются дальнейшие проспективные многоцентровые исследования для подтверждения заявленных результатов.

КРИТСКИЙ ПРОТОКОЛ

Критский протокол был разработан G.D. Kymionis и соавт. и представляет собой методику, альтернативную механическому удалению эпителия [37]. Эпителий удаляют с помощью трансэпителиальной фототерапевтической кератэктомии (t-РТК) с абляцией на предполагаемой глубине 50 мкм в 7,0 мм зоне. Затем деэпителизованный участок увеличивают механической обработкой до достижения целевого диаметра 8,0 мм. В исследовании на 38 глазах с t-РТК наблюдалось значительное улучшение остроты зрения и кератометрических результатов по сравнению со стандартным КРК. В этой группе пациентов также показана безопасность и эффективность при 12-месячном наблюдении. Другие исследования позже продемонстрировали, что Критский протокол превосходит визуальные и кератометрические результаты стандартного КРК, наблюдаемые в течение 4 лет [38].

КРИТСКИЙ ПРОТОКОЛ ПЛЮС

Критский протокол плюс является расширенным вариантом Критского протокола и включает проведение дополнительной ФРК для дополнительной рефракционной коррекции с максимальной глубиной абляции 50 мкм и максимальной оптической зоной 5,5 мм с последующей стандартной КРК [39]. В исследовании на 55 глазах было отмечено значительное улучшение UDVA, CDVA, кератометрии, астигматизма и SE.

ЭКСИМЕРЛАЗЕРНАЯ ФОТОРЕФРАКЦИОННАЯ КЕРАТЭКТОМИЯ И КРОССЛИНКИНГ РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА (ЕРК-СХЛ)

Данный протокол представляет собой модификацию Критского протокола и включает эксимерлазерное удаление эпителия с последующей коррекцией 50 % рефракции, астигматизма (по той же оси) с возможностью добавления сферической составляющей с максимальной общей глубиной абляции 50 мкм и последующим ACXL [40]. Результаты подтвердили, что eФРК-КРК привел к большему улучшению UCVA, CDVA и SE по сравнению со стандартным КРК.

Таким образом, комбинированные методы лечения представляют большой потенциал для пациентов с кератоконусом, которые хотят стабилизации своего состояния и улучшения UCVA. Однако методы ограничены потребностью в дорогих и сложных лазерных системах. Наличие тонкой роговицы у многих пациентов препятствует безопасному лечению, и есть возможность развития послеоперационных осложнений, таких как помутнение роговицы. Различные комбинированные методы по сравнению с традиционным лечением требуют изучения их экономической эффективности, при этом комбинированное лечение может стать основным.

СЕЛЕКТИВНАЯ ТРАНСЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ АБЛЯЦИЯ ДЛЯ РЕСТРУКТУЛИЗАЦИИ РОГОВИЦЫ ПРИ ЭКТАЗИИ С ОДНОВРЕМЕННЫМ КРОССЛИНКИНГОМ

Первый этап: одноэтапная топографо-ориентированная эксимерлазерная трансэпителиальная PRK с начальной запланированной оптической зоной 7 мм и переходной зоной 0,6 мм при центральном конусе и 6,5 мм с переходной зоной 0,5 мм при периферическом конусе. Основные параметры протокола STARE-X для первого этапа: удаление эпителия 55 мкм в центре и 65 мкм на периферии выбранной зоны абляции, стромальная глубина абляции ограничена 50 мкм. Программное обеспечение работы эксимерного лазера должно обеспечивать сохранность тканей, максимальную коррекцию аберрации типа кома, ограничение сферической и цилиндрической коррекции, чтобы она не превышала предел глубины стромальной абляции.

Второй этап: индивидуализированный импульсный ускоренный p-ACXL. Импульсное УФ-А облучение проводят в течение 16 минут мощностью 15 мВт/см²,

используют рибофлавин (без декстрана) 0,1 % с гидроксипропилметил целлюлозой в течение 10 минут.

