

# Современные тенденции в лечении кератоконуса у детей. Обзор литературы



Е.Ю. Маркова



С.В. Костенёв



А.Г. Григорьева



Е.А. Перфильева

ФГБУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации»  
Бескудниковский бульвар, 59А, Москва, 127486, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2017;14(3):188-194**

Кератоконус — прогрессирующее дегенеративное заболевание роговицы, вызывающее нарушение структуры и организации роговичного коллагенового матрикса и приводящее к истончению и протрузии. Кератоконус у детей прогрессирует быстрее и отличается более тяжелым течением, по сравнению с взрослыми, что связано с возрастными особенностями строения детской роговицы. До недавнего времени лечение кератоконуса включало в себя зрительную реабилитацию на ранних стадиях и хирургическое лечение на поздних стадиях, при этом ни один из методов лечения не воздействовал на причину развития заболевания. С появлением кросслинкинга как метода, тормозящего прогрессирование кератоконуса, подход к лечению этого заболевания у взрослых принципиально изменился. Это связано с тем, что кросслинкинг (с англ. "поперечное шивание") является в настоящее время единственным методом, действующим непосредственно на патогенез кератоконуса, формируя новые молекулярные связи между нитями коллагена, укрепляя строму роговицы и меняя ее биомеханические свойства, что позволяет замедлить прогрессирование заболевания. Учитывая особенности развития кератоконуса у детей, применение кросслинкинга в детской практике представляется более перспективным, чем у взрослых. Тем не менее, новизна метода, отсутствие долгосрочных исследований влияния излучения на детскую роговицу и вариабельность протоколов лечения, являются основными факторами, которые обуславливают применение этого метода у детей с осторожностью. Данная работа представляет собой анализ литературы с описанием принципов, преимуществ и ограничений, касающихся применения различных видов кросслинкинга у детей с анализом доказательной базы и рассмотрением возможных вариантов развития этого метода в детской практике в будущем.

**Ключевые слова:** кератоконус, роговица, кросслинкинг, дети

**Для цитирования:** Маркова Е.Ю., Костенёв С.В., Григорьева А.Г., Перфильева Е.А. Современные тенденции в лечении кератоконуса у детей. Обзор литературы. *Офтальмология.* 2017;14(3):188-194. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-188-194

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

**Конфликт интересов отсутствует**

## Modern Trends in the Treatment of Keratokonus in Children

E. Y. Markova, S. V. Kostenev, A. G. Grigor'eva, E. A. Perfil'eva

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
59A, Beskudnikovskiy Blvd., Moscow 127486, Russia

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):188-194**

Keratoconus is a progressive degenerative corneal disease. It causes a disruption in the structure and organization of the corneal collagen matrix and leads to its thinning and protrusion. In children keratoconus progresses faster and differs in more severe course, compared with adults. It is associated with the age structure of the child's cornea. Until recently, the treatment of keratoconus included visual rehabilitation in the early stages and surgical treatment in advanced stages. Both methods didn't have any effect on the disease's pathogenesis. Cross-linking is a method inhibiting the progression of keratoconus, it allows to change the treatment approach fundamentally. Cross-linking is the only method directly acting on the pathogenesis of keratoconus, forming new molecular bonds between the collagen filaments, strengthening the corneal stroma and changing its biomechanical properties, which allows to slow the disease's progression. Taking into account the peculiarities of keratoconus development in children, cross-

linking in children's practice is even more perspective than in adults. Nevertheless, the novelty of the method, the lack of long-term studies about the effects for the child's cornea and the variability of treatment protocols, are the main factors for the careful use this method in children. This work is a literature review describing the principles, advantages and limitations of the use of different types of cross-breeding in children with an analysis of the evidence base and consideration of possible options for the development of this method in children's practice in the future.

**Keywords:** keratoconus, cornea, cross-linking, child

**For citation:** Markova E. Y., Kostenev S. V., Grigor'eva A. G., Perfilova E. A. Modern Trends in the Treatment of Keratoconus in Children. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):188–194. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-188-194

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

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Кератоконус — прогрессирующее дегенеративное заболевание роговицы, вызывающее нарушение структуры и организации роговичного коллагенового матрикса и приводящее к истончению и протрузии. Искажение роговичной поверхности является причиной возникновения миопии и неправильного роговичного астигматизма, а изменения гистологических свойств роговицы, в конечном счете, могут приводить к тяжелым нарушениям зрительных функций вплоть до слепоты [1,2]. Благодаря внедрению новых высокотехнологичных методов диагностики, а именно, появлению кератотопографии и топографии роговицы, Sheimpflug камеры, частота выявления кератоконуса в популяции значительно выросла и составляет в настоящее время в среднем 1:2000 человек, варьируя от 50 до 2300 на 100.000 человек в разных странах [3]. Кератоконус является полиэтиологичным заболеванием. Несомненна роль генетического фактора, что наглядно продемонстрировано в исследованиях семей с кератоконусом: доказана ассоциация генов VSX1, miR-184, DOCK9, SOD1 с риском развития кератоконуса. Однако, несмотря на это, путь и механизм наследования все еще не до конца проанализирован [4].

