

КРОССЛИНКИНГ РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА – СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ПРАКТИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ

Копаченко А. И., Расин О. Г.

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Копаченко Анна Ивановна доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», e-mail: annacrimea@mail.ru

For correspondence: Anna I. Kopaenko, MD, department of ophthalmological of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: annacrimea@mail.ru

Information about authors:

Копаченко А. И., <http://orcid.org/0000-0002-0084-4268>

Rasin O. G., <http://orcid.org/0000-0002-3527-4728>

РЕЗЮМЕ

В статье представлены современные направления применения кросслинкинга роговичного коллагена (КРК). Первоначальной целью назначения КРК было остановить прогрессирование кератоконуса. Исследования показывают, что КРК, выполненный по стандартному Дрезденскому протоколу (с удалением эпителия), эффективен для остановки прогрессирования кератоконуса и эктазии роговицы после ЛАСИК. Со временем у этих пациентов после проведенного КРК также улучшаются визуальные, кератометрические и топографические показатели. Тяжелые осложнения КРК возникают довольно редко. Методы КРК с сохранением эпителия имеют меньшую эффективность, чем КРК, проводимый по Дрезденскому протоколу. Результаты КРК, проведенного по ускоренным протоколам, являются противоречивыми. Так, некоторые исследователи сообщают о сопоставимых результатах с Дрезденским протоколом, в то время как другие авторы сообщают, что ускоренные методики являются менее эффективными. КРК в сочетании с рефракционными процедурами обеспечивает улучшение зрительных функций, но долгосрочные исследования необходимы для оценки эффективности и безопасности. КРК при использовании в лечении инфекционного кератита показал себя, как новый многообещающий метод лечения. Первоначальные исследования показывают, что он более эффективен при поверхностных, а не глубоких кератитах, а также при бактериальных, а не грибковых инфекциях.

Выводы: КРК представляет собой процедуру с расширенным списком показаний от лечения эктазии роговицы до инфекционного кератита. Хотя стандартный Дрезденский протокол считается золотым стандартом лечения прогрессирующего кератоконуса, более поздние протоколы могут потребовать дальнейших уточнений, следственных и долгосрочных исследований.

Ключевые слова: кросслиндинг роговичного коллагена, кератоконус, эктазия роговицы после ЛАСИК, инфекционный кератит.

CORNEAL COLLAGEN CROSS-LINKING – CURRENT TRENDS IN PRACTICE APPLICATIONS

Копаченко А. И., Расин О. Г.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russian Federation

SUMMARY

The article presents the current application of corneal collagen crosslinking. The original indication of riboflavin – Ultraviolet-A (UVA) induced corneal collagen cross-linking is to arrest the progression of keratoconus. Studies show that it is effective in arresting the progression of keratoconus and post-LASIK ectasia with the standard Dresden protocol (epithelium-off). There are also improvements in visual, keratometric and topographic measurements over time. Severe complications of cross-linking are rare. The epithelium-on techniques have less efficacy than the Dresden protocol. Accelerated protocols have variable results, with some studies reporting comparable outcomes to the Dresden protocol while other studies reporting less efficacious outcomes. Cross-linking combined with refractive procedures provide better visual outcome but long term studies are warranted. Cross-linking for the treatment of infective keratitis is a promising new treatment modality. Initial studies show that it is more effective for superficial rather than deep infections and for bacterial rather than fungal infections. Conclusions: Corneal cross-linking is a procedure with an expanding list of indications from the treatment of corneal ectasias to infective keratitis. While the standard Dresden protocol is established as the gold standard treatment for progressive keratoconus, the more recent protocols may require further refinements, investigative and long-term studies.

Key words: Cornea collagen cross-linking, post-LASIK ectasia, keratoconus, infective keratitis.

Кератоконус является двусторонней, невоспалительной, прогрессирующей эктазией роговицы. Клиническими характеристиками кератоконуса яв-

ляются прогрессирующее истончение и формирование конической формы роговицы, что приводит к нерегулярному астигматизму и потере остроты

зрения [1]. Кератоконус обычно проявляется в молодом возрасте, хотя описаны случаи возникновения кератоконуса и после 40 лет [2].

До 2003 года эффективных методов, позволяющих остановить прогрессирование кератоконуса, не существовало. В 2003 году В. G. Wollensak, E. Spoerl и Т. Seiler сообщили о первом клиническом исследовании процедуры кросслинкинга роговичного коллагена (КРК) с применением рибофлавина для лечения прогрессирующего кератоконуса у взрослых [1]. С тех пор КРК широко используется для лечения прогрессирующего кератоконуса, а также других состояний, включая эктазию роговицы после лазерного кератомиелиза in-situ (ЛАСИК). КРК также используется в сочетании с процедурами лазерной коррекции зрения и имплантации интрастромальных сегментов. Совсем недавно его стали использовать для лечения инфекционного кератита.

Целью данной работы является предоставление обзора современных тенденций в практике применения КРК.