Была подтверждена эффективность и безопасность нового Протокола STARE-X для повышения остроты зрения, улучшения рефракции и aberromетрических результатов у пациентов с кератоконусом через 2 года после лечения [3–5, 9]. Хотя преимущества одновременной или последовательной ФРК и КРК до сих пор вызывают споры, основное преимущество комбинированных процедур заключается в быстром эффекте реконструирования роговицы, которая может еще больше уплощаться в последующие месяцы после лечения. Безопасность процедуры зависит от толщины остаточной стромальной ткани. В данном протоколе максимальная глубина стромальной абляции составляет от 50 до 80 мкм, а толщина роговицы от 300 до 450 мкм [41]. Для уменьшения истончения стромы под конусом проводится индивидуализированная абляция эпителия с учетом толщины в зоне конуса и на периферии. М. Rechichi и соавт. в своем исследовании подтвердили безопасность протокола STARE-X и его эффективность в отношении стабилизации прогрессирования при центральном и парацентральном кератоконусе. Впервые проведен анализ результатов транспонирования эпителия для реструктуризации роговицы при кератоконусе с одновременным ускоренным КРК при центральном и парацентральном кератоконусе [42].

Еще одним из видов комбинированного лечения кератоконуса является имплантация интрастромальных роговичных сегментов в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена [43], коррекция кератоконуса методом передней кератотомии, сочетание кросслинкинга роговичного коллагена с точечной дозированной эксимерлазерной дэпителизацией [44]. Однако эти методы относятся в большей степени к хирургическим методам коррекции при тяжелых степенях кератоконуса.

ФЕМТОКРОСЛИНКИНГ

Удаление эпителия при стандартной процедуре кросслинкинга при кератоконусе сопровождается соответствующими очевидными осложнениями вплоть до кератита, рубцов роговицы. В связи с этим представляет интерес метод роговичного кросслинкинга без удаления эпителия с формированием топографически ориентированного интрастромального тоннеля для введения 0,1 % раствора рибофлавина — Локальный фемтокросслиндинг, при этом разрез роговицы осуществляют с помощью фемтосекундного лазера, а УФО проводят на вершине конуса. Метод является более безопасным и эффективным в лечении прогрессирующего кератоконуса, улучшающим функциональные показатели наравне со стандартной методикой КРК [45].

КРК В ПРОФИЛАКТИКЕ ЯТРОГЕННЫХ КЕРАТЭКТАЗИЙ

КРК используется для лечения эктазии и регрессии, возникших после рефракционной хирургии у пациентов,

перенесших такие лазерные рефракционные операции, как лазерный кератомилез *in situ* (LASIK), экстракция лентикулы через малый разрез (SMILE) и ФРК. Комбинированные процедуры называются LASIK экстра, SMILE экстра и PRK экстра соответственно. Были проанализированы 11 исследований в общей сложности на 917 глазах, которые подверглись процедурам LASIK экстра, SMILE экстра и PRK экстра. Авторы пришли к выводу, что комбинированные операции не показали дополнительные преимущества относительно состояния рефракции. При этом исследования характеризовались высокой гетерогенностью из-за различий в протоколах и исходных характеристиках пациентов, малых размеров выборки и коротких периодов наблюдения [46].

Еще один обзор, посвященный анализу 10 исследований в общей сложности 1189 глаз, показал, что одновременная процедура АСХЛ и рефракционной хирургии эффективна для лечения миопии, однако неясно, уменьшает ли КРК частоту ятрогенных эктазий [47].

КЕРАТОПЛАСТИКА И КРК

А. Mukherjee и соавт. предложили метод уменьшения посткератопластической эктазии путем КРК донорской ткани роговицы перед трансплантацией [48]. В рандомизированном исследовании *in vitro* использование донорской ткани свиньи, подвергнутой КРК, значительно снизило послеоперационную абберацию волнового фронта и средний кератометрический астигматизм в среднем на 1,26 мкм и 4,76 дптр соответственно. Т. Хуанг и соавт. провели испытания, в которых 116 пациентов были случайным образом распределены по группам, которым трансплантировали как необработанную, так и подвергнутую КРК донорскую роговицу. Через 3 года Kmax был значительно меньше в группе КРК в среднем на 2,52 дптр, а кератометрический астигматизм был достоверно меньше в среднем на 1,45 дптр, при этом достигнуто значительное улучшение UCVA и CDVA, 39,7 % глаз получили зрение более 6/7,5 по сравнению с 20,7 % в нелеченой группе [49]. Учитывая биомеханические изменения, которые обеспечивает КРК, М. Ziaei и соавт. предположили, что с помощью КРК на периферии роговицы за 3 месяца до трансплантации роговицы также можно снизить частоту рецидивирующих эктазий.