Кроме того, существует множество других факторов, влияющих на развитие кератоконуса: патология соединительной ткани, атопия, аллергические заболевания глаз, синдром Дауна, синдром Марфана. Некоторые системные заболевания, такие как сахарный диабет, системные коллагенозы, сосудистые заболевания, аневризма аорты, часто ассоциированы с кератоконусом. Более высокий риск развития кератоконуса присутствует у людей азиатского и арабского происхождения [5].

Кератоконус чаще всего возникает во второй декаде жизни, с разной степенью интенсивности прогрессирует до 40 лет, а затем состояние роговицы стабилизируется [5].

Развитие кератоконуса у детей отличается более быстрым прогрессированием и тяжелым течением, часто впервые выявляется уже на развитой стадии, исключая возможность консервативного лечения. Это усугубляется трудностями диагностики, недостаточным комплаенсом и частым наличием сопутствующих воспалительных заболеваний роговицы, как например, весеннего кератоконъюнктивита, что в конечном счете приводит к снижению социальной адаптации ребенка,

успеваемости в учебе, а также сужает возможность выбора профессии [6].

Несмотря на это, алгоритм лечения кератоконуса у взрослых и детей долгое время был одинаковым и включал большей частью зрительную реабилитацию на ранней стадии (очки, контактные линзы) и хирургическое лечение на развитой стадии (послойная или проникающая кератопластика) [7].

По существу, все эти методы являются симптоматическими, не влияющими непосредственно на причину и механизм развития кератоконуса. С возникновением роговичного кросслинкинга ситуация изменилась. Появился инструмент воздействия непосредственно на нити роговичного коллагена с восстановлением молекулярных связей между ними, число которых при кератоконусе значительно снижено. В результате кросслинкинга происходит укрепление стромы и оптимизация биомеханических свойств роговицы [8]. Внедрение кросслинкинга в практику лечения кератоконуса у взрослых изменило течение и исход заболевания, снизило его прогрессирование и позволило избежать необходимой в дальнейшем кератопластики. После успешного применения у взрослых кросслинкинг начали применять и у детей.

## ИСТОРИЯ

Кросслинкинг роговичного коллагена — технология, в основе которой лежит образование межмолекулярных связей в структуре полимера, используется в медицине (в частности, в стоматологии) уже достаточно давно.

Впервые роговичный кросслинкинг был описан Wollensak и группой докторов из Дрездена в 2003 году, как многообещающая технология, которая позволит замедлить или остановить прогрессирование кератоконуса [9]. На момент первых публикаций пациенты с кератэктазиями могли рассчитывать лишь на ношение очков или контактных линз (КЛ) и последующую кератопластику, которая не всегда останавливала патологический процесс.

Новый метод оказался эффективным, несмотря на ряд осложнений, таких как роговичный синдром, инфекции, временные или перманентные помутнения роговицы и повреждение эндотелия, что связано с особенностями проведения вмешательства. В экспериментальных гистологических исследованиях было показано, что процедура кросслинкинга оказывает стабилизирующее физико-химическое воздействие на коллагеновые фи-

бриллы роговичной ткани, не только укрепляя нити коллагена, но и увеличивая биохимическую устойчивость к действию протеолитических ферментов слезы и воспалительных клеток [10].

Wollensak с соавторами был составлен стандартный (дрезденский) протокол проведения процедуры кросслинkinга, который является наиболее используемым и в настоящее время. Методика заключается в способности ультрафиолета А в присутствии рибофлавина как фотосенсибилизатора, вызывать образование свободных радикалов, которые затем индуцируют образование ковалентных связей между нитями коллагена и протеогликанами стромы (кератоканом, люмиканом, декорином, мимеканом) [11], что увеличивает молекулярную массу полимеров и значительно повышает жесткость роговицы, вызывая ее уплощение [12]. Однако важно знать, что мощное воздействие ультрафиолета совместно с рибофлавином, чувствительным к излучению с длиной волны 370 нм, оказывает умеренное цитотоксическое действие на кератоциты (вызывает их депопуляцию на глубине до 300 мкм) и эндотелиальные клетки [13], что необходимо учитывать при проведении кросслинkinга при тонких роговицах [14].

Кроме того, положительный эффект кросслинkinга (образование поперечных сшивок) можно усилить, пролонгируя воздействие ультрафиолетового излучения низкой мощности либо увеличив концентрацию кислорода в воздухе [15]. Это стимулирует поиск новых вариантов использования кросслинkinга.

