

УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫЙ КРОССЛИНКИНГ РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ТОНКОЙ РОГОВИЦЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Терещенко А.В.,
Трифаненкова И.Г.,
Голубева Ю.Ю.,
Демьянченко С.К.,
Вишнякова Е.Н.**

Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ
«МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (248007, г. Калуга,
ул. Святослава Фёдорова, 5, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Трифаненкова Ирина Георгиевна,
e-mail: nauka@eye-kaluga.com

РЕЗЮМЕ

Для лечения прогрессирующего кератоконуса на ранних стадиях в настоящее время активно применяют кросслинкинг роговичного коллагена. В основе данной методики лежит стабилизация патологического процесса за счёт повышения биомеханических свойств собственной роговицы. Толщина роговицы менее 400 мкм в значительной мере ограничивает возможность проведения стандартной процедуры кросслинкинга.

В статье проанализированы литературные данные по применению различных методик роговичного кросслинкинга при толщине роговицы менее 400 мкм, которая в значительной мере ограничивает возможности стандартной процедуры.

Как известно, при проведении кросслинкинга на начальном этапе выполняется дезэпителизация роговицы, что в послеоперационном периоде приводит к выраженному кернеальному синдрому. Это определило направление первых модификаций методики, связанных с применением частичной дезэпителизацией или полным её отсутствием. Позднее при кроссликинге «тонких» роговиц активно стали применять методики с использованием дополнительных покровных материалов с целью восполнения недостающей роговичной ткани пациента при проведении процедуры ультрафиолетового облучения. Среди них применение мягкой контактной линзы без ультрафиолетового фильтра, использование роговичной линтикулы, получаемой после проведения операции SMILE, использование защитного лоскута донорской роговицы, получаемого при помощи фемтосекундного лазера из остаточной стромы роговичного диска после проведения трансплантации десцеметовой мембраны или задней послойной кератопластики. Перспективным направлением является разработка и дальнейшее внедрение в клиническую практику принципиально новых кератопротекторов, способных увеличивать толщину роговицы пациента. Многообразие предложенных модификаций и продолжающийся поиск более совершенных вариантов свидетельствует о востребованности данной технологии и необходимости дальнейших изысканий с учётом индивидуальных особенностей пациента.

Ключевые слова: кератоконус, тонкая роговица, ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена

Статья получена: 28.06.2021

Статья принята: 27.10.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Голубева Ю.Ю., Демьянченко С.К., Вишнякова Е.Н. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена у пациентов с тонкой роговицей. Обзор литературы. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 229-236. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.26

ULTRAVIOLET CROSSLINKING OF CORNEAL COLLAGEN IN PATIENTS WITH THIN CORNEA. LITERATURE REVIEW

**Tereshchenko A.V.,
Trifanenkova I.G.,
Golubeva Yu.Yu.,
Demianchenko S.K.,
Vishnyakova E.N.**

Kaluga Branch of the S. Fyodorov
Eye Microsurgery Federal State
Institution (Svyatoslava Fedorova str. 5,
Kaluga 248007, Russian Federation)

Corresponding author:
Irina G. Trifanenkova,
e-mail: nauka@eye-kaluga.com

ABSTRACT

For the treatment of progressive keratoconus in the early stages, corneal collagen crosslinking is currently actively used. This technique is based on the stabilization of the pathological process by increasing the biomechanical properties of the own cornea. The thickness of the cornea less than 400 microns significantly limits the possibility of a standard cross-linking procedure performing.

The article analyzes the literature data on the use of various methods of corneal crosslinking with a corneal thickness of less than 400 microns, which significantly limits the possibilities of the standard procedure.