О.Г. Оганесян и соавт. предложили проводить трансплантацию боуменова слоя после его кросслинкинга при прогрессирующем кератоконусе (ТБС) [50]. Исследование показало, что в имеющиеся сроки наблюдения (от 6 до 36 мес.) у прооперированных пациентов показатели TPmin, Kmax остались стабильными, что свидетельствует о купировании прогрессирования кератоконуса после ТБС с кросслинкингом и без него. Сохранение величин ПЭК, МКОЗ, отсутствие послеоперационных осложнений свидетельствует о безопасности обеих методик. Впервые экспериментально был доказан факт кросслинкинга в изолированном боуменовом слое. Таким образом, в более отдаленном периоде ТБС после

его кросслинкинга должна обладать еще большим стабилизирующим эффектом. Однако в имеющиеся сроки наблюдения нет данных для утверждения, что ТБС после кросслинкинга является более эффективным методом лечения. Несмотря на это, применение обоих методов является оптимальным и эффективным способом остановки далекозашедшего кератоконуса у пациентов с удовлетворительной остротой зрения в ЖСКЛ.

ПЕРСПЕКТИВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ КРК

Неинвазивный кросслинкинг

Одна из самых больших проблем КРК связана с удалением эпителия [51]. К. Schaeffer и соавт. предложили полностью неинвазивный метод, при котором высокие дозы рибофлавина перорально от 800 мг до 2 г в день принимают за 15 мин. до воздействия УФ-излучением от естественного источника солнечного света в течение 6 мес. В этой серии из 3 случаев описаны многообещающие результаты со средним снижением Кмакс на 1,075 дптр с субъективным и объективным улучшением CDVA и отсутствием побочных эффектов. Ведутся дальнейшие испытания, которые могут привести к новому и недорогому варианту лечения.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ КРК НА ОСНОВЕ ТОПОГРАФИИ

Индивидуальные схемы лечения с локализацией в парацентральных и периферических зонах роговицы были предложены для повышения эффективности КРК. Один такой метод представляет собой индивидуальное лечение под топографическим контролем, состоящее в модификации облучения по 3 концентрическим зонам с центром в точке максимального выпячивания. Было показано, что этот метод значительно улучшает реструктуризацию роговицы по сравнению со стандартным КРК [1].

С.И. Анисимовым и соавт. была разработана технология локального кросслинкинга роговичного коллагена (Л-КЛР), учитывающая топографическое распределение зон пониженной ригидности роговицы [51]. В основе метода лежит возможность локального воздействия на роговицу, что позволяет создавать в ней зоны увеличенной ригидности по индивидуальному паттерну. При этом основные параметры Л-КЛР соответствуют как стандартному протоколу, так и протоколу с увеличением плотности мощности до 6 мВт/см² при снижении экспозиции до 15 мин. с исключением облучения центральной зоны роговицы, что является главной профилактикой развития хейза или стойкого помутнения этой зоны в послеоперационном периоде без снижения эффективности процедуры [52]. Технология Л-КЛР обладает возможностью индивидуализации алгоритма в зависимости от параметров роговой оболочки каждого пациента

ПРОТОКОЛ SUB400

Протокол Sub400 — это метод, разработанный F. Hafezi и соавт., который позволяет использовать обычное обо-

рудование КРК для пациентов с толщиной роговицы менее 400 мкм. Этот протокол включает в себя настройку источника света UVA и излучение для достижения более безопасной глубины сшивания при использовании тех же материалов и оборудования, что и в стандартном КРК. В пилотном исследовании на 39 глазах сообщалось о значительном улучшении Кмах и стабильности результатов в течение 12 месяцев без побочных реакций и стабильным количеством эндотелиальных клеток [53].

КРК И КИСЛОРОД

Доказано, что насыщение роговицы кислородом улучшает результаты КРК за счет возможности увеличения силы и глубины КРК [20]. Это достигается за счет использования маски Boost (Avedro, MA), что создает гипероксическую периокулярную среду. Сообщалось о значительном снижении Кмах и более глубокой демаркационной линии по сравнению с контрольными данными при стандартном лечении [54].