Постепенно хирурги начали применять кросслинkinг совместно с различными вмешательствами на роговице. Например, стали использовать лазер-индуцированный кросслинkinг во время проведения фоторефракционной кератэктомии, что улучшает качество абляционной поверхности, формирует мембраноподобную структуру, которая ускоряет эпителизацию [16]. Имплантация интрастромальных сегментов в совокупности с кросслинkinгом обеспечивает лучшие результаты, чем при не совместном применении этих техник. За 17 лет кросслинkinг прочно укоренился в качестве «золотого стандарта» лечения кератэктазий. Его эффективность и безопасность применения у взрослых в долгосрочной перспективе подтверждена рядом исследований. Однако не прекращается поиск способов совершенствования рутинной процедуры (трансэпителиальный, ускоренный, КЛ-ассистированный, локальный и комбинированный кросслинkinг, кросслинkinг с генипином и бенгальским розовым), а также новых областей применения уже существующей техники, как для лечения бактериальных кератитов или буллезной кератопатии, так и в качестве альтернативы склеропластике (кросслинkinг склеры) [17, 18].

Существуют различные схемы или протоколы применения кросслинkinга:

1) со снятием или без снятия эпителия (эпи-он и эпи-офф методики);

2) в зависимости от длительности и мощности воздействия ультрафиолета А (стандартный дрезденский протокол и ускоренный (акселерированный) протокол);

3) в зависимости от концентрации препарата и способа его доставки к роговице (ионофорез, инстилляцией рибофлавина в концентрациях 0,1% и 0,25%, рибофлавин в форме 5-фосфата).

Кроме того, существуют различные варианты экспериментальных протоколов. Например, с использованием дозированной скарификации эпителия вместо полной деэпителизации, что позволяет снизить болевые ощущения и дискомфорт с получением сопоставимых клинико-функциональных результатов при наблюдении в течение 2 лет [19].

Представляем несколько наиболее изученных и применяемых в клинической практике протоколов.

### **МЕТОДИКИ СО СНЯТИЕМ ЭПИТЕЛИЯ (ЭПИ-ОФФ)**

1. Стандартный (дрезденский) протокол состоит из следующих этапов: инстилляцией местных анестетиков, затем удаление эпителия (механически или с использованием спирта), инстилляцией рибофлавина 0,1% в растворе декстрана 20% каждые 5 мин. в течение 30 минут. Затем непрерывное воздействие ультрафиолета А 364 нм мощностью 3 мВт/см<sup>2</sup> в течение 30 минут. После окончания процедуры пациенту надевают лечебную контактную линзу, используют инстилляцией антибиотиков и кортикостероидов. Далее проводят контрольные осмотры через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев [20].

2. Ускоренный (акселерированный) протокол отличается от стандартного меньшим временем воздействия излучения (5–10 вместо 30 мин.) при увеличении мощности (5–7–9–18 мВт/см<sup>2</sup>, в различных вариантах, вместо 3 мВт/см<sup>2</sup>), что более удобно применять у детей [21]. Самое важное ограничение метода — необходимость удалять эпителий для того, чтобы рибофлавин проник в строму роговицы. Это вызывает нежелательные явления в виде болевого и корнеального синдрома после процедуры, повышенный риск вторичного инфицирования, что особенно значимо в детской практике.

### **МЕТОДИКИ БЕЗ СНЯТИЯ ЭПИТЕЛИЯ (ТРАНСЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ)**

1. С повышенной концентрацией Рибофлавина: инстилляцией Рибофлавина 0,25% либо 0,5% в течение 30 мин. без удаления эпителия, затем воздействие ультрафиолета 370 нм (3 мВт/см<sup>2</sup> в течение 30 мин. либо 10 мВт/см<sup>2</sup> в течение 9 мин.) [22].

2. С ионофорезом рибофлавина 0,1%: использование корнеального электрода для проведения электрофореза (ионофореза) с раствором рибофлавина 0,1% либо рибофлавина 0,1% в виде 5-фосфата (что значительно повышает его проникновение в строму) и облучение роговицы ультрафиолетом А 370 нм мощностью 10 мВт/см<sup>2</sup> в течение 9 мин. [23]. Ограничение метода — пониженная концентрация рибофлавина в строме роговицы вследствие

необходимости преодолевать эпителиальный барьер, и, как следствие, снижение эффективности метода. Однако в эксперименте при использовании рибофлавина в форме 5-фосфата концентрация рибофлавина в строме приблизилась к концентрации при эпи-он методике.

Нами проанализировано 16 зарубежных публикаций по применению кросслинkinга у детей, самая ранняя работа опубликована в 2012 году, среди этих работ имеет место один мета-анализ, опубликованный в 2017 году. Это показатель того, что у детей данный метод используется не более 5 лет, хотя в клинической практике у взрослых кросслинkinг широко применяется более 14 лет.