1. *Стандартный протокол кросслинкинга роговичного коллагена (Дрезденский протокол)*

Представленный G. Wollensak, E. Spoerl и Т. Seiler протокол проведения КРК сегодня является стандартным, и получил название Дрезденского протокола [1]. Для проведения КРК должно быть получено документальное свидетельство прогрессирования кератоконуса. Исследования показывают, что прогрессия может быть определена как увеличение Kmax (максимальная кератометрия) более чем на 1 диоптрию (дптр), и / или увеличение средней кератометрии, и / или рефракционного астигматизма более чем на 1 дптр, и / или уменьшение толщины роговицы более чем на 10% в течение 12-18 месяцев [1; 2]. Минимальная толщина стромы роговицы 400 мкм рекомендуется до операции для обеспечения безопасности эндотелия роговицы

Процедура КРК проводится под местной капельной анестезией. Выполняют снятие эпителия диаметром 8–9 мм с последующей закапыванием 0,1% глазных капель рибофлавина в течение 30 минут с 2-минутными интервалами. Раствор рибофлавина может содержать 20% декстрана, как рекомендовано в более ранних исследованиях [3], или может не содержать декстран, а содержать гидроксипропилметилцеллюлозу [4]. Препарат рибофлавина без декстрана может снизить частоту стромальной дегидратации во время процедуры. В конце инстиляции рибофлавина ультразвуковая пахиметрия выполняется в центре роговицы, и если толщина роговицы ниже 400 мкм, гипотонические рибофлавиновые глазные капли применяются до тех пор, пока толщина роговицы не достигнет минимальной толщины 400 мкм. Затем роговицу облучают устройством Ultraviolet A

(UVA) при мощности 3 мВт/см² в течение 30 минут с продолжением закапывания глазных капель рибофлавина с 2-минутными интервалами. После завершения облучения применяются антибактериальные и стероидные капли, накладывается повязка. В первые 3 месяца после КРК с помощью щелевой лампы или с помощью оптической когерентной томографии переднего сегмента глаза может быть обнаружена линия разграничения стромы роговицы (демаркационная линия). При конфокальной микроскопии наблюдается апоптоз кератоцитов перед демаркационной линией, а повторное заселение кератоцитов происходит через 3 месяца. Глубина демаркационной линии обычно интерпретируется как глубина КРК [5].

Основными показаниями к КРК являются прогрессирующий кератоконус и эктазия после ЛАСИК. Стабилизация эктазии с последующим наблюдением до пяти лет была отмечена на 23 глазах, которым была проведена методика традиционного КРК с удалением эпителия. Было отмечено снижение среднего сферического эквивалента рефракции на 1,0 дптр и максимальной кератометрии (Kmax) на 2,0 дптр [1]. Впоследствии другие проспективные исследования показали аналогичные результаты стабилизации кератоконуса, улучшения остроты зрения и топографии роговицы [6]. Сравнительные исследования с использованием парного глаза в качестве контроля показали стабилизацию оперированного глаза и продолжение прогрессирования в парном глазу [6]. Wittig-Silva С. с соавторами выполнили первое рандомизированное контролируемое исследование и обнаружили значительное уменьшение максимальной кривизны роговицы и тенденцию к улучшению остроты зрения при долгосрочном наблюдении, демонстрирующем сохранение положительной динамики вплоть до 4 лет после лечения [3]. Долгосрочные исследования с продолжительностью наблюдения от 4 до 7 лет также показывают улучшение остроты зрения и топографии роговицы [7] O'Brart D. P. с соавторами сообщали об улучшениях топографических параметров и параметров волнового фронта, которые проявляются через 1 год и продолжают улучшаться даже через 7 лет после КРК [7].

Было также показано, что КРК эффективен в стабилизации эктазии после ЛАСИК с улучшением остроты зрения после 2-летнего наблюдения. Проведенное в США проспективное клиническое исследование КРК показало улучшение остроты зрения и максимальной кератометрии у пациентов с кератоконусом и эктазией после ЛАСИК [8]. Однако уплощение роговицы было более выраженным в группе пациентов с кератоконусом, чем в группе больных с эктазией роговицы после ЛАСИК. Более длительное исследование Richoz O. [9] со средним периодом наблюдения 25 месяцев показало улуч-

шение средней коррегированной остроты зрения и среднего значения максимальной кератометрии.

2. КРК в педиатрической практике

Кератоконус, который возникает в детском возрасте, прогрессирует быстрее, чем кератоконус у взрослых. Так, исследование Chatzis N. показало, что 88% случаев кератоконуса у детей прогрессирует в течение короткого периода времени [10]. Поэтому исследователи считают, что у детей нет необходимости документировать прогрессирование кератоконуса, и рекомендуют сразу при его выявлении проводить КРК. Исследования показывают, что после КРК у детей в раннем послеоперационном периоде наблюдается положительный ответ с улучшениями остроты зрения, кератометрии и сферического эквивалента [11]. В долгосрочной перспективе исследования показывают, что кератоконус продолжает прогрессировать, несмотря на первоначальный ответ [12]. Ученые отмечают, что у детей КРК с удалением эпителия предпочтительнее трансэпителиального КРК, так как последний метод демонстрирует ухудшение кератометрии с течением времени [13].