КРК И УФ-ИЗЛУЧАЮЩИЕ УСТРОЙСТВА

Устройства КРК являются громоздкими и дорогими, требуется, чтобы пациент находился в неподвижном положении во время проведения процедуры. KeraVio — новое портативное устройство для лечения с помощью КРК, в котором используются очки, излучающие УФ-А, наряду с самостоятельным местным трансэпителиальным введением рибофлавина 3 часа в день в течение 6 месяцев. Пилотное исследование 40 глаз показало многообещающие результаты со значительным снижением Кмах и хорошим профилем безопасности [55]. Еще одно новое устройство — контактная линза с КРК (TECLens LLC, Stamford, CT) с оптоволоконным источником УФ в склеральной линзе, которое использовали в пилотном исследовании с участием 9 пациентов с тяжелым кератоконусом с аппликацией рибофлавина, достигаемой через линзу склерального резервуара, при этом сообщалось о значительном снижении Кмах [56]. Эти новые устройства позволяют проводить процедуру кросслинкинга вне клинических условий без удаления эпителия. Кроме того, процедуры могут выполняться одновременно с двух сторон. Несмотря на перспективность, эти устройства коммерчески пока недоступны, и ожидаются клинические исследования, сравнивающие их полезность для определения соответствующих протоколов КРК.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ

X. Chen и соавт. [57] рассматривают возможность использования метода нейронных сетей для создания метода искусственного интеллекта (ИИ) для скрининга кератоконуса. Это многоцентровое исследование с использованием цветных карт осевой, передней и задней элевации и пахиметрией позволили создать модель нейронных сетей, которая может обнаруживать кератоконус, в отличие от здоровых глаз, с точностью 0,9785. Эта

модель может также устанавливать стадию кератоконуса по Амслеру — Крумейху с точностью 0,8537 и 0,9032.

R. Shetty и соавт. также провели разработку ИИ, который обнаруживает прогрессирование кератоконуса по значениям Kmax. Метод эффективен в отношении диагноза прогрессирования, тем не менее наличие прогрессирования было подтверждено только в 61,2 % случаев [58].

Эти исследования являются многообещающими, с их дальнейшим развитием чувствительность и специфичность может быть повышена, что позволит улучшить диагностику и прогноз прогрессирования заболевания. Эти возможные методы скрининга существенно улучшат текущее лечение кератоконуса благодаря более ранней диагностике и, соответственно, более своевременному лечению с помощью КРК.

