

# ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.5.10

## Кросслинкинг тонких роговиц: современное видение проблемы. Обзор литературы

Бикбов М.М., Русакова Ю.А., Усубов Э.Л., Рахимова Э.М.

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»  
(450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Русакова Юлия Александровна, e-mail: lioness-16@mail.ru

### Резюме

Ультрафиолетовый кросслинкинг – патогенетически ориентированный способ лечения первичных и вторичных эктазий роговицы, вызывающих нерегулярный астигматизм и нарушение зрения. При развитых стадиях заболевания исходная толщина роговицы может оказаться ниже 400 мкм, что является противопоказанием к применению стандартного «Дрезденского» протокола процедуры. В таких случаях возможно применение модифицированных протоколов УФ-кросслинкинга. В данной статье представлены современные известные методы кросслинкинга, применяемые при прогрессирующем кератоконусе в развитой и далекозашедшей стадии при тонкой роговице. Представленные методы объединены с учётом принципиальных подходов – применением вспомогательных средств и без них. В основе обоих подходов лежит временное искусственное увеличение толщины роговицы на время процедуры с целью снижения вероятности повреждения глубоких слоёв роговицы. Эволюция протоколов кросслинкинга при тонких роговицах начиналась с применения гипосмотических растворов, увеличивающих толщину роговицы до безопасных величин. Однако подобный подход оказался нестабильным и изменение показателей пахиметрии в ходе процедуры создавало трудности в её стандартизации. Применение средств, увеличивающих толщину роговицы за счёт создания дополнительного слоя в виде контактной или биологической линзы выглядело более обнадеживающим. В то же время низкая проницаемость этих дополнительных слоёв для кислорода, столь необходимого для процесса сшивания макромолекул при УФ-кросслинкинге, ограничивала общую эффективность процедуры. В результате прогрессивного развития технологий и совершенствования устройств, логическим продолжением тренда модификации протокола кросслинкинга стало внедрение индивидуального подхода кастомизации протокола. В описанных модифицированных протоколах с учётом различных принципов хирургического подхода при ультрафиолетовом облучении изложены результаты, оценена их эффективность и безопасность при применении у пациентов с тонкой роговицей.

**Ключевые слова:** кросслинкинг, УФ-облучение, кератоконус, тонкая роговица

**Для цитирования:** Бикбов М.М., Русакова Ю.А., Усубов Э.Л., Рахимова Э.М. Кросслинкинг тонких роговиц: современное видение проблемы. Обзор литературы. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(5): 73-80. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.10

## Crosslinking of Thin Corneas: a Modern Vision of the Problem. Literature Review

Bikbov M.M., Rusakova Ju.A., Usubov E.L., Rakhimova E.M.

Ufa Eye Research Institute (Pushkina str. 90, Ufa 450008, Russian Federation)

Corresponding author: Luliia A. Rusakova, e-mail: lioness-16@mail.ru

### Abstract

Ultraviolet crosslinking is a pathogenetically oriented method of treating primary and secondary corneal ectasias that cause irregular astigmatism and visual impairment. Advanced stage of the disease, when the initial thickness of the cornea is below 400 mc, is a contraindication to the use of the standard «Dresden» protocol of the procedure. In such cases, it is possible to use modified UV crosslinking protocols. This article presents the modern crosslinking methods used for progressive keratoconus in advanced stages with a thin cornea. The presented methods are combined taking into account principled approaches – using additional tools and without them. Both approaches are based on a temporary artificial increase in the thickness of the cornea during the procedure in order to reduce the likelihood of damage to the deep layers of the cornea. The evolution of crosslinking protocols for thin corneas began with the use of hypotonic solutions that increase the thickness of the cornea to safe values. However, such an approach was not stable and the change in pachymetry parameters during the procedure created difficulties in its standardization. The use of different staff to increase the thickness of the cornea by providing an additional layer like a contact or biological lens seemed more encouraging. At the same time, the low permeability of these additional layers to oxygen, much needed for the UV crosslinking process of macromolecules, limited the overall effectiveness of the procedure. As a result of the progressive development of technologies and the improvement of devices, the logical continuation of the trend of modifying

*the crosslinking protocol was the introduction of an individual approach to customization of the protocol. The described modified protocols, taking into account the different principles of the surgical approach in ultraviolet radiation, set forth the results, evaluate their effectiveness and safety when applied to patients with a thin cornea.*

**Key words:** crosslinking, UV irradiation, keratoconus, thin cornea

**For citation:** Bikbov M.M., Rusakova Iu.A., Usubov E.L., Rakhimova E.M. Crosslinking of Thin Corneas: a Modern Vision of the Problem. Literature Review. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(5): 73-80. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.10

Хроническое дистрофическое заболевание роговицы, которое характеризуется прогрессирующим её истончением и эктазией, вызывающими нерегулярный астигматизм и нарушение зрения, называют кератоконусом. В основе всех кератоконусов, и в частности кератоконуса, лежит прогрессирующая дегенерация коллагеновой структуры роговицы и, соответственно, снижение её прочностно-механических свойств, приводящие к помутнению и значительному снижению остроты зрения. Заболевание чаще наблюдается у лиц молодого трудоспособного возраста. Качественные и количественные изменения состава коллагена органа зрения, отрицательно сказываются на его структуре [1, 2, 3].

С целью укрепления роговой оболочки глаза при хронических дегенеративных процессах успешно применяется ультрафиолетовый (УФ) кросслинкинг роговицы (UV Corneal Crosslinking, КР), представленный G. Wollensak et al. в 2003 г. и многие годы являющийся минимально инвазивной, патогенетически ориентированной процедурой для остановки прогрессирования кератоконуса [4].

Взаимодействие между рибофлавином и УФ-А излучением вызывает реакцию фотоокисления, в результате чего образуются активные формы кислорода и новые поперечные связи между фибриллами стромального коллагена, кератоцитами и белками межклеточной адгезии, которые приводят к стабилизации биомеханических свойств роговицы. Рибофлавин повышает чувствительность тканей роговицы к действию УФ, индуцирует химические взаимодействия и поглощает энергию излучения, оказывая протективное действие на внутриглазные структуры [1, 5].

