

## Двухлетний опыт применения кросслинкинга роговичного коллагена при лечении кератоконуса



Д. Д. Дементьев



М. В. Сысоева



А. В. Шипунова

Международный офтальмологический центр, ул. Давыдовская, д. 3, стр. 2, Москва, 121352, Россия

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2015; 12 (2): 31–36

**Цель.** Оценка надежности, эффективности и стабильности результатов кросслинкинга роговичного коллагена при лечении кератоконуса I-II стадии.

**Пациенты и методы.** Проанализированы результаты кросслинкинга за двухлетний период (2012-2014 гг.) у 15 пациентов (20 глаз), среди которых было 13 мужчин и 2 женщины (средний возраст 31 год). Кератоконус I стадии диагностирован на 13 глазах, кератоконус II стадии – на 2 глазах (по классификации Krumeich). Диагноз первичного кератоконуса I-II стадии был установлен на 17 глазах, кератоконуса после перенесенных ранее кераторефракционных операций (LASIK, радиальная кератотомия) – на 3 глазах. Всем пациентам была проведена стандартная пред- и послеоперационная диагностика в следующем объеме: определение остроты зрения с коррекцией и без, компьютерная пахиметрия, кератотопография (определение общего астигматизма), биомикроскопия. Срок наблюдения составил от 1 до 24 месяцев.

**Результаты.** У всех пациентов отмечено улучшение остроты зрения за период наблюдения. В предоперационном периоде средняя острота зрения составляла без коррекции 0,4 и с коррекцией 0,64; в послеоперационном периоде средняя острота зрения без коррекции составила 0,49 и 0,66 с коррекцией. В предоперационном периоде величина общего астигматизма равнялась 2,81 Дптр, в послеоперационном периоде – 2,80 Дптр. Средняя толщина роговицы в предоперационном периоде составила 454 мкм, в послеоперационном периоде – 447 мкм.

**Заключение.** Лечение кератоконуса I-II стадии посредством кросслинкинга роговичного коллагена способствовало незначительному улучшению остроты зрения с коррекцией и без, уменьшению величины общего астигматизма и центральной толщины роговицы. Процедура кросслинкинга позволяет добиться стабильного результата при лечении первичного кератоконуса на I-II стадии и кератэктазий после перенесенных ранее кераторефракционных операций.

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

Конфликт интересов отсутствует.

**Ключевые слова:** кератоконус, кросслиндинг роговичного коллагена, кератэктазия, кераторефракционные операции.

### ENGLISH

## 2-year experience of corneal collagen crosslinking in keratoconus treatment

D. D. Dement'ev, M. V. Sysoeva, A. V. Shipunova  
International Ophthalmological Center, 3-2, Davydovskaya Str. Moscow, 121352, Russia

### SUMMARY

**Aim.** To assess reliability, efficacy, and stability of corneal collagen crosslinking (CXL) results for stage I-II keratoconus.

**Patients and methods.** 2-year (2012-2014) results of CXL were analyzed. CXL was performed on 20 eyes of 15 patients (13 men and 2 women, mean age 31 years). Stage 1 keratoconus was diagnosed in 13 eyes, stage 2 keratoconus was diagnosed in 2 eyes. Primary stage 1-2 keratoconus was diagnosed in 17 eyes, keratoconus after corneal refractive surgery (LASIK, radial keratotomy) was diagnosed in 3 eyes. Preoperative and postoperative examination included uncor-

rected (UCVA) and best-corrected (BCVA) visual acuity measurement, pachymetry, corneal topography (total astigmatism measurement), and biomicroscopy. Follow-up period varied from 1 to 24 months.

**Results.** All patients reported on vision improvement. Preoperatively, mean UCVA and BCVA were 0.4 and 0.64, respectively. Postoperatively, mean UCVA and BCVA were 0.49 and 0.66, respectively. Preoperatively and postoperatively, total astigmatism was 2.1 D and 2.0 D, respectively, while mean central corneal thickness was 454  $\mu\text{m}$  and 447  $\mu\text{m}$ , respectively.

**Conclusions.** Corneal collagen crosslinking for stage 1-2 keratoconus provides mild UCVA and BCVA improvement, decrease in total astigmatism and central corneal thickness. CXL provides stable results of treatment of primary stage 1-2 keratoconus and keratoconus after corneal refractive surgery.

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

The authors declare that there are no conflicts of interest.