Таким образом, за два десятилетия метод КРК в лечении кератоконуса прошел путь от эксперимента до обоснования стандартного протокола, затем поиска путей совершенствования методики для улучшения функциональных результатов и снижения возможных осложнений. В настоящее время продолжают не только исследования по совершенствованию уже апробированных подходов при проведении КРК, но и поиск новых комбинаций и устройств.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юсеп Ю.Н. — редактирование;
Храйстин Х. — концепция и дизайн исследования, написание статьи, редактирование;
Осипян Г.А. — редактирование;
Анисимов С.И. — дизайн исследования, редактирование;
Журиех М. — сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chan C. Corneal Cross-Linking for Keratoconus: Current Knowledge and Practice and Future Trends. *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila). 2020 Dec;9(6):557–564. doi: 10.1097/APO.0000000000000335.
- Pagano L, Gadhvi KA, Borroni D, Iselin KC, Vinciguerra R, Tzamalidis A, Kaye SB, Romano V. Bilateral Keratoconus Progression: Immediate Versus Delayed Sequential Bilateral Corneal Cross-linking. *J Refract Surg*. 2020 Aug 1;36(8):552–556. doi: 10.3928/1081597X-20200629-01.
- Wollensak G. Corneal collagen cross-linking: new horizons. *Expert Rev Ophthalmol*. 2010; 5:201–215. DOI: 10.1586/eop.10.7
- Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res*. 1998 Jan;66(1):97–103. doi: 10.1006/exer.1997.0410.
- Santhiago MR, Randleman JB. The biology of corneal cross-linking derived from ultraviolet light and riboflavin. *Exp Eye Res*. 2021 Jan;202:108355. doi: 10.1016/j.exer.2020.108355.
- Ziaei M, Barsam A, Shamie N, Vroman D, Kim T, Donnenfeld ED, Holland EJ, Kanellopoulos J, Mah FS, Randleman JB, Daya S, Güell J; ASCRS Cornea Clinical Committee. Reshaping procedures for the surgical management of corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg*. 2015 Apr;41(4):842–872. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.03.010.
- Ziaei M, Yoon JJ, Vellara HR, Gokul A, Meyer JJ, Thakur SS, McGhee CN, Patel DV. Prospective one year study of corneal biomechanical changes following high intensity, accelerated cornea cross-linking in patients with keratoconus using a non-contact tonometer. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Dec 29;11206721211069740. doi: 10.1177/11206721211069740.
- Jordan C, Patel DV, Abeysekera N, McGhee CN. In vivo confocal microscopy analyses of corneal microstructural changes in a prospective study of collagen cross-linking in keratoconus. *Ophthalmology*. 2014 Feb;121(2):469–474. doi: 10.1016/j.optha.2013.09.014.
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003 May;135(5):620–627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1.
- Lang SJ, Messmer EM, Geerling G, Mackert MJ, Brunner T, Dollak S, Kutchoukov B, Böhringer D, Reinhard T, Maier P. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus. *BMC Ophthalmol*. 2015 Jul 21;15:78. doi: 10.1186/s12886-015-0070-7.
- Hersh PS, Stulting RD, Muller D, Durrie DS, Rajpal RK; United States Crosslinking Study Group. United States Multicenter Clinical Trial of Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus Treatment. *Ophthalmology*. 2017 Sep;124(9):1259–1270. doi: 10.1016/j.optha.2017.03.052.
- Meyer JJ, Jordan CA, Patel DV, Gokul A, Dean SJ, Ahmed S, Subbiah S, McGhee CNJ. Five-year results of a prospective, randomised, contralateral eye trial of corneal crosslinking for keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Aug;49(6):542–549. doi: 10.1111/ceo.13959.
- Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*. 2014 Apr;121(4):812–821. doi: 10.1016/j.optha.2013.10.028.
- O'Brart DP, Chan E, Samaras K, Patel P, Shah SP. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2011 Nov;95(11):1519–1524. doi: 10.1136/bjo.2010.196493.
- Seyedian MA, Aliakbari S, Mirafteb M, Hashemi H, Asgari S, Khabazkhoob M. Corneal Collagen Cross-Linking in the Treatment of Progressive Keratoconus: A Randomized Controlled Contralateral Eye Study. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015 Jul-Sep;22(3):340–345. doi: 10.4103/0974-9233.159755.
- Kobashi H, Rong SS. Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus: Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8145651. doi: 10.1155/2017/8145651.