Стандартная процедура КР – СКР, также известная как «Дрезденский протокол», проводится на роговицах с остаточной толщиной не менее 400 мкм: после дезэпителизации следует насыщение роговицы 0,1% водным раствором рибофлавина в течение 30 мин. Затем роговица подвергается воздействию УФ-А излучения (с длиной волны 370 нм) при мощности 3 мВт/см<sup>2</sup> в течение 30 минут для достижения на поверхности суммарной энергии 5,4 Дж/см<sup>2</sup> [6]. Применяемая для КР указанная мощность УФ-излучения (3 мВт/см<sup>2</sup>) ниже известного порога повреждающего действия для эндотелия роговицы. При этом максимальное значение фотохимического ущерба для эндотелиальных клеток вследствие УФ-активации свободно-радикальных процессов составляет 0,35 мВт/см<sup>2</sup>. В насыщенной рибофлавином роговице толщиной 400 мкм УФ-излучение, достигающее уровня эндотелия, имеет мощность 0,18 мВт/см<sup>2</sup>, что в 2 раза ниже критического значения [7].

В исследованиях *in vitro* G. Wollensak et al. определили цитотоксический эффект рибофлавин-УФ сшивания для кератоцитов – 0,5 мВт/см<sup>2</sup>. В клинических условиях при использовании СКР такое воздействие может наблюдаться на глубине роговицы до 300 мкм [8]. Продолжительные наблюдения пациентов с прогрессирующим кератоконусом после СКР неизменно демонстрируют стабильную плотность эндотелиальных клеток.

В клинической практике большинство роговиц, нуждающихся в КР, могут не соответствовать предоперационному критерию включения. Согласно исследованию, около 25 % пациентов с кератоконусом имеют толщину роговицы < 400 мкм [9]. Толщина роговицы значительно уменьшается во время операции КР из-за возможного высыхания и обезвоживания роговицы в течение длительного периода воздействия УФ [10].

В данном обзоре речь пойдет о различных модификациях «Дрезденского протокола», позволяющих применять кросслинкинг при тонких роговицах, избегая при этом возможных осложнений.

### **КРОССЛИНКИНГ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ**

#### **С полным сохранением эпителия – трансэпителиальный кросслинкинг**

Стандартный КР с дезэпителизацией может вызвать необратимое повреждение эндотелия в тонкой роговице [11]. Трансэпителиальный кросслинкинг – ТЭК, позволяет лечить этим способом тонкие роговицы, при этом цитотоксический эффект ограничивается на глубине стромы в 200 мкм, что является преимуществом по сравнению со стандартным методом и не вызывает гибели эндотелиальных клеток. Однако этот же фактор может снижать эффективность процедуры в сравнении со стандартным протоколом. Биомеханическая жесткость увеличивается примерно на 64 % после ТЭК по сравнению с 320 % после СКР [12, 13].

Выполнение КР с неповрежденным эпителием снижает риск развития инфекционного кератита, является комфортным для пациента, уменьшает вероятность развития хейзы и интраоперационное истончение роговицы, вероятно, из-за меньшего повреждения ткани и уменьшения реакции заживления раны [14, 15]. Сохранный эпителий, однако, представляет и ряд проблем. С одной стороны, рибофлавин, являясь высокомолекулярной гидрофильной молекулой, не проникает в неповрежденный эпителий. С целью повышения проницаемости рибофлавина через эпителий роговицы при выполнении процедуры применялись такие вещества, как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТУК), бензалкония хлорид (БАХ), гентамицин и триметамол [16, 17, 18]. С другой стороны, прекорнеальная пленка рибофлавина и пропитанный рибофлавином эпителий могут поглощать падающий свет УФ-А, вызывая ослабление эффекта КР [19]. Вдобавок интактный эпителий может уменьшить диффузию кислорода в строму, а неадекватная стромальная концентрация рибофлавина может ещё больше ослабить эффект КР [20].

A. Leccisotti et al. при проведении КР использовали рибофлавин с декстраном, ЭДТУК, БАХ и триметамол и отмечали улучшение зрительных и топографических показателей, но с меньшим эффектом, чем при СКР [15].

A. Sarorosi et al. использовали рибофлавин с декстраном, а ЭДТУК и триметамол применял в качестве

усилителей проницаемости эпителия. Первоначальное улучшение некорригированной остроты зрения (НКОЗ) и корригированной остроты зрения (КОЗ) в первые 3–6 месяцев после КР постепенно сменилось возвращением к предоперационному уровню. Эффект после ТЭК сохранялся до 12 месяцев, но последующее ухудшение данных максимальной кератометрии (Kmax) наблюдалось через 2 года [21]. Другие авторы использовали рибофлавин с 0,01% БАХ в качестве усилителя проницаемости в 26 глазах и не отмечали изменений в НКОЗ, КОЗ и пахиметрии роговицы в течение года наблюдения и наблюдали прогрессирование болезни почти в 50 % случаев [22].

Ряд исследователей применяют метод ТЭК с применением ионофореза для улучшения проникновения молекул рибофлавина в роговицу (И-ТЭК) [23]. Ионофорез – это неинвазивный метод, при котором электрический ток малой мощности используется для облегчения проникновения ионизированного вещества в ткань. Рибофлавин, будучи отрицательно заряженной молекулой с молекулярной массой 376,4 г/моль, является идеальной молекулой для ионофореза. При И-ТЭК насыщение роговицы раствором рибофлавина выполняется с помощью ионофореза в течение 10 минут, после чего проводят стандартное поверхностное УФ-А облучение (370 нм, 3 мВт/см<sup>2</sup>) в течение 30 минут.

Согласно результатам исследования М.М. Бикбова и Г.М. Бикбовой, кросслинкинг с ионофорезом приводит к снижению среднего уровня кератометрии, астигматизма и улучшению НКОЗ через 1 год после процедуры. Дооперационная и послеоперационная плотность эндотелиальных клеток оставалась неизменной [23].

По данным М. Cassagne, насыщение роговицы рибофлавином при И-ТЭК показало более низкую концентрацию рибофлавина в строме роговицы (почти в 2 раза) [24].