**Keywords:** keratoconus, corneal collagen crosslinking, keratectasia, keratorefractive surgery.

**Ophthalmology in Russia. 2015; 12 (2): 31–36**

Как известно, кератоконус представляет собой дегенеративное невоспалительное прогрессирующее заболевание роговицы, приводящее к истончению ее центральной части, изменению рефракции в сторону миопии, появлению неправильного астигматизма (см. Рис. 1) [1-3]. По мере развития патологического процесса ухудшается острота зрения вплоть до невозможности очковой коррекции.

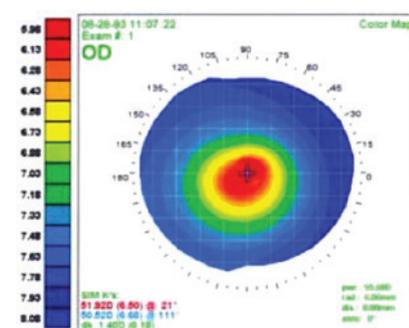
В настоящее время этиология кератоконуса и других кератэктазий остается неизвестной. В последние годы появились гипотезы, предполагающие развитие заболевания в результате генных мутаций [4-6]. Эмпирическим путем выявлены патоморфологические особенности строения роговицы и механизм патогенеза на разных стадиях заболевания:

- прогрессирующее истончение всех слоев роговицы;
- контакт стромы с эпителием в местах разрыва базальной мембраны и боуменовой оболочки;
- конденсация и фрагментация хроматина в ядрах кератоцитов с образованием апоптотных телец;
- фагоцитоз разрушенных коллагеновых фибрилл кератокластами и единичными макрофагами;



**Рис. 1.** Истончение парацентральной части роговицы.

**Fig. 1.** Paracentral corneal thinning.



**Рис. 2.** Кератотопографическая картина центрального кератоконуса.

**Fig. 2.** Corneal topography of central keratoconus.

- нарушение тинкториальных свойств и параллельного расположения коллагеновых пластинок, неравномерное распределение протеогликанов и гликопротеинов;
- динамическое снижение объемной доли коллагена I-IV типов, гликозаминогликанов и цинка с параллельным усилением активности коллагеназы, кислой фосфатазы и неспецифической эстеразы, увеличение объемной доли железа.

На мембранах кератоцитов стромы роговицы имеет место 7-кратное увеличение экспрессии FAS/APO-I (CD95) рецепторов, что свидетельствует о повышенной готовности этих клеток к гибели, а 5-кратное увеличение FAS-опосредованного апоптоза кератоцитов позволяет считать данный механизм гибели клеток одним из основных в патогенезе кератоконуса. Установлены прогрессирующие нарушения метаболизма на локальном уровне, характеризующиеся снижением содержания уровня белков, свободного оксипролина (маркера коллагена) и ингибиторов протеиназ, увеличением концентрации протеолитических ферментов, усилением процессов анаэробного окисления глюкозы и реакций свободно-радикального окисления, угнетением антиоксидантных ферментов, дисбалансом уровня микроэлементов (цинка, железа, меди), повышением концентрации фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  [7]. Активное прогрессирование заболевания наблюдается у 20% пациентов. Кератоконус часто встречается у молодых людей, начинаясь, как правило, в подростковом возрасте. Заболеваемость кератоконусом у мужчин в 3 раза выше, чем у женщин, и носит характер агрессивного прогрессирования [7].

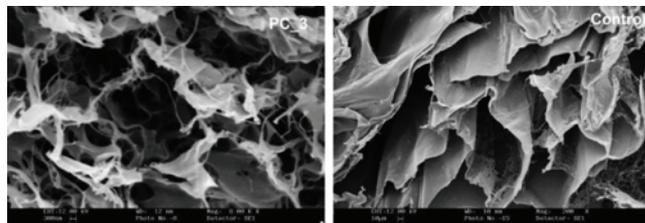
Компьютерная кератотопография является основным методом ранней диагностики кератоконуса (см. Рис. 2).

**Таблица 1.** Клиническая классификация кератоконуса (Krumeich, 1998 г.).

Стадия	Характеристика
I	Эксцентричное увеличение крутизны, индуцированная миопия и/или астигматизм $\leq 5,00$ Дптр
	К-индекс $\leq 48,00$ Дптр
	Стрии Фогта, типичный паттерн топографии роговицы
II	Индуцированная миопия и/или астигматизм $> 5,00$ Дптр и $\leq 8,00$ Дптр
	К-индекс $\leq 53,00$ Дптр
	Пахиметрия $\geq 400$ мкм
III	Индуцированная миопия и/или астигматизм $> 8,00$ Дптр и $\leq 10,00$ Дптр
	К-индекс $> 53,00$ Дптр
	Пахиметрия 200-400 мкм
IV	Рефракцию определить невозможно
	К-индекс $> 55,00$ Дптр
	Центральные рубцы роговицы
	Пахиметрия $\leq 200$ мкм
Стадия кератоконуса определяется при наличии одного из указанных признаков.	
Центральная толщина роговицы определяется в самой тонкой точке.	