- Li J, Ji P, Lin X. Efficacy of corneal collagen cross-linking for treatment of keratoconus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015 May 18;10(5):e0127079. doi: 10.1371/journal.pone.0127079.
- Kobashi H, Tsubota K. Accelerated Versus Standard Corneal Cross-Linking for Progressive Keratoconus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cornea*. 2020 Feb;39(2):172–180. doi: 10.1097/ICO.0000000000002092.
- Iqbal M, Elmassry A, Saad H, Am Gad A, Ibrahim O, Hamed N, Saeed A, S Khalil A, Tawfik M, Said A, Amer I, Nooreldin A, Said O, Reffat M, Anwar S, Badawi A. Standard cross-linking protocol versus accelerated and transepithelial cross-linking protocols for treatment of paediatric keratoconus: a 2-year comparative study. *Acta Ophthalmol*. 2020 May;98(3):e352–e362. doi: 10.1111/aos.14275.
- Seiler TG, Komninou MA, Nambiar MH, Schuerch K, Frueh BE, Büchler P. Oxygen Kinetics During Corneal Cross-linking With and Without Supplementary Oxygen. *Am J Ophthalmol*. 2021 Mar;223:368–376. doi: 10.1016/j.ajo.2020.11.001.
- Ziaei M, Gokul A, Vellara H, Meyer J, Patel D, McGhee CNJ. Prospective two-year study of clinical outcomes following epithelium-off pulsed versus continuous accelerated corneal crosslinking for keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Nov;47(8):980–986. doi: 10.1111/ceo.13567.
- Kang MJ, Hwang J, Chung SH. Comparison of pulsed and continuous accelerated corneal crosslinking for keratoconus: 1-year results at a single center. *J Cataract Refract Surg*. 2021 May 1;47(5):641–648. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000488.
- Khoo P, Cabrera-Aguas M, Watson SL. Microbial Keratitis After Corneal Collagen Cross-Linking for Corneal Ectasia. *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila). 2021 Jan 29;10(4):355–359. doi: 10.1097/APO.0000000000000379.
- Borroni D, Bonzano C, Hristova R, Sánchez González JM, Pennisi F, Rocha-Bogas A, Rocha de Lossada C. A New Surgical Technique to Deliver Riboflavin Beneath Corneal Epithelium: The Corneal Cross-Linking Epi-Pocket. *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila). 2021 Sep 14;10(5):495–498. doi: 10.1097/APO.0000000000000420.
- Ng SM, Hawkins BS, Kuo IC. Transepithelial Versus Epithelium-Off Corneal Crosslinking for Progressive Keratoconus: Findings From a Cochrane Systematic Review. *Am J Ophthalmol*. 2021 Sep;229:274–287. doi: 10.1016/j.ajo.2021.05.009.
- Nath S, Shen C, Koziarz A, Banfield L, Nowrouzi-Kia B, Fava MA, Hodge WG. Transepithelial versus Epithelium-off Corneal Collagen Cross-linking for Corneal Ectasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Aug;128(8):1150–1160. doi: 10.1016/j.optha.2020.12.023.
- Vinciguerra P, Montericchio A, Catania F, Fossati G, Raimondi R, Legrottaglie EF, Vinciguerra R. New perspectives in keratoconus treatment: an update on iontophoresis-assisted corneal collagen crosslinking. *Int Ophthalmol*. 2021 May;41(5):1909–1916. doi: 10.1007/s10792-021-01713-4.
- Althomali TA, Al-Qurashi IM, Al-Thagafi SM, Mohammed A, Almalki M. Prevalence of keratoconus among patients seeking laser vision correction in Taif area of Saudi Arabia. *Saudi J Ophthalmol*. 2018 Apr-Jun;32(2):114–118. doi: 10.1016/j.sjopt.2017.11.003.
- Mazzotta C, Bagaglia SA, Sgheri A, Di Maggio A, Fruschelli M, Romani A, Vinciguerra R, Vinciguerra P, Tosi GM. Iontophoresis Corneal Cross-linking With Enhanced Fluency and Pulsed UV-A Light: 3-Year Clinical Results. *J Refract Surg*. 2020 May 1;36(5):286–292. doi: 10.3928/1081597X-20200406-02.
- Srivatsa S, Jacob S, Agarwal A. Contact lens assisted corneal cross linking in thin ectatic corneas — A review. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Dec;68(12):2773–2778. doi: 10.4103/ijo.IJO_2138_20.
- Malhotra C, Gupta B, Jain AK, Dhar S, Gupta A, Balyan M. Comparison of contact lens-assisted and transepithelial corneal crosslinking with standard epithelium-off crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg*. 2022 Feb 1;48(2):199–207. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000732.
- Cagini C, Riccitelli F, Messina M, Piccinelli F, Torroni G, Said D, Al Maazmi A, Dua HS. Epi-off-lenticule-on corneal collagen cross-linking in thin keratoconic corneas. *Int Ophthalmol*. 2020 Dec;40(12):3403–3412. doi: 10.1007/s10792-020-01526-x.