3. Трансэпителиальный КРК

Проведение КРК по стандартному Дрезденскому протоколу (с удалением эпителия) связано со значительной послеоперационной болью, а восстановление зрительных функций происходит постепенно. Есть также риск инфекции и рубцевания роговицы. Таким образом, КРК без снятия роговичного эпителия был разработан для уменьшения проблем и осложнений, связанных со стандартным протоколом. Однако, рибофлавин является гидрофильной молекулой, и его проникновение через неповрежденный гидрофобный эпителий роговицы затруднено. Чтобы улучшить проницаемость эпителия для рибофлавина, в рибофлавин было предложено включать добавки, такие как бензалкония хлорид, трис-гидроксиметиламинометан (триметамол), этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). Другие авторы предлагают использовать повышенную концентрацию рибофлавина и ионофорез. Результаты трансэпителиального КРК довольно противоречивы. В некоторых исследованиях сообщается об улучшении остроты зрения и кератометрии [14], в то время как в других исследованиях сообщается об ухудшении показателей кератометрии [12]. Также было отмечено, что демаркационная линия была более поверхностной в группе пациентов, которым был произведен трансэпителиальный КРК [12].

4. Акселеративный (ускоренный) КРК

Закон взаимности Бунзена-Роско гласит, что фотохимический биологический эффект ультрафиолетового света пропорционален общей дозе доставляемой энергии, независимо от применяемого излучения и времени [15]. В контексте использо-

вания ультрафиолетового излучения при КРК, применяя более высокую мощность излучения можно сократить продолжительность лечения, достигнув той же дозы энергии облучения. Лабораторные исследования показывают, что этот закон может применяться для КРК. Wernli J. с соавторами лечили свиные глаза *ex vivo* с помощью КРК, используя суммарную энергию 5,4 Дж/см², интенсивность излучения составляла от 3 до 90 мВт/см². Значительное повышение жесткости наблюдалось в роговицах, обработанных облучением от 3 до 45 мВт/см² [16].

Kanellopoulos A. J. сообщил о первом клиническом исследовании (рандомизированное проспективное исследование контралатеральных глаз) ускоренного КРК с использованием 15-минутного протокола облучения 7 мВт/см² (5,4 Дж/см²) и Дрезденского протокола [17]. Стабилизация кератоконуса была достигнута в обеих группах, которая проявлялась уплощением показателей кератометрии, без изменения плотности эндотелиальных клеток. В последующих исследованиях использовалось более интенсивное облучение и, соответственно, более короткое время лечения. Так, Gatziofias Z. и соавторы сообщили о предварительных результатах, использования интенсивности излучения 18 мВт/см² в течение 5 минут при общей энергии 5,4 Дж/см². Согласно наблюдениям автора, применение данной методики КРК было эффективно и проходило без осложнений [18]. Tomita M. сообщил о сравнительном исследовании ускоренного КРК (30 мВт/см² в течение 3 минут при общей энергии 5,4 Дж/см²) и КРК согласно Дрезденскому протоколу. Исследователи не обнаружили статистически значимых различий между двумя группами по некоррегированной и максимально коррегированной остроте зрения, средней и максимальной кератометрии при наблюдении в течение года. Tomita M. также сравнил глубину залегания демаркационной линии при традиционном КРК и ускоренном КРК (30 мВт/см² в течение 3 минут при общей энергии 5,4 Дж/см²) и отметил, что в группе ускоренного КРК средняя глубина демаркационной линии была 294,38±60,57 мкм, а в группе традиционного КРК – 380,78±54,99 мкм. Отличия между группами были статистически незначимыми [19]. Kymionis G. D. сообщил о большей средней глубине демаркационной линии (350,75±49,34 мкм) в группе пациентов, которым был проведен КРК по Дрезденскому протоколу, чем в группе ускоренного КРК (9 мВт/см² в течение 10 минут) со средней демаркационной линией на уровне 288,46±42,37 мкм. Однако, когда протокол был изменен на 9 мВт/см² в течение 14 минут, не было статистически значимых различий в глубине расположения линии разграничения стромы

роговицы между Дрезденским КРК и ускоренным КРК [20].

Shetty R. и соавторы сообщили о результатах сравнительного исследования эффективности КРК по Дрезденскому протоколу и ускоренного КРК на 138 глазах у 138 пациентов с периодом наблюдения 1 год [21]. Они сообщили, что ускоренный КРК (9 мВт/см² в течение 10 минут и 18 мВт/см² в течение 5 минут) имел результаты, аналогичные стандартному КРК, но ускоренный КРК с использованием 30 мВт/см² в течение 3 минут был не столь эффективным. Mazzotta C. и соавторы [22] сообщили о более выраженном снижении показателей кератометрии в импульсном режиме по сравнению с непрерывным лечением. Протокол лечения ускоренного КРК все еще находится в процессе развития из-за изменчивости сообщаемых результатов. Необходимы дальнейшие долгосрочные исследования, чтобы подтвердить сопоставимость ускоренного КРК с традиционным КРК.