**Table 1.** Clinical classification of keratoconus in stages (Krumeich, 1998).

Stage	Characteristics
I	Eccentric steepening Induced myopia and/or astigmatism of $\leq 5.0$ D
	K-reading $\leq 48.0$ D
	Vogt's lines, typical topography
II	Induced myopia and/or astigmatism $> 5.00$ to $\leq 8.0$ D
	K-reading $\leq 53.0$ D
	Pachymetry $> = 400$ $\mu$ m
III	Induced myopia and/or astigmatism $> 8.00$ to $\leq 10.0$ D
	K-reading $> 53.0$ D
	Pachymetry 200 to 400 $\mu$ m
IV	Refraction not measurable
	K-reading $> 55.00$
	Central scars
	Pachymetry $\leq 200$ $\mu$ m
Stage is determined if one of the characteristics applies.	
Corneal thickness is the thinnest measured spot of the cornea.	



**Рис. 3.** Улучшение физико-химических свойств коллагеновых волокон после проведения кросслинкинга [15].

**Fig. 3.** Photochemical crosslinking improves physicochemical properties of collagen fibers [15].

В большинстве случаев наличие кератоконуса можно заподозрить по результатам пахиметрии, аберрометрии, авторефрактометрии, биомикроскопии и анамнеза [7].

Длительное время существовало два основных варианта ведения пациентов с кератоконусом — жесткая контактная коррекция на ранних стадиях и сквозная кератопластика при выраженном истончении роговицы (III и IV стадии по Krumeich) (см. Табл. 1). Современные жесткие газопроницаемые контактные линзы (ЖКЛ) компенсируют аберрации оптической системы глаза, уменьшают анизэйконию, увеличивают фузионные резервы и запасы относительной аккомодации, способствуют восстановлению бинокулярного характера зрения, корректируют неправильный астигматизм [7, 8]. К недостаткам жесткой контактной коррекции относятся индивидуальная непереносимость и риск развития инфекционных осложнений. Кроме того, ЖКЛ не останавливают прогрессирование заболевания. Сквозная кератопластика является радикальным методом хирургического лечения и позволяет остановить развитие заболевания и повысить остроту зрения. Вместе с тем, сложности в послеоперационном периоде связаны с риском возникновения инфекционных осложнений и последующего отторжения трансплантата. Также имеет место неправильный астигматизм [9, 10].

В последнее время предлагаются различные методики стабилизации патологического процесса и коррекции рефракционных нарушений на ранних стадиях кератоконуса [11-17]. Так, разработана схема консервативного лечения пациентов на ранних стадиях заболевания с использованием препаратов Баларпан, Вита-сик, Тауфон, Гордокс, сульфат цинка, Эмоксипин, Ад-рузен цинка, витамин С и т.д., которые способствуют нормализации биохимических показателей слезы и стабилизации толщины роговицы [7].

Кросслинкинг роговичного коллагена является относительно новым способом лечения кератоконуса на ранних стадиях. Суть метода заключается в фотополимеризации коллагеновых волокон роговицы под действием ультрафиолетового (УФ) излучения в присутствии фотосенсибилизатора рибофлавина. В результате фотополимеризации усиливается прочность роговицы (см. Рис. 3) [1-3, 9-14].

## ЦЕЛЬ

Оценка надежности, эффективности и стабильности результатов лечения кератоконуса I-II стадии с помощью кросслинкинга роговичного коллагена.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы клинические результаты кросслинкинга за 2-летний период наблюдения (2012-2014 гг.) у 15 пациентов (20 глаз), среди которых было 13 мужчин и 2 женщины (средний возраст 31 год). Кератоконус I стадии был диагностирован на 13 глазах, кератоконус II стадии — на 2 глазах (по классификации Krumeich). Диагноз первичного кератоконуса I-II стадии был установлен на 17 глазах, кератоконус после перенесенных ранее кераторефракционных операций (LASIK, радиальная кератотомия) — на 3 глазах. У 2 пациентов выявлен семейный анамнез заболевания. Из системных заболеваний имел место нейродермит (2 пациента) и носительство вируса простого герпеса (2 пациента). Всем пациентам была проведена стандартная пред- и послеоперационная диагностика в следующем объеме: определение остроты зрения с коррекцией и без, компьютерная пахиметрия (Visante OCT, Carl Zeiss Meditec, Германия), кератотопография (определение общего астигматизма) на приборе Atlas (Carl Zeiss Meditec, Германия), биомикроскопия. Срок наблюдения составил от 1 до 24 месяцев.