Тем не менее, уже можно оценить варианты применения протоколов кросслинkinга в детской практике, их плюсы и минусы, а также краткосрочные и отдаленные результаты и осложнения.

**Таблица.** Варианты применения протоколов кросслинkinга в детской практике

**Table.** Variants of application of cross-breeding protocols in children's practice

	Схема применения Protocol technique	Кол-во глаз Number of eyes	Результаты Results	Время наблюдения Observation time	Автор Author
Стандартный протокол Standard protocol	Механическое удаление эпителия, инстилляции Рибофлавин 0,1% в растворе декстрана каждые 5 мин в течение 30 мин, воздействие УФ-излучения мощностью 3 мВт/см <sup>2</sup> в течение 30 минут Mechanical epithelium removing, instillation of Riboflavin 0,1% solution in 20% dextran for 30 min, ultraviolet A light irradiation (3 mW/cm <sup>2</sup> ) performing for 30 minutes	194	Повышение некорригированной (НКОЗ) и максимально корригированной (МКОЗ) остроты зрения, улучшение показателей кератометрии (снижение Kmax) Improving of uncorrected visual acuity (UCVA) and best-corrected visual acuity (BCVA), improving of keratometry parameters (flattening of Kmax)	2–6 лет 2–6 years	Padmanabhan P.
		52		24 мес 24 months	Knutsson K.A.
		29		24 мес 24 months	Toprak I.
		40		4 года 4 years	Uçakhan ÖÖ
		54		5 лет 5 years	Godefrooij DA
		15		1 год 1 year	Arora R
		8		3 года 3 years	Zotta PG
		52		3 года 3 years	Caporossi A
Ускоренный (акселерированный) протокол Accelerated protocol	Механическое удаление эпителия, инстилляции Рибофлавин 0,1% в растворе декстрана каждые 5 мин в течение 30 мин, воздействие УФ-излучения мощностью 10 мВт/см <sup>2</sup> в течение 9 минут Mechanical epithelium removing, instillation of Riboflavin 0,1% solution in 20% dextran for 30 min, ultraviolet A light irradiation (10 mW/cm <sup>2</sup> ) performing for 9 minutes Воздействие УФ-излучения мощностью 30 мВт/см <sup>2</sup> в течение 4 минут Ultraviolet A light irradiation (30 mW/cm <sup>2</sup> ) performing for 4 minutes	33	Повышение НКОЗ и МКОЗ, улучшение показателей кератометрии (снижение Kmax) Improving of UCVA and BCVA, improving of keratometry parameters (flattening of Kmax)	12 мес 12 months	Badawi AE.
		28		12 мес 12 months	Ulusoy DM
		44		24 мес 24 months	Ozgurhan EB
Трансэпителиальный протокол Transepithelial protocol	Инстилляция рибофлавина 0,1% на интактную роговицу каждые 5 мин в течение 30 мин, воздействие УФ-излучения мощностью 3 мВт/см <sup>2</sup> в течение 30 минут Mechanical epithelium removing, instillation of Riboflavin 0,1% solution in 20% dextran for 30 min, ultraviolet A light irradiation (3 mW/cm <sup>2</sup> ) performing for 30 minutes	22	Стабилизация роговичного гистерезиса и фактора резистентности Отсутствие динамики остроты зрения, ухудшение показателей кератометрии Stable visual acuity, worsening of keratometry parameters	1 год 1 year	Salman AG
		26		24 мес 24 months	Caporossi A
		20		18 мес 18 months	Filippello M
Трансэпителиальный протокол с ионофорезом рибофлавина Transepithelial protocol with riboflavin ionophoresis	Ионофорез рибофлавина 0,1% с помощью роговничного электрода в течение 5 мин, воздействие УФ-излучения мощностью 10 мВт/см <sup>2</sup> в течение 9 минут Ionophoresis of Riboflavin 0,1% with corneal electrode for 5 minutes, ultraviolet A light irradiation (10 mW/cm <sup>2</sup> ) performing for 9 minutes	13	Повышение остроты зрения, стабилизация показателей кератометрии Improving of visual acuity, stabilisation of keratometry parameters	18 мес 18 months	Magli A
		14		15 мес 15 months	Buzonetti L

По данным анализируемой литературы у детей в настоящее время используются 4 варианта протокола: два — с удалением эпителия (стандартный дрезденский) и ускоренный, два трансэпителиальных (с ионофорезом и без него).

Из 16 публикаций по теме применения кросслинkinга у детей, 13 описывают результаты кросслинkinга, проведенного по одному из протоколов. Из них большая часть (8 публикаций) описывает данные стандартного эпи-офф протокола [24–31], 3 статьи — исследования по ускоренному эпи-офф протоколу, 3 публикации, касающиеся трансэпителиального кросслинkinга [32–34], 2 статьи — о кросслинkinге с ионофорезом рибофлавина [35–36].

Краткие данные этих публикаций приведены в таблице.