L. Jouve отмечал, что демаркационная линия верифицируется в 35 % случаев после И-ТЭК, по сравнению с 95 % случаев после СКР. Плотность эндотелиальных клеток, толщина роговицы в центре и Kmax оставались стабильными в течение всего периода исследования. Метод показал свою безопасность, но меньшую эффективность в сравнении со стандартным протоколом [25].

Другие авторы сообщили, что И-ТЭК оказался таким же эффективным, как и стандартная методика, но на ранней стадии кератоконуса [26].

Исследования с применением трансэпителиальной техники и применения альтернативных методов насыщения роговицы продолжаются. На сегодняшний день различными исследователями, в частности С. Mazzotta, М. Validis, F. Malecaze, ведутся работы по повышению эффективности ТЭК путём повышения концентрации рибофлавина, кислорода и энергии облучения – Boost (усиленный, форсированный) кросслинкинг. Эти работы носят экспериментальный характер и ещё не внедрены в широкую клиническую практику.

#### **Частичная дезэпителизация**

В 2009 г. G. Kymionis et al. описали методику кросслинкинга с частичной дезэпителизацией, когда над вершиной конуса в самом тонком месте роговицы эпителий сохраняется по типу «островка». Это позволяет избежать послеоперационных осложнений, связанных с недостаточной толщиной роговицы, а процедура дезэпителизации выполняется согласно данным керато-

топографии. Парацентральная часть роговицы с удалённым эпителием способствует лучшему проникновению рибофлавина, что является преимуществом в сравнении с трансэпителиальным кросслинкингом. Авторы сообщили о стабилизации процесса в сроки до 9 месяцев без интра- и послеоперационных осложнений [27].

С. Mazzotta и V. Ramoveschi сообщали, что эффект КР виден на глубине 150 мкм в области сохранного эпителия, тогда как в области удалённого эпителия – на глубине 250 мкм, что указывает на более низкий эффект КР. В течение года наблюдения прогрессирования кератоконуса не наблюдалось, однако имела место потеря эндотелиальных клеток после этой процедуры [28, 29]. По данным ОСТ, демаркационная линия определяется только в дезэпителизированной части роговицы и отсутствует в зоне «островка», поэтому для оценки эффективности метода нужны дальнейшие исследования [30].

Также была предложена методика УФ-А КР с дозированной дезэпителизацией роговицы, достигаемой с помощью специального инструмента, имеющего на своей поверхности шипы. При его многократном прикладывании к роговице происходит механическое нарушение целостности эпителия, что также способствует лучшему насыщению роговицы (Hafezi F., 2007, 2010; Pollhammer M., 2009).

В 2014 г. С.Б. Измайловой был разработан скарифikator, позволяющий проводить дозированную дезэпителизацию, не повреждая Боуменову мембрану. Это позволяло проводить адекватную сатурацию роговицы для КР и снизить выраженность частоты послеоперационных явлений.

Все эти методы направлены на улучшение насыщенности рибофлавином роговицы, и посредством этого – на улучшение биомеханической прочности роговицы после кросслинкинга, в сравнении с И-ТЭК.

#### **КРОССЛИНКИНГ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ**

##### **С применением мягкой контактной линзы (МКЛ-КР)**

S. Jacob et al. впервые описали метод МКЛ-КР у пациентов (14 глаз) с толщиной роговицы 350–400 мкм после удаления эпителия. Мягкую контактную линзу (МКЛ), имеющую толщину приблизительно 0,9 мм, пропитывали 0,1% изоосмолярным рибофлавином в течение 30 минут, после чего укладывали на роговицу. Интраоперационно измеряли толщину роговицы вместе с МКЛ и при показателях пахиметрии > 400 микрон, облучение проводили согласно «Дрезденскому протоколу» [31]. Преимуществом метода является отсутствие необходимости индуцированного увеличения толщины роговицы до необходимых величин. Однако пропитанная рибофлавином контактная линза снижает доступность кислорода и поглощает ультрафиолетовое излучение, снижая его уровень поверхностного излучения на 40–50 % [32].

G. Wollensak в своём исследовании на свиных глазах отметил, что биомеханический эффект МКЛ-КР на роговицу свиньи примерно на треть меньше, чем после СКР, а эффективность может быть улучшена путём уменьшения или исключения рибофлавиновой плёнки на контактной линзе [33].

H. Zhang экспериментально доказал, что МКЛ-КР, как и СКР, вызывал значительное усиление биомеханики роговицы, но в меньшей степени и, в основном, в передних её слоях [34].

Malhotra S. et al. исследовали глубину залегания демаркационной линии и плотность эндотелиальных клеток после МКЛ-КР, применяя 0,1% раствор рибофлавина на основе декстрана или гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ). Демаркационная линия при использовании рибофлавина на основе ГПМЦ оказалась глубже – 308 мкм, по сравнению с группой, где применяли рибофлавин с декстраном – 235 мкм. Плотность эндотелиальных клеток оставалась неизменной в обеих исследуемых группах [35].

По данным других авторов, ускоренный МКЛ-КР оставался прогрессирование кератоконуса у 80% пациентов, приводя к уплощению роговицы у 45% и значительно улучшал показатели КОЗ и кератометрии без каких-либо признаков повреждения эндотелия роговицы [36].

Группа отечественных авторов проводили кросслинкинг у пациентов с толщиной роговицы от 380–440 мкм в акселерированном режиме (18 мВт/см<sup>2</sup>) и с использованием МКЛ Конкор ЛБ55Т (Россия). Согласно их данным, глубина залегания демаркационной линии по ОКТ составила 250–270 мкм [37].

По нашему мнению, для объективной оценки данной методики необходимы многоцентровые исследования с применением различных видов МКЛ и большим количеством пациентов, а также более длительные сроки наблюдения.