На 17 глазах с первичным кератоконусом был проведен кросслинкинг с использованием предназначенного для стандартного кросслинкинга рибофлавина Medio Cross. На 3 глазах, ранее подвергшихся кераторефракционным вмешательствам, был проведен кросслинкинг с использованием рибофлавина Medio Cross TE. Во всех случаях кросслинкинг был выполнен с помощью УФ кросслинкера Vega (CSO Ophthalmic, Италия).

Предоперационная подготовка включала в себя 2-кратные инсти-



Рис. 4. Этап УФ облучения.  
Fig. 4. UV exposition.

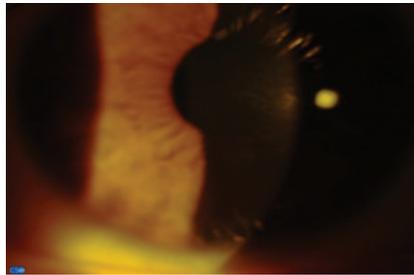


Рис. 5. Послеоперационный хейз роговицы.  
Fig. 5. Postoperative corneal haze.



Рис. 6. Вертикальное расположение интрастромальных сегментов (INTACS).  
Fig. 6. Vertical implantation of intrastromal ring segments (INTACS).

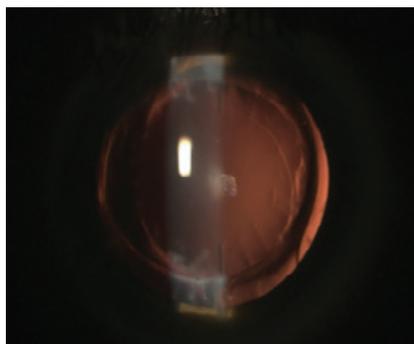


Рис. 7. Состояние после сквозной кератопластики и имплантации торической ИОЛ AT Torbi 709M (Carl Zeiss Meditec, Германия).  
Fig. 7. An eye after penetrating keratoplasty and toric AT Torbi 709M (Carl Zeiss Meditec, Germany) IOL implantation.

ляции 2% раствора пилокарпина и 3-кратные инстиляции 4% раствора лидокаина за 30 мин. до операции.

*Ход операции.* Процедура стандартного кросслинкинга была выполнена с предварительной механической деэпителизацией и последующим закапыванием рибофлавина каждые 2 мин. в течение 30 мин. После этого инстиляции рибофлавина продолжали совместно с воздействием УФ излучения еще в течение 25-30 мин. По окончании процедуры на глаз устанавливали мягкую контактную линзу Biomedics 55 Evolution и осуществляли инстиляции противовоспалительных капель. Трансэпителиальный кросслинкинг выполняли по аналогичной методике, но без деэпителизации (см. Рис. 4).

В послеоперационном периоде осуществляли инстиляции препаратов Индоколлир и Тобракс в течение 5-7 дней до снятия контактной линзы. После снятия контактной линзы и полной эпителизации роговицы закапывали Тобрадекс и Натуральную Слезу в течение 2-3 недель. Послеоперационный осмотр проводили на первые и седьмые сутки после процедуры, а затем через 1, 3, 6, 12 и 24 месяцев. За весь период наблюдения не было выявлено серьезных осложнений. Хейз роговицы имел место на 4 глазах в течение первых 3 месяцев после кросслинкинга (см. Рис. 5).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех случаях отмечено улучшение остроты зрения в течение периода наблюдения. В предоперационном периоде средняя острота зрения составляла 0,4 без коррекции и 0,64 с коррекцией. В послеоперационном периоде средняя острота зрения равнялась 0,49 без коррекции и 0,66 с коррекцией. Предоперационный общий астигматизм оценивали в 2,81 Дптр, а послеоперационный астигматизм — в 2,80 Дптр. У 4 пациентов (на 5 глазах) в сроки наблюдения от 1 до 4 месяцев после