В двух публикациях сравниваются результаты эпи-офф и эпи-он методик (без ионофореза). В одной статье автор приходит к выводу, что эффект трансэпителиального кросслинкинга составляет 0,7 от эффекта стандартного кросслинкинга [37], в другой, что результаты методики сопоставимы по эффекту [38].

Публикации, описывающие стандартный протокол, наиболее многочисленны и характеризуются большей выборкой и длительностью наблюдения. Во всех статьях отмечается отсутствие прогрессирования кератоконуса, наличие повышения остроты зрения и улучшение показателей кератометрии. Тем не менее, имеют место редкие осложнения, связанные с инфицированием и значительный болевой синдром, а также сниженный комплаенс, обусловленный возрастом пациентов.

В статьях, описывающих ускоренный протокол, также отмечается хороший результат и сопоставимое количество осложнений, при этом используют более короткое время проведения процедуры, что действительно важно у детей. Однако длительность наблюдения составляет максимально 2 года, поэтому отдаленные результаты применения высокой дозы УФ излучения у детей пока не известны.

В статьях, описывающих трансэпителиальный кросслиндинг без ионофореза, информация является противоречивой, а именно, ряд авторов указывает на сниженную эффективность метода, другие — на умеренный положительный эффект процедуры. Однако большим плюсом является безболезненность процедуры и ее высокая безопасность.

Во всех публикациях, касающихся кросслинкинга с ионофорезом, указаны результаты, сопоставимые со стандартным эпи-офф протоколом, включая глубину линии демаркации, повышение остроты зрения и улучшение данных кератометрии. При этом данный метод также безболезнен и безопасен, как и обычный трансэпителиальный кросслиндинг. Однако длительность наблюдения в публикациях составляет 1,5 года, поэтому необходим анализ отдаленных результатов.

Единственный мета-анализ исследований кросслинкинга у детей, опубликованный в 2017 году, описывает 13 публикаций в период с 2011 по 2014 год. В нем анализируются результаты лечения 490 глаз у 409 пациентов со средним возрастом 15,5 лет в девяти выбранных публикациях. Авторы отмечают достоверное значительное повышение остроты зрения и  $K_{max}$  в течение 2 лет после стандартного эпи-офф кросслинкинга, а также стабилизацию показателей остроты зрения и кератометрии в течение 1 года при проведении трансэпителиального кросслинкинга. В заключение авторы сообщают, что стандартный кросслиндинг со снятием эпителия снижает прогрессирование кератоконуса у детей в течение 1 года, но необходимо дальнейшее проведение исследования для получения более точных данных [39].

В настоящее время в отделе микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей МНТК «Микро-

хирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова оперированы 10 пациентов в возрасте от 9 до 16 лет с прогрессирующим кератоконусом 2–3 степени по протоколу «эпи-офф» (со снятием эпителия). После инстилляций местных анестетиков проведено механическое удаление эпителия, инстилляции нормотонического рибофлавина 0,1% и/или раствора декстрана 20% каждые 2 мин. в течение 30 минут. Затем выполнено непрерывное воздействие ультрафиолета А с длиной волны 364 нм (10 мин.) с мощностью 9 мВт/см<sup>2</sup> и инстилляций нормотонического рибофлавина 0,1% и раствора декстрана 20%. После окончания процедуры детям надевали лечебную контактную линзу и проводили местную антибактериальную терапию. Одному ребенку был выполнен КЛ-ассистированный кросслиндинг, выбор протокола обусловлен пограничными значениями толщины роговицы. Для проведения процедуры и послеоперационного использования были выбраны контактные линзы из материала Балафилкон А. Линзы из данного материала ранее применяли при ведении пациентов после кросслинкинга, а также они зарекомендовали себя в ситуациях, при которых необходимо применение контактных линз (КЛ) с терапевтической целью [40]. В данном случае, КЛ обязаны отвечать высоким требованиям, и в первую очередь, иметь высокую кислородную проницаемость [41]. Так как предполагается пролонгированный режим ношения,  $Dk/t$  должен быть не ниже 125 единиц [42]. Край линзы не должен травмировать ткани глаза, с которыми взаимодействует, поэтому у КЛ из материала Балафилкон А закругленный край, атравматичный как для конъюнктивы, так и для внутренней поверхности век. При этом внутренняя поверхность данных КЛ имеет асферический дизайн, что важно для правильной посадки линзы на оперированную роговицу, а также для поступления слезы и лекарственных средств в подлинзовое пространство. Кроме того, необходимо выбрать материал, накапливающий на своей поверхности минимальное количество отложений, что достигается благодаря плазменной обработке поверхности линзы из материала Балафилкон А. Перечисленные свойства позволили получить разрешение FDA (Food and Drug Administration) для применения КЛ из данного материала для терапевтического применения, в том числе, для непрерывного ношения в течение 30 дней [43]. Важно также, что линзы из Балафилкона А выпускаются для терапевтического применения с «нулевой» рефракцией, это положительно влияет на зрительную адаптацию пациента в послеоперационном периоде и позволяет оценивать рефракцию без снятия КЛ.