#### **С применением лентиккулы**

M. Sachdev et al. описали методику, при которой в качестве линзы, увеличивающей толщину роговицы, выступает лентиккула, удалённая у пациентов, перенесших лазерную коррекцию зрения по методике SMILE. Суть процедуры заключается в том, что после дезэпителизации, лентиккула размещается на собственной роговице пациента таким образом, чтобы закрыть зону наибольшего истончения. Затем 0,1% раствором рибофлавина одновременно насыщаются и роговица, и лентиккула. Интраоперационная ультразвуковая пахиметрия выполняется для подтверждения достаточной толщины роговицы. Дальнейшие шаги полностью соответствуют процедуре СКР. Автор сообщает, что данная методика безопасна, т. к. лентиккула является биологически однородным материалом для роговицы пациента и её толщина теоретически может быть подобрана соответственно толщине собственной роговицы пациента. Однако этот метод может снижать доступность кислорода для кросслинкинга и подбор лентиккулы представляет определённые сложности ввиду её ограниченного диаметра, неравномерной толщины от центра к периферии. Тем не менее, необходимы долгосрочные исследования, чтобы установить безопасность и эффективность этого метода [38, 39].

#### **С применением биолинзы – БЛ-КР**

Для восполнения недостающей толщины роговицы пациента в ряде случаев использовали остаточную строму донорской роговицы после проведения автоматизированной задней послойной кератопластики или трансплантации десцеметовой мембраны. Толщина биолинзы определялась как разница между фактической толщиной роговицы пациента, после 30 минут насыще-

ния декстралинком (регистрационное удостоверение № ФСР2010/09071) и толщиной в 420 мкм, необходимой для безопасного проведения УФ-облучения, диаметр составлял 9,5 мм. Выделенный стромальный лоскут – биолинза укладывалась на поверхность роговицы пациента, после чего переходили к этапу УФ-облучения роговицы в акселерированном режиме (9 мВт/см<sup>2</sup>). В ходе наблюдения отмечали характерные для методики УФ-кросслинкинга изменения морфофункциональных показателей. Способ ультрафиолетового кросслинкинга роговицы у пациентов с применением биолинзы при тонких роговицах осуществляется следующим образом. Сначала проводят оптикокогерентную томографию (ОКТ) для определения толщины эпителиального слоя и всей роговицы в самом тонком месте. Путём вычитания толщины эпителия от общей толщины роговицы определяют предварительные данные минимальной толщины роговицы. Толщина биолинзы выбирается так, чтобы она обеспечивала увеличение толщины роговицы до значения не менее 450 мкм. Противопоказанием к выполнению процедуры является наличие остаточной толщины роговицы менее 300 мкм [39].

#### **С применением гипоосмолярного раствора**

При воздействии гипоосмолярного раствора роговица набухает, увеличиваясь в толщине почти вдвое [40]. Этот эффект был использован F. Hafezi et al., чтобы вызывать транзиторный отёк роговицы с помощью гипоосмолярного рибофлавина без декстрана (310 мОсм/л), тем самым увеличивая её толщину [41]. После дезэпителизации роговицы изотонический рибофлавин наносили на роговицу каждые 3 минуты в течение 30 минут. Затем проводили ультразвуковую пахиметрию в самой тонкой точке. Гипоосмолярный рибофлавин (без декстрана) закапывали каждые 20 секунд до тех пор, пока толщина роговицы не увеличилась как минимум до 400 мкм. Затем глаз облучали УФ-излучением при 3 мВт/см<sup>2</sup>. Абсолютное увеличение толщины роговицы с использованием гипоосмолярного раствора рибофлавина в этом исследовании варьировало от 36 до 110 мкм. Авторы сообщили о стабилизации заболевания через 6 месяцев наблюдения и отсутствии изменений в плотности эндотелия.

Исследование других авторов показало, что течение заболевания оставалось стабильным в течение 1 года наблюдения после кросслинкинга. В своём исследовании они использовали только гипоосмолярный рибофлавин, использование которого не привело к образованию стойкого хейза по сравнению с использованием изоосмолярного рибофлавина [42, 43]. Несмотря на использование гипоосмолярного рибофлавина, толщина роговицы в самой тонкой точке была < 400 мкм из-за высыхания роговицы во время УФ-облучения [44].

В связи с этим M. Coş et al. рекомендовали облучение роговицы в акселерированном режиме (9 мВт/см<sup>2</sup> – 10 минут), т. к. этот режим, по их данным, показал лучшие анатомические изменения именно в тонких роговицах по сравнению с более толстыми [45].

A. Stojanovic et al. обнаружили, что эффект после кросслинкинга с использованием гипоосмотического рибофлавина ниже, чем при CXL в нормальных роговицах [46]. Это может быть связано с тем, что через гидратированную роговицу диффузия кислорода снижается [47].

«Увеличение толщины стромы роговицы после использования гипоосмолярного рибофлавина связано с гидрофильными свойствами стромальных протеогликанов, которые вызывают образование «озёр без коллагена» [25]. Это может эффективно разбавить количество коллагеновых фибрилл, доступных для КР.

F. Hafezi et al. сообщали о случае неудачного кросслинkingа роговицы толщиной 268 мкм. Несмотря на то, что с использованием гипоосмолярного раствора рибофлавина позволило достичь толщины роговицы более 400 мкм и процедура была безопасной, прогресс заболевания наступил в течение 6 месяцев наблюдения с повышением преломляющей силы роговицы на 2,3 Дптр. В связи с этим авторы рекомендовали проводить КР при минимальной предоперационной толщине стромы 330 мкм [48].

#### ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ КРОССЛИНКИНГ РОГОВИЦЫ

Суть метода заключается в возможности применения более низкой мощности УФ-облучения при сохранении стандартного времени процедуры, и, наоборот, сохраняя мощность УФ-облучения, сокращать время. Этот подход имеет преимущество, т. к. диффузия кислорода в строму не затрудняется. Группой исследователей во главе с F. Hafezi был разработан экспериментально подтверждённый численный алгоритм, который учитывает наличие кислорода, рибофлавина и ультрафиолета в строме во время проведения КР [49]. Это позволяет прогнозировать эффект биомеханической жёсткости после КР, но также требует времени ультрафиолетового излучения для определённой глубины проникновения. У небольшого числа пациентов с кератоконусом с тонкими роговицами было проведено клиническое исследование индивидуального КР. Авторы стремились достичь глубины проникновения облучения в строму роговицы, не доходя до эндотелия около 70 мкм. Эндотелиальных осложнений не наблюдалось в течение 1 года наблюдения, однако наблюдалась более высокая частота прогрессии болезни (11 % против 7,6 %) по сравнению с СКР.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие модификации стандартного «Дрезденского протокола», которые используются при допустимых пороговых значениях толщины роговицы показывают относительно высокую эффективность при прогрессирующем кератоконусе. Однако доля пациентов с развитой стадией и субпороговой толщиной роговицы (ниже 400 мкм), требующих патогенетически ориентированного метода лечения с целью стабилизации течения болезни, остаётся высокой. Предложенные усовершенствованные подходы, представленные в статье, показывают различную эффективность и в большинстве своём исследованы на небольшой когорте пациентов. Применяемые методы имеют преимущества и недостатки и не учитывают индивидуальную особенность течения и клинического проявления заболевания у пациентов. Вследствие этого они не могут выступать в качестве универсального или «золотого стандарта» при далеко зашедших стадиях болезни.