5. КРК, комбинированный с рефракционными вмешательствами для лечения эктазии роговицы

Хотя КРК эффективен в стабилизации кератоконуса, но во многих случаях после КРК пациенты не могут достичь удовлетворительной остроты зрения с традиционной коррекцией (очками или мягкими контактными линзами) и им требуется ношение жестких контактных линз. Поэтому были предложены рефракционные методы лечения в сочетании с КРК (КРК плюс), чтобы обеспечить пациентам лучшую остроту зрения.

5.1. Фоторефракционная кератэктомия (ФРК) и КРК

Kanelloropoulos A. J., Binder P. S. сообщили о первом случае топографической ФРК, которая была выполнена через 1 год после КРК (он был проведен для лечения кератоконуса), в результате проведенного лечения исследователи отметили повышение остроты зрения пациента [23]. Впоследствии Kanelloropoulos A. J. сообщил, что в реабилитации зрительных функций при кератоконусе одновременное лечение (ФРК с последующим КРК) более эффективно, чем последовательное лечение (КРК с последующим 6 месяцев спустя ФРК) [26]. Другие исследования также подтвердили безопасность и эффективность одновременной топографической ФРК и КРК [25]. Некоторые исследователи после лазерной абляции рекомендуют использовать миотомин С 0,02%.

5.2. Трансэпителиальная фототерапевтическая кератэктомия (трансФРК) и КРК

При трансФРК удаление эпителия роговицы происходит не механически, а с помощью эксимерного лазера, при этом лазер не только удаляет эпителий, но и регулирует переднюю поверхность роговицы. В сравнительном исследовании показали, что удаление эпителия с использованием мето-

дики трансФРК во время КРК (критский протокол) приводит к лучшим визуальным и рефракционным результатам, чем механическое удаление эпителия. На вершине кератоконуса эпителий и передняя поверхность стромы удаляются, что приводит к получению более регулярной передней поверхности роговицы [26].

5.3. КРК и имплантация интрастромальных роговичных сегментов

Имплантация интрастромальных роговичных сегментов в настоящее время является одним из вариантов лечения кератоконуса и эктазии роговицы после ЛАСИК. Тем не менее, имплантация интрастромальных роговичных сегментов не предотвращает прогрессирование кератоконуса, и у молодых пациентов с прогрессирующим кератоконусом необходимо выполнять КРК в дополнение к имплантации интрастромальных роговичных сегментов для усиления биомеханической стабильности роговицы. Chan C. C. и соавторы сообщили, что имплантация интрастромальных роговичных сегментов с КРК привели к лучшему результату по стабилизации кератоконуса, чем только имплантация интрастромальных роговичных сегментов [27]. По сообщениям Coskunseven E., имплантация интрастромальных сегментов с последующим КРК привела к лучшим результатам, чем КРК с последующей имплантацией интрастромальных сегментов [28]. El Awady сообщил, что КРК обладает аддитивным эффектом после имплантации интрастромальных сегментов (Mediphacos, Белу-Оризонти, Бразилия) [29].

5.4. КРК и имплантация факичных интраокулярных линз

Некоторые авторы сообщают о безопасности и эффективности КРК, за которым следует имплантация торической интраокулярной линзы ICL Visian [30]. Аналогичные положительные результаты были получены при имплантации хрусталика Artiflex через 6 месяцев после КРК и имплантации торической линзы с фиксацией к радужной оболочке (Artiflex:Ophtec BV) [31].

6. Кастомизированный кросслинкинг

Kanelloropoulos A. J. впервые сообщил о случае индивидуального применения высокоплотного торического трансэпителиального КРК, которое привело к снижению астигматизма роговицы (0,8D) и улучшению неоткорректированной остроты зрения с 20/40 до 20/25 через 6 месяцев наблюдения [32]. Sinha Roy A. и Dupps W. J. Jr., используя трехмерную модель анализа методом конечных элементов, продемонстрировали, что в области конуса имеется дифференциальное биомеханическое ослабление. Они пришли к выводу, что более высокая эффективность у конусоцентрических обработок меньшего диаметра для уменьшения кривизны роговицы [33]. Система доставки Mosaic

(KXL II, Avedro Inc., Уолтем, Массачусетс, США) предлагает кастомизированный кросслинкинг (фоторефракционный интрастромальный кросслинкинг – PiXL). Первоначальные исследования по кастомизированному КРК сообщают о большей регуляризации роговицы и снижении максимальной кератометрии, чем при традиционном КРК. Кастомизированный КРК недавно начал использоваться для исправления небольших степеней аномалии рефракции у пациентов без кератоконуса. Kanellopoulos A. J. впервые описал предварительные результаты для коррекции миопии [34]. Lim W. K. и соавторы сообщили о результатах применения PiXL для лечения миопии слабой степени на 14 глазах с последующим 1-летним наблюдением [35]. Было использовано УФ-излучение высокой плотности в диапазоне от 10 до 15 Дж/см, облучали центральную зону 4,5 мм. Среднее снижение на $0,72 \pm 0,43D$ было отмечено через 1 год наблюдения. Kanellopoulos A. J. сообщил также о положительных результатах PiXL для гиперметропии со средней коррекцией $+ 0,85D$ [36].