33. Hafezi F, Richoz O, Torres-Netto EA, Hillen M, Hafezi NL. Corneal Cross-linking at the Slit Lamp. *J Refract Surg.* 2021 Feb 1;37(2):78–82. doi: 10.3928/1081597X-20201123-02.
34. Salmon B, Richoz O, Tabibian D, Kling S, Wuarin R, Hafezi F. CXL at the Slit Lamp: No Clinically Relevant Changes in Corneal Riboflavin Distribution During Upright UV Irradiation. *J Refract Surg.* 2017 Apr 1;33(4):281. doi: 10.3928/1081597X-20161219-03.
35. Davis SA, Boveille R, Han G, Kwagyan J. Corneal collagen cross-linking for bacterial infectious keratitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 17;6(6):CD013001. doi: 10.1002/14651858.CD013001.pub2.
36. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg.* 2009 Sep;25(9):S812–818. doi: 10.3928/1081597X-20090813-10.
37. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Limnopolou AN, Panagoulou SI. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Ophthalmology.* 2012 Sep;119(9):1777–1784. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.038.
38. Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Siganos CS, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG, Kymionis GD. Long-term Comparison of Combined t-PTK and CXL (Cretan Protocol) Versus CXL With Mechanical Epithelial Debridement for Keratoconus. *J Refract Surg.* 2019 Oct 1;35(10):650–655. doi: 10.3928/1081597X-20190917-01.
39. Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Siganos CS, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG, Kymionis GD. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and conventional photorefractive keratectomy followed simultaneously by corneal crosslinking for keratoconus: Cretan protocol plus. *J Cataract Refract Surg.* 2017 Oct;43(10):1257–1262. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.06.047.
40. Kaiserman I, Mimouni M, Rabina G. Epithelial Photorefractive Keratectomy and Corneal Cross-linking for Keratoconus: The Tel-Aviv Protocol. *J Refract Surg.* 2019 Jun 1;35(6):377–382. doi: 10.3928/1081597X-20190514-01.
41. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2015 Jan;41(1):41–46. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.09.033.
42. Rechichi M, Mazzotta C, Oliverio GW, Romano V, Borroni D, Ferrise M, Bagaglia S, Jacob S, Meduri A. Selective transepithelial ablation with simultaneous accelerated corneal crosslinking for corneal regularization of keratoconus: STARE-X protocol. *J Cataract Refract Surg.* 2021 Nov 1;47(11):1403–1410. doi: 10.1097/jcrs.0000000000000640.
43. Пенкина АВ, Нероев ВВ, Ханджян АТ и др. Фемтолазерная имплантация интрастромальных роговичных сегментов в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена в лечении кератоконуса. *Практическая медицина.* 2012;4(59):111–114.
Penkina AV, Neroev VV, Khandzhyan AT, et al. Femtolasar implantation of intrastromal corneal segments in combination with cross-linking of corneal collagen in the treatment of keratoconus. *Practical Medicine.* 2012;4(59):111–114 (In Russ.).
44. Сорокин ЕИ, Дутчин ИВ, Шишкин СА. Анализ безопасности и клинической эффективности методики ФРК при коррекции миопии у пациентов с субклиническим кератоконусом. *Соврем. технологии. в офтальмологии.* 2015;2. <https://eyepress.ru/literatura.aspx?18025>
Sorokin EL, Dutchin IV, Shishkin SA. Analysis of the safety and clinical effectiveness of the PRK technique for the correction of myopia in patients with subclinical keratoconus. *Modern technologie in ophthalmology.* 2015;2 (In Russ.). <https://eyepress.ru/literatura.aspx?18025>
45. Паштаев НП, Зотов ВВ. Сравнительный анализ отдаленных результатов стандартного и локального фемпокросслинкинга у больных с прогрессирующим кератоконусом. *Вестник ОГУ.* 2014;12(173):248–251 (In Russ.).
Pashtae NP, Zotov VV. Comparative analysis of long-term results of standard and local fempocross-linking in patients with progressive keratoconus. *Vestnik OGU.* 2014;12(173):248–251.
46. Kankariya VP, Dube AB, Grentzelos MA, Kontadakis GA, Diakonis VF, Petrelli M, Kymionis GD. Corneal cross-linking (CXL) combined with refractive surgery for the comprehensive management of keratoconus: CXL plus. *Indian J Ophthalmol.* 2020 Dec;68(12):2757–2772. doi: 10.4103/ijo.IJO_1841_20.
47. Sánchez-González JM, Rocha-de-Lossada C, Borroni D, De-Hita-Cantalejo C, Alonso-Aliste F. Prophylactic corneal crosslinking in myopic small-incision lenticule extraction — Long-term visual and refractive outcomes. *Indian J Ophthalmol.* 2022 Jan;70(1):73–78. doi: 10.4103/ijo.IJO_810_21.
48. Mukherjee A, Hayes S, Aslanides I, Lanchares E, Meek KM. Donor cross-linking for keratoplasty: a laboratory evaluation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015 Dec;253(12):2223–2228. doi: 10.1007/s00417-015-3160-6.
49. Huang T, Ye R, Ouyang C, Hou C, Hu Y, Wu Q. Use of Donors Predisposed by Corneal Collagen Cross-linking in Penetrating Keratoplasty for Treating Patients With Keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2017 Dec;184:115–120. doi: 10.1016/j.jajo.2017.10.003.
50. Оганесян ОГ, Гетадарян ВР, Макаров ПВ, Грдиканян АА. Трансплантация боуменоваго слоя при прогрессирующем кератоконусе. *Российский офтальмологический журнал.* 2019;12(4):43–50.
Oganesyan OG, Getadaryan VR, Makarov PV, Grdikanyan AA. Bowman's layer transplantation for progressive keratoconus. *Russian ophthalmological journal.* 2019;12(4):43–50 (In Russ.).
51. Анисимов СИ, Анисимова СЮ, Мистрюков АС. Персонализированный (локальный) УФ-кросслиндинг в лечении кератоконуса и эктазий роговицы. *Офтальмология.* 2017;14(3):195–199.
Anisimov SI, Anisimova SYu, Mistryukov AS. Personalized (Local) UV-crosslinking as a Treatment of Keratoconus and Corneal Ectasia. *Ophthalmology in Russia.* 2017;14(3):195–199 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2017-3-195-199.
52. Храистин Х, Осипян ГА, Анисимов СИ, Дзамикхова АК, Журieh М. Результаты ускоренного локального кросслинкинга при кератоконусе. *Офтальмология.* 2023;20(3):437–443.
Khraystin Kh, Osipyany GA, Anisimov SI, Dzamikhova AK, Jourieh M. Results of Accelerated Local Cross-Linking in Keratoconus. *Ophthalmology in Russia.* 2023;20(3):437–443 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2023-3-437-443.
53. Hafezi F, Kling S, Gilardoni F, Hafezi N, Hillen M, Abrishamchi R, Gomes JAP, Mazzotta C, Randleman JB, Torres-Netto EA. Individualized Corneal Cross-linking With Riboflavin and UV-A in Ultrathin Corneas: The Sub400 Protocol. *Am J Ophthalmol.* 2021 Apr;224:133–142. doi: 10.1016/j.jajo.2020.12.011.
54. Aydin E, Aslan MG. The efficiency and safety of oxygen-supplemented accelerated transepithelial corneal cross-linking. *Int Ophthalmol.* 2021 Sep;41(9):2993–3005. doi: 10.1007/s10792-021-01859-1.
55. Kobashi H, Torii H, Toda I, Kondo S, Itoi M, Tsubota K. Clinical outcomes of KeraVio using violet light: emitting glasses and riboflavin drops for corneal ectasia: a pilot study. *Br J Ophthalmol.* 2021 Oct;105(10):1376–1382. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316974.
56. Dackowski EK, Logroño JB, Rivera C, Taylor N, Lopath PD, Chuck RS. Transepithelial Corneal Crosslinking Using a Novel Ultraviolet Light-Emitting Contact Lens Device: A Pilot Study. *Transl Vis Sci Technol.* 2021 Apr 29;10(5):5. doi: 10.1167/tvst.10.5.5.
57. Chen X, Zhao J, Iselin KC, Borroni D, Romano D, Gokul A, McGhee CNJ, Zhao Y, Sedaghat MR, Momeni-Moghaddam H, Ziaei M, Kaye S, Romano V, Zheng Y. Keratoconus detection of changes using deep learning of colour-coded maps. *BMJ Open Ophthalmol.* 2021 Jul 13;6(1):e000824. doi: 10.1136/bmjophth-2021-000824.
58. Shetty R, Kundu G, Narasimhan R, Khamar P, Gupta K, Singh N, Nuijts RMMA, Sinha Roy A. Artificial Intelligence Efficiently Identifies Regional Differences in the Progression of Tomographic Parameters of Keratoconic Corneas. *J Refract Surg.* 2021 Apr;37(4):240–248. doi: 10.3928/1081597X-20210120-01.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»
Юсеф Наим Юсеф
доктор медицинских наук, профессор, директор,
офтальмохирург (высшая категория)
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»
Центр восстановления зрения
Храистин Хусам
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, офтальмохирург
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
ул. Лобачевского, 108, Москва, 119361, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6837-8008>