Так, КР с гипоосмолярным рибофлавином, трансэпителиальный кросслинking и И-ТЭК являются хорошими альтернативными методами только на ранних стадиях кератоконуса. Наряду с частичной дезэпителизацией они имеют дополнительные преимущества за счёт снижения

рисков послеоперационных осложнений инфекционного и ятрогенного характера, но более низкий рефракционный эффект. Кросслинking с применением МКЛ, лентикулы и биолинзы являются перспективными хирургическими методами, позволяющими значительно снизить негативное влияние УФ-облучения при низкой толщине роговицы, в то же время расширяющими показания к применению метода. Индивидуальный кросслинking роговицы позволяет адаптировать под пациента параметры ультрафиолетового излучения и применять метод при любой толщине роговицы. Данный подход лечения многообещающий для лечения развитых стадий кератоконуса и может претендовать на звание «универсального» протокола.

Большинство применяемых протоколов эффективно останавливают прогрессирование кератоконуса, не вызывая каких-либо побочных эффектов во время или после операции, но для доказательства безопасности и эффективности этих модифицированных протоколов требуются длительные и многоцентровые исследования.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслинking роговицы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016; 71(3): 224-232. doi: 10.15690/vramn562
2. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. *Эктазии роговицы*. М.: Офтальмология; 2011.
3. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л., Казакбаева Г.М. *Эктазии роговицы. Избранные лекции*. М.: Апрель; 2018.
4. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135: 620-627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
5. Deshmukh R, Hafezi F, Kymionis GD, Kling S, Shah R, Padmanabhan P, et al. Current concepts in crosslinking thin corneas. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67(1): 8-15. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1403\_18
6. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: New hope. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006; 17: 356-360. doi: 10.1097/01.icu.0000233954.86723.25
7. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg*. 2003; 29(9): 1786-1790. doi: 10.1016/s0886-3350(03)00343-2
8. Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye (Lond)*. 2004; 18(7): 718-722. doi: 10.1038/sj.eye.6700751
9. Han Y, Xu Y, Zhu W, Liu Y, Liu Z, Dou X, et al. Thinner corneas appear to have more striking effects of corneal collagen crosslinking in patients with progressive keratoconus. *J Ophthalmol*. 2017; 2017: 6490915. doi: 10.1155/2017/6490915
10. Vinciguerra P, Albè E, Mahmoud A, Trazza S, Hafezi F, Roberts C. Intra- and postoperative variation in ocular response analyzer parameters in keratoconic eyes after corneal cross-linking. *J Refract Surg*. 2010; 26(9): 669-676. doi: 10.3928/1081597X-20100331-01
11. Wollensak G, Spörl E, Reber F, Pillunat L, Funk R. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res*. 2003; 35: 324-328. doi: 10.1159/000074071
12. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg*. 2009; 35: 540-546. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.11.036
13. Spadea L, Mencucci R. Transepithelial corneal collagen cross-linking in ultrathin keratoconic corneas. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2012; 6: 1785-1792. doi: 10.2147/OPHTH.S37335

14. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: Bilateral study. *J Cataract Refract Surg.* 2012; 38(2): 283-291. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.08.030
15. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.* 2010; 26: 942-948. doi: 10.3928/1081597X-20100212-09
16. Baiocchi S, Mazzotta C, Cerretani D, Caporossi T, Caporossi A. Corneal crosslinking: Riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35(5): 893-899. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.01.009
17. Chang S, Chi R, Wu C, Su M. Benzalkonium chloride and gentamicin cause a leak in corneal epithelial cell membrane. *Exp Eye Res.* 2000; 71: 3-10. doi: 10.1006/exer.2000.0849
18. Majumdar S, Hippalgaonkar K, Repka M. Effect of chitosan, benzalkonium chloride and ethylenediaminetetraacetic acid on permeation of acyclovir across isolated rabbit cornea. *Int J Pharm.* 2008; 348(1-2): 175-178. doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.08.017
19. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Sel S. Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2010; 36: 114-120. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.07.044
20. Bottós K, Schor P, Dreyfuss J, Nader H, Chamon W. Effect of corneal epithelium on ultraviolet-A and riboflavin absorption. *Arq Bras Oftalmol.* 2011; 74: 348-351. doi: 10.1590/s0004-27492011000500008
21. Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso A, Baiocchi S, Marigliani D, Caporossi T. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg.* 2013; 39: 1157-1163. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.03.026
22. Gatziofias Z, Raiskup F, O'Brart D, Spoerl E, Panos GD, Hafezi F. Transepithelial corneal cross-linking using an enhanced riboflavin solution. *J Refract Surg.* 2016; 32(6): 372-377. doi: 10.3928/1081597X-20160428-02
23. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmologica.* 2013; 92(1): 30-34. doi: 10.1111/aos.12235
24. Cassagne M, Laurent C, Rodrigues M, Galinier A, Spoerl E, Galiacy S, et al. Iontophoresis transcorneal delivery technique for transepithelial corneal collagen crosslinking with riboflavin in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57: 594-603. doi: 10.1167/iovs.13-12595
25. Jouve L, Borderie V, Sandali O, Temstet C, Basli E, Laroche L, et al. Conventional and iontophoresis corneal cross-linking for keratoconus: Efficacy and assessment by optical coherence tomography and confocal microscopy. *Cornea.* 2017; 36: 153-162. doi: 10.1097/ICO.0000000000001062
26. Cantemir A, Alexa A, Anton N, Ciuntu R, Danielescu C, Chiselita D, et al. Evaluation of iontophoretic collagen cross-linking for early stage of progressive keratoconus compared to standard cross-linking: A non-inferiority study. *Ophthalmol Ther.* 2017; 6: 147-160. doi: 10.1007/s40123-017-0076-8
27. Kymionis G, Diakonov V, Coskunseven E, Jankov M, Yoo SH, Pallikaris IG. Customized pachymetric guided epithelial debridement for corneal collagen cross linking. *BMC Ophthalmol.* 2009; 9: 10. doi: 10.1186/1471-2415-9-10
28. Mazzotta C, Ramovecchi V. Customized epithelial debridement for thin ectatic corneas undergoing corneal cross-linking: Epithelial island cross-linking technique. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2014; 8: 1337-1343. doi: 10.2147/OPHTH.S66372
29. Cagil N, Sarac O, Can G, Akcay E, Can M. Outcomes of corneal collagen crosslinking using a customized epithelial debridement technique in keratoconic eyes with thin corneas. *Int Ophthalmol.* 2017; 37: 103-109. doi: 10.1007/s10792-016-0234-3
30. Kaya V, Utine C, Yilmaz O. Efficacy of corneal collagen cross-linking using a custom epithelial debridement technique in thin corneas: A confocal microscopy study. *J Refract Surg.* 2011; 27: 444-450. doi: 10.3928/1081597X-20101201-01
31. Jacob S, Kumar D, Agarwal A, Basu S, Sinha P, Agarwal A. Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): A new technique for cross-linking thin corneas. *J Refract Surg.* 2014; 30(6): 366-372. doi: 10.3928/1081597X-20140523-01
32. Chen X, Stojanovic A, Eidet J, Utheim T. Corneal collagen cross-linking (CXL) in thin corneas. *Eye Vis Lond Engl.* 2015; 2: 15. doi: 10.1186/s40662-015-0025-3
33. Wollensak G, Spörl E, Herbst H. Biomechanical efficacy of contact lens-assisted collagen cross-linking in porcine eyes. *Acta Ophthalmol.* 2019; 97(1): 84-90. doi: 10.1111/aos.13828
34. Zhang H, Roozbahani M, Piccinini A, Golan O, Hafezi F, Scarcelli G, et al. Depth-dependent reduction of biomechanical efficacy of contact lens-assisted corneal cross-linking analyzed by Brillouin microscopy. *J Refract Surg.* 2019; 35(11): 721-728. doi: 10.3928/1081597X-20191004-01
35. Malhotra C, Arun K, Gupta A, Ram J, Ramatchandirane B, Dhingra D, et al. Demarcation line depth after contact lens-assisted corneal crosslinking for progressive keratoconus: comparison of dextran-based and hydroxypropyl methylcellulose-based riboflavin solutions. *J Cataract Refract Surg.* 2017; 43(10): 1263-1270. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.07.032
36. Knyazer B, Kotlas RM, Chorny A, Lifshitz T, Achiron A, Milmouni M. Corneal cross-linking in thin corneas: 1-year results of accelerated contact lens-assisted treatment of keratoconus. *J Refract Surg.* 2019; 35(10): 642-648. doi: 10.3928/1081597X-20190903-01
37. Славова М.А., Шпилов В.А., Апостолова А.С. Сравнительный анализ результатов ускоренного кроссликинга коллагена тонкой роговицы при первичном кератоконусе и ятрогенных кератэктазиях. *Современные технологии в офтальмологии.* 2019; (5): 304-308. doi: 10.25276/2312-4911-2019-5-304-308
38. Sachdev M, Gupta D, Sachdev G, Sachdev R. Tailored stromal expansion with a refractive lenticule for crosslinking the ultrathin cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2015; 41: 918-923. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.04.007
39. Голубева Ю.Ю., Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Вишнякова Е.Н., Демьянченко С.К. Методика ультрафиолетового кроссликинга в лечении прогрессирующего кератоконуса при «тонкой роговице». *Современные технологии в офтальмологии.* 2019; (4): 59-62. doi: 10.25276/2312-4911-2019-4-59-62
40. Maurice D, Giardini A. Swelling of the cornea in vivo after the destruction of its limiting layers. *Br J Ophthalmol.* 1951; 35(12): 791-797. doi: 10.1136/bjo.35.12.791
41. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35: 621-624. doi: 10.1136/bjo.35.12.791
42. Raiskup F, Spoerl E. Corneal cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution in thin keratoconic corneas. *Am J Ophthalmol.* 2011; 152(1): 28-32.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2011.01.016
43. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.* 2009; 25: S824-S828. doi: 10.3928/1081597X-20090813-12
44. Schmidinger G, Pachala M, Prager F. Pachymetry changes during corneal crosslinking: Effect of closed eyelids and hypotonic riboflavin solution. *J Cataract Refract Surg.* 2013; 39: 1179-1183. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.03.021
45. Koç M, Uzel M, Koban Y, Tekin K, Taşpınar A, Yilmazbaş P. Accelerated corneal cross-linking with a hypoosmolar riboflavin solution in keratoconic thin corneas: Short-term results. *Cornea.* 2016; 35(3): 350-354. doi: 10.1097/ICO.0000000000000701
46. Stojanovic A, Zhou W, Utheim T. Corneal collagen cross-linking with and without epithelial removal: A contralateral study with 0.5% hypotonic riboflavin solution. *BioMed Res Int.* 2014; 2014: 619398. doi: 10.1155/2014/619398
47. Larrea X, Büchler P. A transient diffusion model of the cornea for the assessment of oxygen diffusivity and consumption. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50: 1076-1080. doi: 10.1167/iovs.08-2479
48. Hafezi F. Limitation of collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution: Failure in an extremely thin cornea. *Cornea.* 2011; 30: 917-919. doi: 10.1097/ICO.0b013e31820143d1
49. Kling S, Hafezi F. An algorithm to predict the biomechanical stiffening effect in corneal cross-linking. *J Refract Surg.* 2017; 33(2): 128-136. doi: 10.3928/1081597X-20161206-01