Все дети хорошо перенесли процедуру. Осложнений мы не наблюдали. В послеоперационном периоде на протяжении первых 3–4 дней во всех случаях отмечался незначительный корнеальный синдром, умеренная инъекция глазного яблока. Пациенты предъявляли жалобы на дискомфорт в глазу, снижение зрения. На 5-е сутки мягкую контактную линзу удаляли. При окрашивании

флюоресцеином определялось полное восстановление эпителия роговицы.

Подробный анализ состояния роговицы и зрительных функций у этих пациентов мы планируем опубликовать в ближайшее время.

## ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что кросслинкинг применяется у взрослых во всем мире более 15 лет для лечения кератэктазий и снижения прогрессирования кератоконуса, относительно детской практики не достаточно описаны случаи применения методики.

Это связано с особенностями детской роговицы, сложностями хирургического лечения детей без общей анестезии с фиксацией взора, необходимостью удаления эпителия, что обусловлено болезненностью и риском инфекционных и других осложнений, а также низким комплаенсом у детей.

Тем не менее, учитывая более тяжелое течение и быстрое прогрессирование кератоконуса у детей, проведение кросслинкинга представляется перспективным методом лечения именно в детской популяции. Разработка оптимального протокола кросслинкинга с высокой эффективностью и безопасностью представляется очень важной именно для детской офтальмологии, положительный опыт проведения кросслинкинга у детей в отделе микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова это подтверждает.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Маркова Е. Ю., Костенев С. В. — идея, концепция и дизайн публикации, сбор материала.

Григорьева А. Г., Перфильева Е. А. — сбор, перевод и обработка материала, написание текста и таблицы.