ABOUT THE AUTHORS

M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Yusef Naim Yusef
MD, Professor, Director, ophthalmosurgeon (highest category)
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Center Vision Recovery
Khraistin Husam
PhD, Researcher of the optical media of the eye pathology department, ophthalmosurgeon
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
Lobachevskogo str., 108, Moscow, 119361, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6837-8008>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
глазных болезней им. М.М. Краснова»
Центр восстановления зрения
Осипян Григорий Альбертович
доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии
оптических сред глаза, офтальмохирург
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
ул. Лобачевского, 108, Москва, 119361, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1056-4331>

ГБОУ ВО «Московский государственный медицинский
стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Анисимов Сергей Игоревич
профессор, доктор медицинских наук, офтальмохирург
ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1922-4939>

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)
Журиех Мохаммад
аспирант
ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4, Москва, 119435,
Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0966-4391>

M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Center Vision Recovery
Osipyan Grigory A.
MD, head of the optical media of the eye pathology department,
ophthalmosurgeon
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
Lobachevskogo str., 108, Moscow, 119361, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1056-4331>

Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Anisimov Sergey I.
Professor, MD, ophthalmosurgeon
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1922-4939>

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Jourieh Mohammad
postgraduate
Bolshaya Pirogovskaya str., 2, bld. 4, Moscow, 119435, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0966-4391>