## REFERENCES

1. Bikbov MM, Khalimov AR, Usubov EL. Ultraviolet corneal crosslinking. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016; 71(3): 224-232. doi: 10.15690/vramn562 (In Russ.)
2. Bikbov MM, Bikbova GM. *Corneal ectasia*. Moscow: Oftalmologiya; 2011. (In Russ.)
3. Bikbov MM, Bikbova GM, Khalimov AR, Usubov EL, Kazakbayeva GM. *Corneal ectasia. Selected lectures*. Moscow: Aprel; 2018. (In Russ.)
4. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135: 620-627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
5. Deshmukh R, Hafezi F, Kymionis GD, Kling S, Shah R, Padmanabhan P, et al. Current concepts in crosslinking thin corneas. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67(1): 8-15. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1403\_18
6. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: New hope. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006; 17: 356-360. doi: 10.1097/01.icu.0000233954.86723.25
7. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg*. 2003; 29(9): 1786-1790. doi: 10.1016/s0886-3350(03)00343-2
8. Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye (Lond)*. 2004; 18(7): 718-722. doi: 10.1038/sj.eye.6700751
9. Han Y, Xu Y, Zhu W, Liu Y, Liu Z, Dou X, et al. Thinner corneas appear to have more striking effects of corneal collagen crosslinking in patients with progressive keratoconus. *J Ophthalmol*. 2017; 2017: 6490915. doi: 10.1155/2017/6490915
10. Vinciguerra P, Albè E, Mahmoud A, Trazza S, Hafezi F, Roberts C. Intra- and postoperative variation in ocular response analyzer parameters in keratoconic eyes after corneal crosslinking. *J Refract Surg*. 2010; 26(9): 669-676. doi: 10.3928/1081597X-20100331-01
11. Wollensak G, Spörl E, Reber F, Pillunat L, Funk R. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res*. 2003; 35: 324-328. doi: 10.1159/000074071
12. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg*. 2009; 35: 540-546. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.11.036
13. Spadea L, Mencucci R. Transepithelial corneal collagen cross-linking in ultrathin keratoconic corneas. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2012; 6: 1785-1792. doi: 10.2147/OPHTH.S37335
14. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: Bilateral study. *J Cataract Refract Surg*. 2012; 38(2): 283-291. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.08.030
15. Leccisotti A, Islam T, Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*. 2010; 26: 942-948. doi: 10.3928/1081597X-20100212-09
16. Baiocchi S, Mazzotta C, Cerretani D, Caporossi T, Caporossi A. Corneal crosslinking: Riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium. *J Cataract Refract Surg*. 2009; 35(5): 893-899. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.01.009
17. Chang S, Chi R, Wu C, Su M. Benzalkonium chloride and gentamicin cause a leak in corneal epithelial cell membrane. *Exp Eye Res*. 2000; 71: 3-10. doi: 10.1006/exer.2000.0849
18. Majumdar S, Hippalgaonkar K, Repka M. Effect of chitosan, benzalkonium chloride and ethylenediaminetetraacetic acid on permeation of acyclovir across isolated rabbit cornea. *Int J Pharm*. 2008; 348(1-2): 175-178. doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.08.017
19. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Sel S. Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2010; 36: 114-120. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.07.044
20. Bottós K, Schor P, Dreyfuss J, Nader H, Chamon W. Effect of corneal epithelium on ultraviolet-A and riboflavin absorption. *Arq Bras Oftalmol*. 2011; 74: 348-351. doi: 10.1590/s0004-27492011000500008
21. Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso A, Baiocchi S, Marigliani D, Caporossi T. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg*. 2013; 39: 1157-1163. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.03.026
22. Gatziofuz Z, Raikup F, O'Brart D, Spoerl E, Panos GD, Hafezi F. Transepithelial corneal cross-linking using an enhanced riboflavin solution. *J Refract Surg*. 2016; 32(6): 372-377. doi: 10.3928/1081597X-20160428-02
23. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmologica*. 2013; 92(1): 30-34. doi: 10.1111/aos.12235
24. Cassagne M, Laurent C, Rodrigues M, Galinier A, Spoerl E, Galiacy S, et al. Iontophoresis transcorneal delivery technique for transepithelial corneal collagen crosslinking with riboflavin in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57: 594-603. doi: 10.1167/iovs.13-12595
25. Jouve L, Borderie V, Sandali O, Temstet C, Basli E, Laroche L, et al. Conventional and iontophoresis corneal cross-linking for keratoconus: Efficacy and assessment by optical coherence tomography and confocal microscopy. *Cornea*. 2017; 36: 153-162. doi: 10.1097/ICO.0000000000001062
26. Cantemir A, Alexa A, Anton N, Ciuntu R, Danielescu C, Chiselita D, et al. Evaluation of iontophoretic collagen cross-linking for early stage of progressive keratoconus compared to standard cross-linking: A non-inferiority study. *Ophthalmol Ther*. 2017; 6: 147-160. doi: 10.1007/s40123-017-0076-8
27. Kymionis G, Diakonov V, Coskunseven E, Jankov M, Yoo SH, Pallikaris IG. Customized pachymetric guided epithelial debridement for corneal collagen cross linking. *BMC Ophthalmol*. 2009; 9: 10. doi: 10.1186/1471-2415-9-10
28. Mazzotta C, Ramovecchi V. Customized epithelial debridement for thin ectatic corneas undergoing corneal cross-linking: Epithelial island cross-linking technique. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2014; 8: 1337-1343. doi: 10.2147/OPHTH.S66372
29. Cagil N, Sarac O, Can G, Akcay E, Can M. Outcomes of corneal collagen crosslinking using a customized epithelial debridement technique in keratoconic eyes with thin corneas. *Int Ophthalmol*. 2017; 37: 103-109. doi: 10.1007/s10792-016-0234-3
30. Kaya V, Utine C, Yilmaz O. Efficacy of corneal collagen cross-linking using a custom epithelial debridement technique in thin corneas: A confocal microscopy study. *J Refract Surg*. 2011; 27: 444-450. doi: 10.3928/1081597X-20101201-01
31. Jacob S, Kumar D, Agarwal A, Basu S, Sinha P, Agarwal A. Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): A new technique for cross-linking thin corneas. *J Refract Surg*. 2014; 30(6): 366-372. doi: 10.3928/1081597X-20140523-01
32. Chen X, Stojanovic A, Eidet J, Utheim T. Corneal collagen cross-linking (CXL) in thin corneas. *Eye Vis Lond Engl*. 2015; 2: 15. doi: 10.1186/s40662-015-0025-3
33. Wollensak G, Spörl E, Herbst H. Biomechanical efficacy of contact lens-assisted collagen cross-linking in porcine eyes. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97(1): 84-90. doi: 10.1111/aos.13828
34. Zhang H, Rozebahani M, Piccinini A, Golan O, Hafezi F, Scarcelli G, et al. Depth-dependent reduction of biomechanical efficacy of contact lens-assisted corneal cross-linking analyzed by Brillouin microscopy. *J Refract Surg*. 2019; 35(11): 721-728. doi: 10.3928/1081597X-20191004-01
35. Malhotra C, Arun K, Gupta A, Ram J, Ramatchandirane B, Dhingra D, et al. Demarcation line depth after contact lens-assisted corneal crosslinking for progressive keratoconus: comparison of dextran-based and hydroxypropyl methylcellulose-based riboflavin solutions. *J Cataract Refract Surg*. 2017; 43(10): 1263-1270. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.07.032
36. Knyazer B, Kotlas RM, Chorny A, Lifshitz T, Achiron A, Mirmouni M. Corneal cross-linking in thin corneas: 1-year results of accelerated contact lens-assisted treatment of keratoconus. *J Refract Surg*. 2019; 35(10): 642-648. doi: 10.3928/1081597X-20190903-01
37. Slavova MA, Shipilov VA, Apostolova AS. Comparative analysis of results of the accelerated crosslinking of collagen of a thin cornea at primary keratoconus and iatrogenic keratectasia