7. Комбинированный лазерный кератомилез *in-situ* (ЛАСИК) и ускоренный КРК

Операция ЛАСИК, при которой происходит формирование лоскута роговицы и абляция ткани роговицы, ослабляет биомеханическую прочность роговицы, что в восприимчивых глазах может predispose к эктазии после ЛАСИК. Чтобы укрепить роговицу, ускоренный КРК выполняется одновременно после процедуры ЛАСИК. Исследования показали, что комбинация ЛАСИК и ускоренного КРК может дать дополнительные преимущества в ранней рефракционной и кератометрической стабильности после ЛАСИК, улучшая предсказуемость результатов рефракции у пациентов. Показаниями являются высокая степень миопии, гиперметропия, пациенты с малой остаточной толщиной стромального ложа и пациенты с тонкой роговицей.

ЛАСИК у пациентов с близорукостью высокой имеет более высокую частоту регрессии рефракционного эффекта [37]. Поэтому использование одновременно ЛАСИК и ускоренного КРК для стабилизации рефракции пациента может быть особенно полезным для пациентов с миопией высокой степени. В проспективном исследовании Kanellopoulos A. J. с соавторами сравнивали результаты лечения пациентов, которым был произведен ЛАСИК в сочетании с КРК (73 глаза), и результаты больных, которым был произведен только ЛАСИК (82 глаза). Исследователи отмечают, что через 12 месяцев после операции в группе больных, которым был произведен ЛАСИК и КРК 90,4% глаз имели максимальную некоррегированную остроту зрения 20/20 или лучше по сравнению с 85,4% глаз в группе па-

циентов, которым был произведен только ЛАСИК ($p = 0,042$) [38].

Kanellopoulos A. J. с соавторами. сообщили, что измерения кератометрии роговицы были стабильными для глаз с ЛАСИК и КРК и слегка регрессировали только на глазах ЛАСИК ($p = 0,039$) [39]. Впоследствии Kanellopoulos A. J. также сообщил о статистически значимом снижении регрессии в двухлетнем анализе ЛАСИК-КРК для миопии высокой степени по сравнению с группой, получавшей только ЛАСИК [40]. ЛАСИК и ускоренный КРК при гиперметропии также показали лучшую рефракционную стабильность и меньшую регрессию, чем только ЛАСИК [41]. В другом исследовании было обнаружено значительно меньшее утолщение эпителия в группе ЛАСИК с ускоренным КРК по сравнению с группой только ЛАСИК. Это может объяснить различия в рефракционной стабильности между двумя группами [42]. Показано, что ЛАСИК с ускоренным КРК сопоставимы с ЛАСИК только с точки зрения безопасности, о чем свидетельствует одинаковая потеря скорректированной остроты зрения в обеих группах.

Исследования ЛАСИК и ускоренного КРК сообщают об использовании различных уровней ультрафиолетового излучения, уровней энергии и времени освещения [40, 41]. Уровни энергии варьируются от $1,8 \text{ Дж/см}^2$ до $5,4 \text{ Дж/см}^2$. Предполагается, что настройки энергии могут быть ниже ($1,8 \text{ Дж/см}^2$), чем при обычном КРК при кератоконусе ($5,4 \text{ Дж/см}^2$), поскольку глаза, подвергающиеся ЛАСИК и ускоренному КРК, являются нормальными глазами.

Одной из целей выполнения ЛАСИК с ускоренным КРК является снижение риска эктазии после ЛАСИК. Обзор литературы о глазах, подвергшихся ЛАСИК и ускоренному КРК с последующим наблюдением не менее 2 лет, не выявил сообщений об эктазии, это позволяет предположить, что ЛАСИК с ускоренным КРК может предотвращать эктазию после ЛАСИК [42]. Тем не менее, было показано, что после ЛАСИК эктазия может развиваться до 5–10 лет после операции. Следовательно, этих отчетов недостаточно, чтобы сделать такой вывод, и дальнейшие долгосрочные исследования оправданы.

8. КРК в лечении инфекционных кератитов

Инфекционный кератит – это серьезное, угрожающее зрению состояние, которое может возникнуть в результате бактериальной, вирусной, грибковой или протозойной инфекции. Стандартное лечение инфекционного кератита включает как системную, так и местную антимикробную терапию. Эффективность этого лечения зависит от микробной чувствительности к препарату, а также от тяжести процесса заболевания. В тяжелых случаях, при инфекциях, не отвечающих на антимикробную терапию, требуется проведение лечебной керато-

пластики (послойной или сквозной). КРК был исследован как возможное альтернативное лечение инфекционного кератита. Лечение с применением КРК укрепляет строму роговицы за счет воздействия фотоактивированного рибофлавина на коллагеновые волокна. Это делает роговицу более устойчивой к ферментативной деградации микробами, тем самым уменьшается прогрессирование расплавления роговицы [43]. Кроме того, при КРК рибофлавин входит в возбужденное состояние и вступает в реакцию с кислородом окружающей среды с образованием активных форм кислорода (АФК). АФК повреждают ДНК микробов, цитоплазматические мембраны, что приводит к утечке клеточного содержимого, инактивации ферментов и мембранных транспортных систем, в результате чего микроорганизмы погибают [44].