It is known, that during crosslinking, at the initial stage, de-epithelialization of the cornea is performed, which, in the postoperative period, leads to a pronounced corneal syndrome. This determined the direction of the first modifications of the technique associated with the use of partial de-epithelialization or its complete absence. Later, during cross-linking of "thin" corneas, techniques with the use of additional covering materials were actively used in order to replenish the missing corneal tissue of the patient during the UV irradiation procedure. Among them are the use of a soft contact lens without an ultraviolet filter, the use of a corneal lenticule obtained after SMILE surgery, the use of a protective flap of the donor cornea obtained using a femtosecond laser from the residual stroma of the corneal disc after descemet membrane transplantation or posterior lamellar keratoplasty. The variety of the proposed modifications and the ongoing search for better options indicate the demand for this technology and the need for further research, taking into account the individual characteristics of the patient's ectasia.

Key words: keratoconus, thin cornea, ultraviolet corneal collagen crosslinking

Received: 28.06.2021
Accepted: 27.10.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Golubeva Yu.Yu., Demianchenko S.K., Vishnyakova E.N. Ultraviolet crosslinking of corneal collagen in patients with thin cornea. Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 229-236. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.26

Кератоконус – это прогрессирующая эктатическая деформация роговицы, сопровождающаяся её истончением и приводящая к значительному снижению остроты зрения. Распространённость заболевания составляет от 50 до 230 на 100 тыс. населения, чаще страдают лица молодого, трудоспособного возраста, преимущественно мужского пола [1, 2].

Этиология кератоконуса на сегодняшний день до конца не изучена, существует несколько теорий возникновения данного заболевания: иммуноаллергическая, экологическая, нейрогуморальная, механическая, генетическая [3]. Большинство специалистов останавливаются на генетической природе кератоконуса, о чём говорят публикации в зарубежной и отечественной литературе [4, 5].

Для лечения прогрессирующего кератоконуса на ранних стадиях в настоящее время активно применяют кросслинкинг роговичного коллагена. Впервые методика была предложена в 1994 г. группой исследователей G. Wollensak et al., а в 2003 г. был разработан и внедрён в клиническую практику Дрезденский протокол, который на сегодняшний день является стандартом проведения кросслинкинга [6].

В основе методики роговичного кросслинкинга лежит стабилизация патологического процесса за счёт повышения биомеханических свойств собственной роговицы. Эффект операции достигается благодаря фотополимеризации волокон коллагена стромы роговицы при комбинированном воздействии фотосенсибилизатора (раствор рибофлавина) и ультрафиолетового света (УФ) с длиной волны 370 нм [7–9].

Процедура стандартного кросслинкинга состоит из нескольких этапов. Вначале выполняется дезэпителизация роговицы в 7–9 мм зоне. Затем проводится насыщение стромы роговицы в течение 30 минут 0,1%-м раствором рибофлавина. После этого осуществляется облучение роговицы ультрафиолетом с длиной волны 370 нм мощностью 3 мВт/см² в течение 30 минут с инстилляциями на роговицу 0,1%-го раствора рибофлавина каждые 2 минуты [6, 10].

Наряду со стандартной технологией выполнения кросслинкинга по Дрезденскому протоколу на сегодняшний день приобрёл популярность акселерированный (ускоренный) кросслинкинг роговичного коллагена. При данной технологии за счёт увеличения мощности УФ-облучения до 9 мВт/см² уменьшается время самого облучения до 10 минут, значительно сокращается время операции, при этом полученные после проведения акселерированного кросслинкинга результаты свидетельствуют о безопасности и сопоставимой со стандартной процедурой эффективностью [11–13].

В 2011 г. С.И. Анисимовым и соавт. была предложена методика локального кросслинкинга. Авторы проводили облучение на участках роговицы со сниженной ригидностью, которые определяли при помощи топографических карт. Во время УФ-облучения использовались индивидуальные маски, благодаря которым происходило облучение необходимых участков роговицы [14].