# Люксфен®

Бримонидин 0,2% 5 мл

## ТЬМА ОТСТУПАЕТ

- Снижение офтальмотонуса до 10-12 мм рт.ст., контроль 12 часов<sup>1</sup>
- Нейропротекторные свойства даже в условиях повышенного офтальмотонуса<sup>2,3,4</sup>
- Дополнительное увлажнение и регенерация клеток поверхности глаза за счет поливинилового спирта<sup>5</sup>
- Кратность применения – 2 раза в сутки<sup>1</sup>



Рег. номер: ЛП-001434 от 16.01.2012

**1.** Инструкция по применению лекарственного препарата ЛЮКСФЕН. **2.** Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Calkins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. Mol Neurodegener. 2011; 6: 4. **3.** Lopez-Herrera M.P.L., Mayor-Torroglosa S., de Imperial J.M., Villegas-Perez M.P., Vidal-Sanz M. Transient ischemia of the retina results in altered retrograde axoplasmic transport: neuroprotection with brimonidine. Exp Neurol. 2002; 178: 243-258. **4.** Cun-Jian Dong, William A. Hare and Larry Wheeler, Neural Mechanisms Underlying Brimonidine's Protection of Retinal Ganglion Cells in Experimental Glaucoma, Glaucoma – Basic and Clinical Concepts, book edited by Shimon Rumelt, Published: November 11, 2011. **5.** Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Синдром «сухого глаза»: диагностика, патогенез, лечение, ГВ «Уфимский НИИ глазных болезней» АН РБ, материалы Международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад» – 2011.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»: 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5.

Тел.: +7 (495) 510 28 79 [www.valeant.com](http://www.valeant.com)

операции имело место увеличение общего астигматизма на 0,44 Дптр с последующей стабилизацией к концу второго года наблюдения. У одного пациента с II-III стадией кератоконуса отмечено увеличение общего астигматизма до 3,96 Дптр к концу первого года послеоперационного наблюдения, при этом на парном глазу был диагностирован острый гидропс роговицы, по поводу которого выполнена сквозная кератопластика. Средняя толщина роговицы в предоперационном периоде составила 454 мкм, в послеоперационном периоде — 447 мкм.

## ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей клинике разработана схема ведения пациентов с различными стадиями кератоконуса, которая включает в себя следующие последовательные этапы.

На I-II стадии кератоконуса мы проводим процедуру УФ кросслинкинга роговичного коллагена для остановки прогрессирования заболевания и стабилизации кератотопографических данных, как это принято многими исследователями [11-14].

Через 3-4 месяца после достоверно стабильных данных рефракции, кератотопографии и пахиметрии мы выполняем имплантацию интрастромальных сегментов (INTACS) [16-21] в случае выраженной деформации роговицы или ограничиваемся подбором очков при низкой степени астигматизма (см. Рис. 6).

Следующий этап лечения предназначен для коррекции остроты зрения. При выявлении помутнений хрусталика мы проводим факэмульсификацию ката-

ракты с имплантацией торической ИОЛ (например, AT Torbi 709M). В том случае, если хрусталик прозрачен, мы выполняем имплантацию заднекамерной факичной ИОЛ (PRL, MPL) (Рис. 7) [22].

Для лечения III-IV стадии кератоконуса, мы, как и многие другие специалисты, обычно проводим сквозную кератопластику [9, 10].

В данном исследовании по лечению кератоконуса I-II стадий посредством процедуры кросслинкинга мы получили стабильные результаты с незначительным улучшением по данным остроты зрения с коррекцией и без, общего астигматизма и центральной толщины роговицы. Наше исследование показало преобладание кератоконуса у молодых мужчин, наследственную предрасположенность и взаимосвязь процесса с вирусными и дерматологическими заболеваниями. Мы полагаем, что кросслинлинг роговичного коллагена является быстрым, надежным, малотравматичным методом для стабилизации первичного кератоконуса на I-II стадиях у лиц молодого возраста, а также для устранения кератэктазий на начальной стадии после перенесенных ранее кераторефракционных операций. Кросслинлинг роговичного коллагена может служить этапом подготовки к дальнейшему лечению кератоконуса. Очевидно, что кросслинлинг нецелесообразно использовать для лечения кератоконуса II-III стадий. Необходимо дальнейшее изучение результатов кросслинкинга и его последствий.

*Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Kymionis G.D. Long-term follow-up of corneal collagen cross-linking for keratoconus – the Cretan study. *Cornea*. 2014; 33 (10): 1071-1079.
2. Beckman R.J. Corneal hysteresis after corneal collagen crosslinking: a study based on applanation resonance technology. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132 (12): 1426-1432.
3. De Bernardo M. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 6 months follow up. *Cont. Lens Anterior Eye*. 2014; 37 (6): 438-441.
4. Vincent A.L. Mutations in the zinc finger protein gene, ZNF469, contribute to the pathogenesis of keratoconus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2014; 55 (9): 5629-5635.
5. Wojcik K.A. Polymorphism of the flap endonuclease 1 gene in keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Int.J. Mol. Sci*. 2014; 15 (8): 14786-14802.
6. Synowiec E. Polymorphisms of the apoptosis-related FAS and FAS ligand genes in keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Tohoku J.Exp. Med*. 2014; 234 (1): 17-27.
7. Sevost'yanov E. N [Pathogenesis, modern diagnosis, and conservative treatment of keratoconus]. *Osobennosti patogeneza, sovremennaja diagnostika i konservativnoe lechenie keratokonusa*. Moscow, Meditsina, 2003. (in Russ.).
8. Sezgin Akçay B.Ä. Evaluation of pachymetric measurements with Scheimpflug photography-based system and optical coherence tomography pachymetry at different stages of keratoconus. *J. Ophthalmol*. 2014; 2014: 719205.
9. Slonimskiy Yu.B., Gerasimov A.S. [Refractive penetrating corneal transplantation]. *Refrakcionnaja skvoznaja peresadka rogovicy*. Moscow, Novella, 1994. (in Russ.).
10. Slonimskiy A.Yu. [Penetrating corneal transplantation in various anterior segment disorders]. *Vozmozhnosti skvoznoj peresadki rogovicy pri razlichnoj patologii perednego otrezka glaza*. [Clinical Ophthalmology]. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2001; 2 (3): 1-11. (in Russ.).
11. Fukuoka S., Honda N., Ono K., Mimura T., Usui T., Amano S. Extended long-term results of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea*. 2010; 29: 528-530.
12. Olson R., Pingree M., Ridges R., Lundergan M.L., Alldredge C.Jr., Clinch T.E. Penetrating keratoplasty for keratoconus: a long-term review of results and complication. *J. Cataract Refract. Surg*. 2000; 26: 987-991.
13. Anisimov S.I., Anisimova S.Yu., Zolotarevskiy K.A. [Study of the effect of riboflavin UV-induced corneal crosslinking in the experiment] *Issledovaniya vliyanija riboflavina-ul'traioleta inducirovannogo krosslinkinga na rogovicu v eksperimente*. [Ophthalmology]. *Oftalmologiya*. 2012; 9 (3): 20-24. (in Russ.).
14. Neroev V.V., Handzhyan A. T., Zayceva O.V. [Corneal collagen crosslinking – a novel method of keratoconus treatment]. *Krosslinking rogovichnogo kollagena – novyj sposob lechenija keratokonusa*. [Refractive Surgery & Ophthalmology]. *Refrakcionnaja khirurgiya i oftalmologiya*. 2007; 3: 4-8. (in Russ.).
15. Chan B.P., Sp K.F. Photochemical crosslinking improves the physicochemical properties of collagen scaffolds. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2005; 75: 689-701.
16. Spoerl E., Raiskup-Walf F., Pillunat L. Biophysical principles of collagen crosslinking. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd*. 2008; 225 (2): 131-137.
17. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for treatment of keratoconus. *Am.J. Ophthalmol*. 2003; 135: 620-627.
18. Wollensak G., Wilsch M., Spoerl E., Seiler T., Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea*. 2004; 23: 503-507.
19. Collin J., Cochener B., Savary G., Malet F. Correction keratoconus with intrastromal rings. *J. Cataract Refract. Surg*. 2000; 26: 1117-1122.
20. Collin J., Cochener B., Savary G., Malet F. INTACS inserts for treating keratoconus: one-year results. *Ophthalmology*. 2001; 108: 1409-1414.
21. Karamyan A.A., Yusef Yu.N., Makhmud M.I. [Implantation of intrastromal corneal segments for keratoconus (a review)]. *Implantacija intrastromal'nyh rogovichnyh segmentov pri keratokonuse (Obzor literatury)*. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii*. 2012; 1: 47-51. (in Russ.).
22. Kamiya K. Three-year follow-up of posterior chamber toric phakic intraocular lens implantation for the correction of high myopic astigmatism in eyes with keratoconus. *Br.J. Ophthalmol*. 2015; 99 (2): 177-183.