Iseli H. P. с соавторами впервые сообщили об использовании КРК при инфекционном кератите в 2008 году [45]. Прогрессирование расплавления роговицы было успешно остановлено, при этом экстренная кератопластика не требовалась ни в одном из случаев. Впоследствии в ряде других исследований сообщалось, что КРК эффективен при лечении инфекционного кератита, вызванного различными организмами [46]. Однако, получены данные, что КРК противопоказан при герпетических кератитах [47]. Было показано, что он более эффективен при поверхностных, а не глубоких инфекциях [47] и при бактериальных, а не грибковых инфекциях [47]. Makdoumi K. с соавторами является первым, кто сообщил о лечении бактериального кератита только КРК без применения антибиотиков [48]. Результаты лечения были успешными, все глаза отреагировали на лечение, только 2 глаза потребовали дополнительного назначения антибиотиков и 1 глаз – покрытия роговицы амниотической мембраной. Тем не менее, сравнительные клинические испытания показывают, что КРК с антимикробным лечением имел результаты, аналогичные контрольной группе (только антимикробное лечение) с точки зрения времени заживления и скорректированной остроты зрения [49]. При этом группа с применением КРК имела большую ширину и длину язвы роговицы [49], и был отмечен более высокий риск перфорации при глубоком грибковом кератите [50].

9. Другие направления применения КРК

В нескольких исследованиях сообщается о безопасности и эффективности КРК при его использовании для предотвращения дальнейшего прогрессирования пеллюцидной дегенерации роговицы, которую многие исследователи считают вариантом кератоконуса [51]. Кроме того, Kymionis G. D. выполнил одновременную фоторефракционную кератэктомию и КРК на обоих глазах пациента с пеллюцидной дегенерацией, что привело к значительному улучшению данных топографии рогови-

цы и остроты зрения [52]. КРК также используется для лечения болевого синдрома при буллезной кератопатии. Sharma N. с соавторами сообщили о лечении с применением КРК 50 глаз с буллезной кератопатией, они пришли к выводу, что достигнутое облегчение боли было временным и в 44% случаев были рецидивы булл роговицы. Долгосрочного улучшения остроты зрения также не наблюдалось [53]. Kozobolis V. с соавторами сообщили о КРК, как о дополнительном лечении для пациентов с комбинированной буллезной кератопатией и инфекционным кератитом [54].

На экспериментальной модели на животных Mukherjee A. с соавторами оценили эффект от КРК донорских роговиц перед сквозной кератопластикой и пришли к выводу, что он снижает интраоперационный индуцированный астигматизм и аберрации [55]. Huang T. и соавторы [56] провели рандомизированное контролируемое исследование, чтобы выяснить, снижаются ли миопические рефракционные ошибки при проведении сквозной кератопластики на кератоконусных глазах, при предварительном проведении КРК на донорских роговицах. Через 3 года наблюдения в группе, получавшей КРК, было обнаружено значительное улучшение скорректированной остроты зрения, снижение Kmax и кератометрического астигматизма. Было показано, что ткань роговицы после КРК обладает более жесткими биомеханическими свойствами и более устойчива к деградации коллагенолитическими ферментами. Robert M. C. и соавторы сообщили о КРК при имплантации бостонского кератопротеза, чтобы предотвратить расплавление роговицы у пациента с расплавлением роговицы после кератопротезирования. У пациента сохранялась острота зрения и не было признаков истончения или расплавления роговицы в первый послеоперационный год [57].

10. Осложнения КРК

Осложнения КРК включают роговичный хейз, рубцевание роговицы, инфекционный кератит, стерильные инфильтраты, отсроченное заживление эпителия, неэффективность лечения, чрезмерное уплощение роговицы с гиперметропическим сдвигом и эндотелиальную недостаточность [58].

Передний роговичный хейз встречается довольно часто после КРК и обычно появляется через 1–2 месяца после операции. Обычно он временный и проходит через 6–12 месяцев. Может наблюдаться и постоянное рубцевание стромы, и, как сообщается, заболеваемость достигает 9% [58]. Это осложнение чаще встречается на глазах, которым проводили одновременно ФРК и КРК. Инфекционный кератит после КРК встречается редко. Shetty R. и соавторы сообщили о частоте 0,0017% (4 из 2350 пациентов) во всех 4 случаях был произведен КРК с удалением эпителия [59]. Стерильные инфильтраты

бывают в раннем послеоперационном периоде (от нескольких дней до нескольких недель) и обычно рассасываются при помощи местных стероидных препаратов. Другие редкие осложнения включают расплавление роговицы, связанное с атопическим заболеванием глаз и реактивацией герпетического кератита [58]. Следует избегать КРК у пациентов с предшествующим герпетическим заболеванием глаз, а атопическое заболевание глаз следует стабилизировать до КРК.