Толщина роговицы менее 400 мкм в значительной мере ограничивает возможность проведения стандарт-

ной процедуры кросслинкинга. Это связано с глубокой проникновением УФ-облучения в строму роговицы и цитотоксическим эффектом, возникающим на глубине до 300 мкм [10, 15]. Угроза повреждения эндотелия при пахиметрии роговицы менее 400 мкм явилась критерием исключения для стандартной процедуры кросслинкинга, что инициировало поиск путей решения данной проблемы, и на сегодняшний день предложено несколько вариантов проведения кросслинкинга на «тонких» роговицах.

Выше было указано, что при проведении процедуры кросслинкинга первым этапом выполняется дезэпителизация роговицы. Безусловно, в послеоперационном периоде это приводит к выраженному корнеальному синдрому. В 2004 г. В. Wachler и R. Pinelli впервые была предложена методика трансэпителиального кросслинкинга, без дезэпителизации роговицы, что расширило показания к проведению кросслинкинга, позволив облучать роговицы с пахиметрией менее 400 мкм [16–19]. Суть данной методики заключалась в доставке рибофлавина в строму роговицы при помощи предварительной инстиллюции консерванта бензалкония хлорида, приводящей к ослаблению связей между клетками эпителия.

Наряду с вышеуказанным методом был предложен способ доставки рибофлавина в строму роговицы с использованием ионофореза [20, 21]. Несмотря на явное преимущество протекания послеоперационного периода, было выявлено, что неповреждённый базальный эпителий не способен в достаточном количестве пропускать крупные молекулы рибофлавина в строму, что, в свою очередь, приводит к снижению эффективности процедуры кросслинкинга [22, 23].

В 2008 г. R.R. Krueger et al. была предложена методика кросслинкинга с использованием стромального кармана, сформированного при помощи фемтосекундного лазера. Техника выполнения фемтокросслинкинга заключается в формировании интрастромального кармана на глубине 140 мкм, через который проводилось насыщение роговицы 0,1%-м раствором рибофлавина с последующим УФ-облучением. В результате дальнейших исследований было выявлено снижение эффективности фемтокросслинкинга наряду со стандартной технологией [24, 25].

В 2009 г. G. Kymionis была описана методика с частичной дезэпителизацией, при которой на вершине конуса в самом тонком месте после дезэпителизации оставался «островок» нетронутого эпителия, и в дальнейшем проводился стандартный протокол кросслинкинга [26]. Однако результаты, полученные авторами в послеоперационном периоде, показали недостаточную глубину проникновения УФ в области сохранённого эпителия по сравнению с областью с полной дезэпителизацией [27–29]. Несомненно, на основании этих данных можно сделать вывод о недостаточной эффективности предложенной методики.

В 2014 г. Б.Э. Малюгин и соавт. предложили методу с частичной дезэпителизацией роговицы, которая проводилась с помощью инструмента для дозированной скарификации эпителия [30]. Авторы сообщают о до-

статочности насыщения рибофлавином роговицы через повреждённый эпителий и сопоставимых результатов по эффективности со стандартной процедурой кросслинкинга. Несомненно, методика с частичной дезэпителизацией позволяет значительно снизить корнеальный синдром и ускорить заживление. Однако конструктивная особенность инструмента – шипы, имеющие одинаковую длину – не могут обеспечить равномерное проникновение через эпителий при вариативности его толщины по площади и индивидуальных параметрах толщины эпителия у разных пациентов.

В 2016 г. Е.Г. Солодковой и соавт. была разработана методика кросслинкинга с точечной дозированной эксимерлазерной дезэпителизацией [31]. Суть метода заключалась в проведении дезэпителизации роговицы с помощью эксимерного лазера с применением специально разработанной диафрагмирующей решётки. Данная методика позволяет полноценно насыщать роговицу пациента рибофлавином и, также как и предложенные ранее технологии, способствует быстрому послеоперационному заживлению. Однако данная технология также имеет сложности с персонализированным подходом в рамках гарантированного проникновения до Боуменовской мембраны без её повреждения на всей площади воздействия.