sia. *Sovremennyye tekhnologii v oftalmologii*. 2019; (5): 304-308. doi: 10.25276/2312-4911-2019-5-304-308 (In Russ.)

38. Sachdev M, Gupta D, Sachdev G, Sachdev R. Tailored stromal expansion with a refractive lenticule for crosslinking the ultrathin cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2015; 41: 918-923. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.04.007

39. Golubeva YuYu, Tereshchenko AV, Trifanenkova IG, Vishnyakova YeN, Demyanchenko SK. Ultraviolet crosslinking technique in the treatment of progressive keratoconus with a «thin cornea». *Sovremennyye tekhnologii v oftalmologii*. 2019; (4): 59-62. doi: 10.25276/2312-4911-2019-4-59-62 (In Russ.)

40. Maurice D, Giardini A. Swelling of the cornea in vivo after the destruction of its limiting layers. *Br J Ophthalmol*. 1951; 35(12): 791-797. doi: 10.1136/bjo.35.12.791

41. Hafezi F, Mrochen M, Isele HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg*. 2009; 35: 621-624. doi: 10.1136/bjo.35.12.791

42. Raiskup F, Spoerl E. Corneal cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution in thin keratoconic corneas. *Am J Ophthalmol*. 2011; 152(1): 28-32.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2011.01.016

43. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus.

*J Refract Surg*. 2009; 25: S824-828. doi: 10.3928/1081597X-20090813-12

44. Schmidinger G, Pachala M, Prager F. Pachymetry changes during corneal crosslinking: Effect of closed eyelids and hypotonic riboflavin solution. *J Cataract Refract Surg*. 2013; 39: 1179-1183. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.03.021

45. Koç M, Uzel M, Koban Y, Tekin K, Taşpınar A, Yılmazbaş P. Accelerated corneal cross-linking with a hypoosmolar riboflavin solution in keratoconic thin corneas: Short-term results. *Cornea*. 2016; 35(3): 350-354. doi: 10.1097/ICO.0000000000000701

46. Stojanovic A, Zhou W, Utheim T. Corneal collagen cross-linking with and without epithelial removal: A contralateral study with 0.5% hypotonic riboflavin solution. *BioMed Res Int*. 2014; 2014: 619398. doi: 10.1155/2014/619398

47. Larrea X, Büchler P. A transient diffusion model of the cornea for the assessment of oxygen diffusivity and consumption. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50: 1076-1080. doi: 10.1167/iovs.08-2479

48. Hafezi F. Limitation of collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution: Failure in an extremely thin cornea. *Cornea*. 2011; 30: 917-919. doi: 10.1097/ICO.0b013e31820143d1

49. Kling S, Hafezi F. An algorithm to predict the biomechanical stiffening effect in corneal cross-linking. *J Refract Surg*. 2017; 33(2): 128-136. doi: 10.3928/1081597X-20161206-01

#### Сведения об авторах

**Бикбов Мухаррам Мухтарамович** – доктор медицинских наук, профессор, директор, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

**РусакOVA Юлия Александровна** – научный сотрудник отделения хирургии роговицы и хрусталика, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: [lioness-16@mail.ru](mailto:lioness-16@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2884-9300>

**Усубов Эмин Логман оглы** – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией трансплантационной хирургии переднего отрезка глаза, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», <https://orcid.org/0000-0002-1008-1516>

**Рахимова Эллина Маратовна** – научный сотрудник отделения хирургии роговицы и хрусталика, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: [rakhimova\\_ellina@mail.ru](mailto:rakhimova_ellina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9616-6261>

#### Information about the authors

**Mukhartram M. Bikbov** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Ufa Eye Research Institute, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

**Iuliia A. Rusakova** – Research Officer of the Department of Corneal and Lens Surgery, Ufa Eye Research Institute, e-mail: [lioness-16@mail.ru](mailto:lioness-16@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2884-9300>

**Emin L. Usubov** – Cand. Sc. (Med.), Head of the Anterior Segment Transplantation Surgery of the Eye, Ufa Eye Research Institute, <https://orcid.org/0000-0002-1008-1516>

**Ellina M. Rakhimova** – Research Officer of the Department of Corneal and Lens Surgery, Ufa Eye Research Institute, e-mail: [rakhimova\\_ellina@mail.ru](mailto:rakhimova_ellina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9616-6261>

Статья получена: 28.07.2020. Статья принята: 01.09.2020. Статья опубликована: 26.10.2020.

Received: 28.07.2020. Accepted: 01.09.2020. Published: 26.10.2020.