Многочисленные исследования показывают, что прогрессирование кератоконуса после КРК может происходить примерно в 8% случаев [7; 9]. Следовательно, перед операцией необходимо консультировать пациентов о возможных побочных эффектах, а также о частоте неудач процедуры. Повреждение эндотелия роговицы может произойти, если не соблюдаются пределы безопасности в отношении толщины роговицы для предотвращения эндотелиальной токсичности. Sharma A. и соавторы при исследовании 350 глаз, получавших стандартный протокол КРК, с соблюдением безопасной толщины роговицы (более 400 мкм после удаления эпителия), сообщили о 1,4% -ной частоте хронической эндотелиальной недостаточности [60]. Это может быть связано с интраоперационной стромальной дегидратацией, приводящей к истончению стромы, отсутствию однородности и проблемам фокусировки ультрафиолетовых устройств. Хотя повреждение лимбальных стволовых клеток после КРК было показано на трупных глазах, долгосрочные исследования не выявили признаков лимбальной дисфункции [7, 8, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КРК является уникальной процедурой с расширенным списком показаний от лечения эктазии роговицы до инфекционного кератита. Хотя стандартный Дрезденский протокол КРК считается золотым стандартом лечения прогрессирующего кератоконуса, более поздние протоколы могут потребовать дальнейших уточнений и долгосрочных исследований. Новые показания и протоколы лечения активно разрабатываются, и мы с нетерпением ждем этого лечения в будущем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):620-7. doi:10.1016/S0002-9394(02)02220-1.
2. O'Brart D. P., Chan E., Samaras K., Patel P., Shah S. P. A randomised, prospective study to investigate the

efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(11):1519-24. doi:10.1136/bjo.2010.196493.

3. Wittig-Silva C., Chan E., Islam F. M., Wu T., Whiting M., Snibson G. R. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: Three-year results. *Ophthalmology.* 2014;121(4):812-21. doi:10.1016/j.ophtha.2013.10.028.

4. Seiler T., Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea.* 2006; 25(9):1057-9. doi:10.1097/01.icc.0000225720.38748.58.

5. Kanellopoulos A. J., Asimellis G. Introduction of quantitative and qualitative cornea optical coherence tomography findings induced by collagen cross-linking for keratoconus: A novel effect measurement benchmark. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:329-35. doi:10.2147/OPTH.S40455.

6. Coskunseven E., Jankov M. R. II, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25(4):371-6. doi:10.3928/1081597X-20090401-02.

7. O'Brart D. P., Kwong T. Q., Patel P., McDonald R. J., O'Brart N. A. Long-term follow-up of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(4):433-7. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302556.

8. Hersh P. S., Greenstein S. A., Fry K. L. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(1):149-60. doi:10.1016/j.jcrs.2010.07.030.

9. Richo O., Mavranas N., Pajic B., Hafezi F. Corneal collagen cross-linking for ectasia after LASIK and photorefractive keratectomy: Longterm results. *Ophthalmology.* 2013;120(7):1354-9. doi:10.1016/j.ophtha.2012.12.027.

10. Chatzis N., Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric [corrected] corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg.* 2012;28(11):753-8. doi:10.3928/1081597X-20121011-01.

11. Arora R., Gupta D., Goyal J. L., Jain P. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg.* 2012;28(11):759-62. doi:10.3928/1081597X-20121011-02.

12. Buzzonetti L., Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *J Refract Surg.* 2012;28(11):763-7. doi:10.3928/1081597X-20121011-03.

13. Magli A., Forte R., Tortori A., Capasso L., Marsico G., Piozzi E. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial crosslinking for pediatric keratoconus. *Cornea.* 2013;32(5):597-601. doi:10.1097/ICO.0b013e31826cf32d.