Кроме описанных выше методик с частичной дезэпителизацией или без неё при кросслинкинге «тонких» роговиц активно используются методики с применением дополнительных покровных материалов с целью восполнения недостающей роговичной ткани пациента при проведении процедуры УФ-облучения.

Одной из первых подобных методик было применение мягкой контактной линзы (МКЛ) без УФ-фильтра [32, 33]. МКЛ без ультрафиолетового фильтра толщиной в 100 мкм укладывалась на роговицу во время УФ-облучения, что позволяло безопасно для эндотелия проводить процедуру кросслинкинга. На наш взгляд, данная технология не лишена недостатков, а именно МКЛ с УФ-фильтром или без него не способна в полной мере как роговица пациента поглощать УФ, что, в свою очередь, может отражаться на эффективности и безопасности методики. Кроме того, использование МКЛ с заданной толщиной не обеспечивает персонализированного подхода и не учитывает индивидуальных особенностей роговицы пациента. Также на упаковке МКЛ отсутствует информация о толщине, в связи с чем выбор нужной МКЛ представляется затруднительным.

В 2015 г. впервые появились публикации о применении роговичной линтикулы, получаемой после проведения операции SMILE, для дополнительного защитного покрытия роговицы пациента во время УФ-облучения [34, 35]. Роговичная линтикула, в отличие от МКЛ, является однородным с роговицей пациента материалом и способна поглощать УФ на уровне стромы роговицы. Несмотря на это, методика имеет и недостатки, так как выбор линтикулы подходящего диаметра и толщины в рамках операционного дня представляется затруднительным. Неравномерная толщина на периферии и в центре могут приводить к неравномерному проникновению УФ

в строму роговицы, что также может отразиться на эффективности методики. Помимо этого, диаметр линтикулы не превышает 6–6,5 мм, что не может обеспечить защиту на всей площади воздействия УФ. Стандартный ограниченный диаметр может пагубно сказаться на эндотелии роговицы пациента.

В 2019 г. в Калужском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» была впервые предложена технология проведения акселерированного кросслинкинга с использованием защитного лоскута донорской роговицы [36]. В качестве дополнительного защитного покрытия роговицы используется защитный лоскут донорской роговицы, получаемый при помощи фемтосекундного лазера из остаточной стромы роговичного диска после проведения трансплантации десцеметовой мембраны или задней послойной кератопластики. Выбор толщины защитного лоскута происходит строго индивидуально в зависимости от фактической толщины роговицы после 30-минутного закапывания Декстралинка. Диаметр защитного лоскута донорской роговицы составляет 9,5 мм, что было обусловлено лучшей адгезией и более стабильным положением на поверхности роговицы пациента, а также диаметром зоны дезэпителизации, составившей от 5 до 9 мм. Проведённые исследования на сроке наблюдения 12 месяцев говорят о стабильности результатов и остановке прогрессирования кератоконуса.

Несомненно, интересным представляется разработка группы авторов принципиально новых кератопротекторов Риболинк (0,1%-й раствор рибофлавина мононуклеотид, 1%-я гидроксипропилметилцеллюлоза вязкостью 2 %, изотоническая основа) и Гиполинк (0,1%-й раствор рибофлавина мононуклеотид, гипотоническая основа) [37, 38]. В эксперименте было установлено, что в процессе инстилляций Риболинк на протяжении 60 минут толщина роговицы не менялась, при этом формировалась устойчивая прекорнеальная плёнка, выполняющая дополнительную протекторную функцию. При инстилляциях Гиполинк в течение 40 минут толщина роговицы свиней увеличивалась на 9 % от исходных значений. Таким образом, после дальнейших исследований новые кератопротекторы без использования защитных покровных материалов могут применяться у пациентов с «тонкими» роговицами.