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Cheng EL, Maruyama I, Sundar Raj N, Sugar J, Federer RS, Yue BY. Expression of type XII collagen and hemidesmosome-associated proteins in keratoconus corneas. *Curr Eye Res.* 2001;22:333–40.
- Kathryn P Burdon PhD BSc(Hons) Andrea L Vincent MBChB FRANZCO Insights into keratoconus from a genetic perspective. *Clin Exp Optom* 2013; 96: 146–154. DOI:10.1111/cxo.12024
- Gomes, José A. P. MD, PhD; Tan, Donald MD, PhD; Rapuano, Christopher J. MD. Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases; *Cornea.* 2015;34(4):359–369. doi: 10.1097/ICO.0000000000000408.
- Wheeler J, Hauser MA, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The Genetics of Keratoconus: A Review. *Microscopy (Oxford, England).* 2012;(Suppl 6):001.
- Maria A. Woodward, MD, Taylor S. Blachley, MD, and Joshua D. Stein, MD The Association Between Sociodemographic Factors, Common Systemic Diseases, and Keratoconus: An Analysis of a Nationwide Healthcare Claims Database. *Ophthalmology.* 2016 March ; 123(3): 457–465. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.035
- Naderan, M., Rajabi, M.T., Zarrinbakhsh, P. et al. Is keratoconus more severe in the pediatric population? *Int Ophthalmol.* 2016 Oct 25. DOI:10.1007/s10792-016-0382-5
- Bromley JG, Randleman JB. Treatment strategies for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21:255–8.
- Müller, P.; Löffler, K.; Kohlhaas, M.; Holz, F.; Herwig-Carl, M. Morphologische Hornhautveränderungen nach Crosslinking bei Keratokonus Morphologic Corneal Changes after Crosslinking for Keratoconus Johannes Hospital, Dortmund, Deutschland Übersicht, 21/01/2017.
- Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *The American Journal of Ophthalmology.* 2003;135(5):620–627.
- Малюгин Б. Э., Борзенко С. А., Мороз З. И., Шацких А. В., Горохова М. В. Экспериментальное изучение ферментативной устойчивости донорской роговицы, обработанной по методике УФ-кросслинкинга. *Офтальмохирургия.* 2014;1:20–23. [Malyugin B. E., Borsook S. A., Moroz Z. I., Shatskikh A. V., Gorokhov M. V. Experimental investigation of the enzymatic stability of the donor cornea, treated by the method of UV cross-linking. *Ophthalmosurgery=Oftalmokhirurgiya.* 2014;1:20–23. (in Russ.)].
- Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* 2003;29(9):1780–1785. doi: 10.1016/S0886-3350(03)00407-3.
- Song X1, Stachon T1, Wang J2, Langenbacher A3, Seitz B1, Szentmáry N1. Viability, apoptosis, proliferation, activation, and cytokine secretion of human keratoconus keratocytes after cross-linking. *Biomed Res Int.* 2015;2015:254237. doi: 10.1155/2015/254237. Epub 2015 Jan 28
- Spoerl E1, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea.* 2007 May;26(4):385–9. DOI:10.1097/ICO.0b013e3180334f78
- Kling S, Hafezi F. An Algorithm to Predict the Biomechanical Stiffening Effect in Corneal Cross-linking. *J Refract Surg.* 2017 Feb 1;33(2):128–136. doi: 10.3928/1081597X-20161206-01.
- Spoerl E1, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea.* 2007 May;26(4):385–9. DOI:10.1097/ICO.0b013e3180334f78
- Корниловский И. М. Лазер-индуцированный кросслинкинг в модификации абляционной поверхности при фоторефракционной кератэктомии. 2016;4:2023. [Kornilovskiy I. M., Laser-induced crosslinking in modification of the surface with ablative photorefractive of keratotomy. *Cataract and refractive surgery=Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2016;4:20–23. (in Russ.)].
- Костенев С.В. Применение фемтосекундной лазерной установки при выполнении кросслинкинга коллагена роговицы. *Практическая медицина.* 2012;1:59. [Kostenev S. V. The use of femtosecond laser facility in the performance of crosslinking of corneal collagen *Practical medicine=Practical medicine.* 2012;1:59. (in Russ.)].
- Анисимов С. И., Анисимова С. Ю., Мистрюков А. С. Эра кросслинкинга: былое и грядущее. 2016;4:4–10. [Anisimov S. I., Anisimova S. Y., Mistryukov A. S. The era of crosslinking: past and future. *Cataract and refractive surgery=Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2016;4:4–10. (in Russ.)].
- Малюгин Б. Э., Измайлова С. В., Мерзлов, Д. Е. Пронкина С. А., Поручикова Е. П., Семькин А. Ю. Отдаленные результаты использования различных технологий УФ-кросслинкинга у пациентов с прогрессирующим кератоконусом. *Офтальмохирургия.* 2014;(4):42–49. [Malyugin B. E., Izmaylova S. B., Merzlov D. E., Pronkina S. A., Porotikova E. P., Semykin A. Yu. Long-term results of the use of different techniques of UV crosslinking in patients with progressive keratoconus. *Ophthalmosurgery=Oftalmokhirurgiya.* 2014;(4):42–49. (in Russ.)].
- Kymionis GD, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Paraskevopoulos TA, Klados NE, Tsoularas KI, Kankariya VP, Pallikaris IG. Long-term follow-up of corneal collagen cross-linking for keratoconus—the Cretan study. *Cornea.* 2014 Oct;33(10):1071–9. doi: 10.1097/ICO.0000000000000248.
- Razmjoo H, Peyman A, Rahimi A, Modrek HJ. Cornea Collagen Cross-linking for Keratoconus: A Comparison between Accelerated and Conventional Methods. *Adv Biomed Res.* 2017 Feb 22;6:10. doi: 10.4103/2277-9175.200785. eCollection 2017.
- Chen SH1, Zhang J, Li YN, Ding P, Wang QM. Clinical results of transepithelial corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2016 Jul;52(7):525–5. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.07.011.
- Lombardo M, Giannini D, Lombardo G, Serrao S Randomized Controlled Trial Comparing Transepithelial Corneal Cross-linking Using Iontophoresis with the Dresden Protocol in Progressive Keratoconus. *Ophthalmology.* 2017 Jun;124(6):804–812. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.01.040. Epub 2017 Mar 7.
- Padmanabhan P, Rachapalle Reddi S, Rajagopal R, Natarajan R, Iyer G, Srinivasan B, Narayanan N, Lakshminpathy M, Agarwal S. Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus in Pediatric Patients—Long-Term Results. *Cornea.* 2017 Feb;36(2):138–143. doi: 10.1097/ICO.00000000000001102.
- Knutsson KA, Paganoni G, Matuska S, Ambrosio O, Ferrari G, Zennato A, Caccia M, Rama P. Corneal collagen cross-linking in paediatric patients affected by keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2017 Jun 27. pii: bjophthalmol-2016-310108. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-310108. [Epub ahead of print]
- Toprak I, Yaylali V, Yildirim C. Visual, Topographic, and Pachymetric Effects of Pediatric Corneal Collagen Cross-linking. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2017 Mar 1;54(2):84–89. doi: 10.3928/01913913-20160831-01. Epub 2016 Sep 27.
- Uçakhan ÖÖ, Bayraktutar BN, Saglik A. Pediatric Corneal Collagen Cross-Linking: Long-Term Follow-Up of Visual, Refractive, and Topographic Outcomes. *Cornea.* 2016 Feb;35(2):162–8. doi: 10.1097/ICO.0000000000000702.
- Godfrooij DA, Soeters N, Imhof SM, Wisse RP. Corneal Cross-Linking for Pediatric Keratoconus: Long-Term Results. *Cornea.* 2016 Jul;35(7):954–8. doi: 10.1097/ICO.0000000000000819.
- Arora R, Gupta D, Goyal JL, Jain P. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg.* 2012 Nov;28(11):759–62. doi: 10.3928/1081597X-20121011-02.
- Zotta PG, Moschou KA, Diakonis VF, Kymionis GD, Almaliotis DD, Karamitsos AP, Karampatakis VE. Corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in pediatric patients: a feasibility study. *J Refract Surg.* 2012 Nov;28(11):793–9. doi: 10.3928/1081597X-20121011-08.

31. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R, Balestrazzi A. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Cornea*. 2012 Mar;31(3):227-31.
32. Badawi AE. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus: One year study. *Saudi J Ophthalmol*. 2017 Jan-Mar;31(1):11-18. doi: 10.1016/j.sjopt.2017.01.002. Epub 2017 Jan 25.
33. Ulusoy DM, Göktepe E, Duru N, Özköse A, Ataş M, Yuvacı İ, Arifoğlu HB, Zararsız G. Accelerated corneal crosslinking for treatment of progressive keratoconus in pediatric patients. *Eur J Ophthalmol*. 2017 May 11;27(3):319-325. doi: 10.5301/ejo.5000848. Epub 2016 Jul 20.
34. Ozgurhan EB, Kara N, Cankaya KI, Kurt T, Demirok A. Accelerated corneal cross-linking in pediatric patients with keratoconus: 24-month outcomes. *J Refract Surg*. 2014 Dec;30(12):843-9. doi: 10.3928/1081597X-20141120-01.
35. Salman AG. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in a pediatric age group. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Aug;39(8):1164-70. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.03.017. Epub 2013 Jun 21.
36. Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, Baiocchi S, Marigliani D, Caporossi T. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Aug;39(8):1157-63. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.03.026. Epub 2013 Jun 21.
37. Eraslan M, Tokere E, Cerman E, Ozarslan D. Efficacy of Epithelium-Off and Epithelium-On Corneal Collagen Cross-Linking in Pediatric Keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2017 May;43(3):155-161. doi: 10.1097/ICL.0000000000000255.
38. Magli A, Forte R, Tortori A, Capasso L, Marsico G, Piozzi E. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea*. 2013 May;32(5):597-601. doi: 10.1097/ICO.0b013e31826cf32d.
39. McAnena LI, Doyle F2, O'Keefe M1. Cross-linking in children with keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2017 May;95(3):229-239. doi: 10.1111/aos.13224. Epub 2016 Sep 28.
40. Arora R, Jain S, Monga S, et al. Efficacy on continuous wear PureVision contact lenses for therapeutic use. *Cont Lens Anterior Eye*. 2004;27:39-43
41. Final protocol to guide the assessment of Corneal Collagen Cross Linking (CXL) for patients with corneal ectatic disorders who are at risk of progression or showing evidence of progression. The Medical Services Advisory Committee of the Minister for Health of Australia. April 2015
42. WJ. Benjamin, Contact Lens Materials. Oxygen Permeability and Transmissibility, Part 2. Contact Lens Spectrum, April 2008

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

МАРКОВА ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА

Федеральное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации» доктор медицинских наук, заведующая отделом микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей, профессор кафедры офтальмологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Бескудниковский бульвар, 59А, Москва, 127486, Российская Федерация

Федеральное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации» Сергей Владимирович Костенев доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лазерной рефракционной хирургии Бескудниковский бульвар, 59А, Москва, 127486, Российская Федерация

Федеральное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации» Перфильева Екатерина Андреевна прикрепленный врач-офтальмолог Бескудниковский бульвар, 59А, Москва, 127486, Российская Федерация

Федеральное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации» Григорьева Анна Геннадьевна врач-офтальмолог отделения офтальмологии ДГКБ им. З. А. Башляевой, прикрепленный врач детского отделения МНТК «Микрохирургия глаза» Бескудниковский бульвар, 59А, Москва, 127486, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
E. Yu. Markova Elena Yu.

MD, Head of the Department of Microsurgery and Functional Rehabilitation of the Eye in Children, Professor of the Department of Ophthalmology, Pediatric Faculty, Russian Scientific Pirogov Medical University  
59A, Beskudnikovsky Blvd., Moscow 127486, Russia

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Kostenev Sergey V.  
MD, Senior Researcher, Department of Laser Refractive Surgery  
59A, Beskudnikovsky Blvd., Moscow 127486, Russia

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Grigoryeva Anna G.,  
ophthalmologist  
59A, Beskudnikovsky Blvd., Moscow 127486, Russia

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
ophthalmologist  
Perfileva Ekaterina A.  
The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
ophthalmologist  
59A, Beskudnikovsky Blvd., Moscow 127486, Russia