Следует отметить, что среди пациентов с кератоконусом при центральном расположении зоны эктазии возможно наличие остроты зрения 0,3 и выше даже при наличии пахиметрии менее 400 мкм. Таким образом, выполняя процедуру кросслинкинга на «тонкой» роговице, мы даём пациенту шанс избежать кератопластики, сохранив собственную роговицу, стабилизируя эктатический процесс. В дальнейшем пациент может воспользоваться жёсткими контактными линзами или же склеральными линзами, что может существенно улучшить остроту зрения и соответственно качество жизни пациента [39–41].

В заключении хочется отметить, что многообразие предложенных методик УФ-кросслинкинга свидетельствует о востребованности данной технологии и необходимости дальнейших модификаций с учётом индивидуальных особенностей эктазии пациента.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998; 42(4): 297-319. doi: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7
2. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. *Эктазии роговицы*. М.: Офтальмология; 2011.
3. Wheeler J, Hauser MA, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The genetics of keratoconus: A review. *Reprod Sys Sex Disord.* 2012; 6: 001. doi: 10.4172/2161-038X.S6-001
4. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 795738. doi: 10.1155/2015/795738
5. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39(13): 2537-2546.
6. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(5): 620-627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
7. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2016; 71(3): 224-232. doi: 10.15690/vramn562
8. 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/ij.o.jo.1403_18
9. Солодкова Е.Г., Фокин В.П. Опыт применения модифицированной методики лечения прогрессирующего кератоконуса на основе кроссликинга роговичного коллагена с фемтосекундным формированием интрастромального кармана. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2017; 13(2): 431-434.
10. 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
11. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(12): 9048-9052. doi: 10.1167/iovs.11-7818
12. McQuaid R, Li J, Cummings A, Mrochen M, Vohnsen B. Second-harmonic reflection imaging of normal and accelerated corneal crosslinking using porcine corneas and the role of intraocular pressure. *Cornea.* 2014; 33(2): 125-130. doi: 10.1097/ICO.0000000000000015
13. Famose F. Evaluation of accelerated collagen cross-linking for the treatment of melting keratitis in ten cats. *Vet Ophthalmol.* 2015; 18(2): 95-104. doi: 10.1111/vop.12112
14. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Золоторевский К.А. Динамика изменения остроты зрения и топографических параметров после проведения персонализированного (локального) кроссликинга. *Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2011: Сборник научных статей*. М.; 2011: 308-310.
15. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA

treatment. *Cornea.* 2004; 23(1): 43-49. doi: 10.1097/00003226-200401000-00008

16. 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

17. Pinelli R, Marzouky MM, El-Shawaf HI. Tenoactive-mediated transepithelial corneal cross-linking – first laboratory report. *European Ophthalmic Review.* 2009; 3(2): 67-70.

18. Pinelli R. C3-R treatment opens new frontiers for keratoconus and corneal ectasia. *Eyeword.* 2007; 34: 36-39.

19. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.* 2010; 26(12): 942-948. doi: 10.3928/1081597x-20100212-09

20. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmologica.* 2013; 92(1): e30-e34. doi: 10.1111/aos.12235

21. 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; 124(6): 804-812. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.01.040

22. Cassagne M, Laurent C, Rodrigues M, Galinier A, Spoerl E, Galiacy SD, et al. Iontophoresis transcorneal delivery technique for transepithelial corneal collagen crosslinking with riboflavin in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57(2): 594-613. doi: 10.1167/iovs.13-12595

23. 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(2): 153-162. doi: 10.1097/ICO.0000000000001062

24. Krueger RR, Ramos-Esteban JC, Kannellopoulos AJ. Staged intrastromal delivery of riboflavin with UVA cross-linking in advanced bullos keratopathy: Laboratory investigation and first clinical case. *J Refract Surg.* 2008; 24(7): S730-S736. doi: 10.3928/1081597X-20080901-17

25. Паштаев Н.П., Зотов В.В. Сравнительный анализ отдаленных результатов стандартного и локального фемтокреслинкинга у больных с прогрессирующим кератоконусом. *Вестник ОГУ.* 2014; 12(173): 248-251.

26. Kymionis G, Diakonis 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

27. Mazzotta C, Ramovecchi V. Customized epithelial debridement for thin ectatic corneas undergoing corneal crosslinking: Epithelial Island cross-linking technique. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2014; 8: 1337-1343. doi: 10.2147/OPHTH.S66372

28. 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(1): 103-109. doi: 10.1007/s10792-016-0234-3

29. 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(6): 444-450. doi: 10.3928/1081597X-20101201-01

30. Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., Шацких А.В., Мерзлов Д.Е., Пронкина С.А. Экспериментальное обоснование эффективности различных методов доставки рибофлавина

в строму роговицы как начального этапа выполнения УФ-кросслинкинга. *Офтальмохирургия*. 2014; 1: 24-29.

31. Солодкова Е.Г., Фокин В.П., Балалин С.В., Мелихова И.А. Эффективность и безопасность кросслинкинга роговичного коллагена при лечении прогрессирующего кератоконуса. *Вестник ВолГМУ*. 2017; 2(62): 91-94.

32. Исаков И.А., Костенев С.В., Черных В.В. Новый метод выполнения кросслинкинга роговичного коллагена у пациентов с тонкой роговицей. *Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии: Сборник XIV научно-практической конференции*. М.; 2013: 228-232.

33. 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

34. Васильева И.В., Егоров В.В., Васильев А.В. Анализ эффективности и безопасности кросслинкинга роговичного коллагена у пациентов с толщиной роговицы менее 400 мкм после дезэпителизации с применением донорской роговичной лентикюлы. *Практическая медицина*. 2017; 9: 110.

35. 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(5): 918-923. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.04.007

36. Голубева Ю.Ю., Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Вишнякова Е.Н., Демьянченко С.К. Методика ультрафиолетового кросслинкинга в лечении прогрессирующего кератоконуса при «тонкой роговице». *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; (4): 59-62. doi: 10.25276/2312-4911-2019-4-59-62

37. Халимов А.Р., Катаев В.А., Дроздова Г.А., Казакбаева Г.М., Халиков Р.А. Результаты ex vivo исследования нового офтальмологического средства для рибофлавина-УФ-А индуцированного сшивания коллагена тонких роговиц. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018; 81(2): 30-32.

38. Бикбов М.М., Суркова В.К., Казакбаева Г.М. Конфокальная микроскопия при кератоконусе после одномоментной имплантации колец туоринг и кросслинкинга роговицы. *Точка зрения. Восток-Запад*. 2021; 1: 21-25.

39. Hwang JS, Lee JH, Wee WR, Kim MK. Effect softmulti-curve RGP contact lens use on topographic changes in keratoconus. *Korean J Ophthalmol*. 2010; 24(4): 201-206. doi: 10.3341/kjo.2010.24.4.201

40. Mark HH. Keratoconus appearing after contact lens wear. *Eye Ear Nose Throat Mon*. 1974; 53(6): 225-226.

41. Аляева О.О., Рябенко О.И., Тананакина Е.М., Юшкова И.С. Опыт применения склеральных линз Zenlens для зрительной реабилитации пациентов с иррегулярной роговицей. *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11(4): 68-74.

REFERENCES

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998; 42(4): 297-319. doi: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7

2. Bikbov MM, Bikbova GM. *Corneal ectasia*. Moscow: Ophthalmology; 2011. (In Russ.)

3. Wheeler J, Hauser MA, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The genetics of keratoconus: A review. *Reprod Sys Sex Disord*. 2012; 6: 001. doi: 10.4172/2161-038X.S6-001

4. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 795738. doi: 10.1155/2015/795738

5. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39(13): 2537-2546.

6. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135(5): 620-627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1

7. Bikbov MM, Khalimov AR, Usubov EL. Ultraviolet corneal crosslinking. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016; 71(3): 224-232. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn562

8. 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

9. Solodkova YeG, Fokin VP. Experience of using a modified technique for treating progressive keratoconus based on corneal collagen crosslinking with femtosecond formation of an intrastromal pocket. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2017; 13(2): 431-434. (In Russ.).

10. 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

11. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(12): 9048-9052. doi: 10.1167/iovs.11-7818

12. McQuaid R, Li J, Cummings A, Mrochen M, Vohnsen B. Second-harmonic reflection imaging of normal and accelerated corneal crosslinking using porcine corneas and the role of intraocular pressure. *Cornea*. 2014; 33(2): 125-130. doi: 10.1097/ICO.000000000000015

13. Famose F. Evaluation of accelerated collagen cross-linking for the treatment of melting keratitis in ten cats. *Vet Ophthalmol*. 2015; 18(2): 95-104. doi: 10.1111/vop.12112

14. Anisimov SI, Anisimova SYu, Zolotarevskiy KA. Dynamics of changes in visual acuity and topographic parameters after personalized (local) crosslinking. *Sovremennye tekhnologii kataraktal'noy i refraktsionnoy khirurgii – 2011: Sbornik nauchnykh statey*. Moscow; 2011: 308-310. (In Russ.)

15. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea*. 2004; 23(1): 43-49. doi: 10.1097/00003226-200401000-00008

16. 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

17. Pinelli R, Marzouky MM, El-Shawaf HI. Tenoactive-mediated transepithelial corneal cross-linking – first laboratory report. *European Ophthalmic Review*. 2009; 3(2): 67-70.

18. Pinelli R. C3-R treatment opens new frontiers for keratoconus and corneal ectasia. *Eyeword*. 2007; 34: 36-39.

19. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*. 2010; 26(12): 942-948. doi: 10.3928/1081597x-20100212-09

20. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmologica*. 2013; 92(1): e30-e34. doi: 10.1111/aos.12235
21. 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; 124(6): 804-812. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.01.040
22. Cassagne M, Laurent C, Rodrigues M, Galinier A, Spoerl E, Galiacy SD, et al. Iontophoresis transcorneal delivery technique for transepithelial corneal collagen crosslinking with riboflavin in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(2): 594-613. doi: 10.1167/iovs.13-12595
23. 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(2): 153-162. doi: 10.1097/ICO.0000000000001062
24. Krueger RR, Ramos-Esteban JC, Kannelopoulos AJ. Staged intrastromal delivery of riboflavin with UVA cross-linking in advanced bullos keratopathy: Laboratory investigation and first clinical case. *J Refract Surg*. 2008; 24(7): S730-S736. doi: 10.3928/1081597X-20080901-17
25. Pashtayev NP, Zotov VV. Comparative analysis of long-term results of standard and local femto-crosslinking in patients with progressive keratoconus. *Vestnik of Orenburg State University*. 2014; 12(173): 248-251. (In Russ.).
26. Kymionis G, Diakonis 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
27. Mazzotta C, Ramovecchi V. Customized epithelial debridement for thin ectatic corneas undergoing corneal crosslinking: Epithelial Island cross-linking technique. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2014; 8: 1337-1343. doi: 10.2147/OPHT.S66372
28. 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(1): 103-109. doi: 10.1007/s10792-016-0234-3
29. 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(6): 444-450. doi: 10.3928/1081597X-20101201-01
30. Malyugin BE, Izmaylova SB, Shatskikh AV, Merzlov DE, Pronkina SA. Experimental substantiation of the effectiveness of various methods of riboflavin delivery to the corneal stroma as the initial stage of UV crosslinking. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2014; 1: 24-29. (In Russ.).
31. Solodkova YeG, Fokin VP, Balalin SV, Melikhova IA. Efficacy and safety of corneal collagen crosslinking in the treatment of progressive keratoconus. *Journal of VolgSMU*. 2017; 2(62): 91-94. (In Russ.).
32. Iskakov IA, Kostenev SV, Chernykh VV. A new method for performing corneal collagen crosslinking in patients with a thin cornea. *Sovremennyye tekhnologii kataraktal'noy i refraktsionnoy khirurgii: Sbornik XIV nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Moscow; 2013: 228-232. (In Russ.).
33. 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
34. Vasil'yeva IV, Yegorov VV, Vasil'yev AV. Analysis of the efficacy and safety of corneal collagen crosslinking in patients with corneal thickness less than 400 μm after deepithelialization using a donor corneal lenticule. *Practical Medicine*. 2017; 9: 110. (In Russ.).
35. 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(5): 918-923. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.04.007
36. Golubeva YY, Tereshchenko AV, Trifanenkova IG, Vishnyakova YeN, Dem'yanchenko SK. Ultraviolet crosslinking technique in the treatment of progressive keratoconus with a "thin cornea". *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2019; (4): 59-62. (In Russ.). doi: 10.25276/2312-4911-2019-4-59-62
37. Khalimov AR, Katayev VA, Drozdova GA, Kazakbayeva GM, Khalikov RA. Results of an ex vivo study of a new ophthalmic agent for riboflavin-UV-A-induced collagen cross-linking of thin corneas. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2018; 81(2): 30-32. (In Russ.).
38. Bikbov MM, Surkova VK, Kazakbayeva GM. Confocal microscopy in keratoconus after simultaneous implantation of myring rings and corneal crosslinking. *Point of View. East-West*. 2021; 1: 21-25. (In Russ.).
39. Hwang JS, Lee JH, Wee WR, Kim MK. Effect softmulticurve RGP contact lens use on topographic changes in keratoconus. *Korean J Ophthalmol*. 2010; 24(4): 201-206. doi: 10.3341/kjo.2010.24.4.201
40. Mark HH. Keratoconus appearing after contact lens wear. *Eye Ear Nose Throat Mon*. 1974; 53(6): 225-226.
41. Alyayeva OO, Ryabenko OI, Tananakina YeM, Yushkova IS. Experience of using Zenlens scleral lenses for visual rehabilitation of patients with irregular cornea. *Russian Ophthalmological Journal*. 2018; 11(4): 68-74. (In Russ.).

Сведения об авторах

Терещенко Александр Владимирович – доктор медицинских наук, директор, Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

Трифанenkova Ирина Георгиевна – кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе, Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: nauka@eye-kaluga.com, <https://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Голубева Юлия Юрьевна – врач-офтальмолог отделения оптико-реконструктивной и рефракционной хирургии роговицы, Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1739-8871>

Демьянченко Сергей Константинович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением оптико-реконструктивной и рефракционной хирургии роговицы, Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-0839-2876>

Вишнякова Екатерина Николаевна – врач-офтальмолог отделения оптико-реконструктивной и рефракционной хирургии роговицы, Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3629-5077>

Information about the authors

Alexander V. Tereshchenko – Dr. Sc. (Med.), Director, Kaluga Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, <http://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

Irina G. Trifanenkova – Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Research, Kaluga Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: nauka@eye-kaluga.com, <https://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Yulia Y. Golubeva – Ophthalmologist at the Department of Opto-Reconstructive and Refractive Corneal Surgery, Kaluga Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, <https://orcid.org/0000-0003-1739-8871>

Sergey K. Demianchenko – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Opto-Reconstructive and Refractive Corneal Surgery, Kaluga Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, <https://orcid.org/0000-0002-0839-2876>

Ekaterina N. Vishnyakova – Ophthalmologist at the Department of Opto-Reconstructive and Refractive Corneal Surgery, Kaluga Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, <https://orcid.org/0000-0003-3629-5077>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».