14. Caporossi A., Mazzotta C., Paradiso A. L., Baiocchi S., Marigliani D., Caporossi T. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(8):1157-63. doi:10.1016/j.jcrs.2013.03.026.
15. Bunsen R. H. Photochemische Untersuchungen Poggendorff's Annalen. 1855; 96: 373-94.
16. Wernli J., Schumacher S., Spoerl E., Mrochen M. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(2):1176-80. doi:10.1167/iovs.12-11409.
17. Kanellopoulos A. J. Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:97-101. doi:10.2147/OPTH.S27170.
18. Gatzoufas Z., Richoz O., Brugnoli E., Hafezi F. Safety profile of high-fluence corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: preliminary results from a prospective cohort study. *J Refract Surg.* 2013;29(12):846-8. doi:10.3928/1081597X-20131023-03.
19. Tomita M., Mita M., Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(6):1013-20. doi:10.1016/j.jcrs.2013.12.012.
20. Kymionis G. D., Tsoulnaras K. I., Grentzelos M. A., Liakopoulos D. A., Tsakalis N. G., Blazaki S. V. Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified-accelerated collagen cross-linking protocol. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(4):671-5. doi:10.1016/j.ajo.2014.07.005.
21. Shetty R., Pahuja N. K., Nuijts R. M. Current protocols of corneal collagen cross-linking: Visual, refractive, and tomographic outcomes. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(2):243-9. doi:10.1016/j.ajo.2015.05.019.
22. Mazzotta C., Traversi C., Paradiso A. L., Latronico M. E., Rechichi M. Pulsed light accelerated crosslinking versus continuous light accelerated crosslinking: One-Year results. *J Ophthalmol.* 2014;014:604731. doi:10.1155/2014/604731.
23. Kanellopoulos A. J., Binder P. S. Collagen Cross-Linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: A temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2007;26(7):891-5. doi:10.1097/ICO.0b013e318074e424.
24. Kanellopoulos A. J. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25(9):S812-8. doi:10.3928/1081597X-20090813-10.
25. Krueger R. R., Kanellopoulos A. J. Stability of simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy and riboflavin/UVA cross-linking for progressive keratoconus: Case reports. *J Refract Surg.* 2010;26(10):S827-32. doi:10.3928/1081597X-20100921-11.
26. Kymionis G. D., Grentzelos M. A., Kounis G. A., Diakonis V. F., Limnopoulos A. N., Panagopoulou S. I. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Ophthalmology.* 2012;119(9):1777-84. doi:10.1016/j.optha.2012.03.038.
27. Chan C. C., Sharma M., Wachler B. S. Effect of inferior-segment Intacs with and without C3-R on keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(1):75-80. doi:10.1016/j.jcrs.2006.09.012.
28. Coskunseven E., Jankov M. R. II, Hafezi F., Atun S., Arslan E., Kymionis G. D. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(12):2084-91. doi:10.1016/j.jcrs.2009.07.008.
29. El Awady H., Shawky M., Ghanem A. A. Evaluation of collagen crosslinking in keratoconus eyes with Kera intracorneal ring implantation. *Eur J Ophthalmol.* 2012; 22(Suppl. 7): S62-8. doi:10.5301/ejo.5000020.
30. Fadlallah A., Dirani A., El Rami H., Cherfane G., Jarade E. Safety and visual outcome of Visian toric ICL implantation after corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.* 2013;29(2):84-9. doi:10.3928/1081597X-20130117-01.
31. Güell J. L., Morral M., Malecaze F., Gris O., Elies D., Manero F. Collagen crosslinking and toric iris-claw phakic intraocular lens for myopic astigmatism in progressive mild to moderate keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(3):475-84. doi:10.1016/j.jcrs.2011.10.031.
32. Kanellopoulos A. J., Dupps W. J., Seven I., Asimellis G. Toric topographically customized transepithelial, pulsed, very high-fluence, higher energy and higher riboflavin concentration collagen cross-linking in keratoconus. *Case Rep Ophthalmol.* 2014;5(2):172-80. doi:10.1159/000363371.
33. Sinha Roy A., Dupps W. J. Jr. Patient-specific computational modeling of keratoconus progression and differential responses to collagen crosslinking. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(12): 9174-87. doi:10.1167/iovs.11-7395.
34. Kanellopoulos A. J. Novel myopic refractive correction with transepithelial very high-fluence collagen cross-linking applied in a customized pattern: early clinical results of a feasibility study. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:697-702. doi:10.2147/OPTH.S59934.
35. Lim W. K., Soh Z. D., Choi H. K. Y., Theng J. T. S. Epithelium-on photorefractive intrastromal cross-linking (PiXL) for reduction of low myopia. *Clin*

Ophthalmol. 2017;11:1205-11. doi:10.2147/OPTH.S137712.

36. Kanellopoulos A. J., Asimellis G. Hyperopic correction: Clinical validation with epithelium-on and epithelium-off protocols, using variable fluence and topographically customized collagen corneal crosslinking. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:2425-33. doi:10.2147/OPTH.S68222.

37. Chen Y. I., Chien K. L., Wang I. J. An interval-censored model for predicting myopic regression after laser in situ keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(8):3516-23. doi:10.1167/iovs.06-1044.

38. Kanellopoulos A. J., Asimellis G., Karabatsas C. Comparison of prophylactic higher fluence corneal cross-linking to control, in myopic LASIK, one year results. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:2373-81. doi:10.2147/OPTH.S68372.

39. Kanellopoulos A. J., Asimellis G. Combined laser in situ keratomileusis and prophylactic high-fluence corneal collagen crosslinking for high myopia: two-year safety and efficacy. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(7):1426-33. doi:10.1016/j.jcrs.2014.10.045.

40. Kanellopoulos A. J., Kahn J. Topography-guided hyperopic LASIK with and without high irradiance collagen cross-linking: initial comparative clinical findings in a contralateral eye study of 34 consecutive patients. *J Refract Surg.* 2012;28(11):837-40. doi:10.3928/1081597X-20121005-05.

41. Kanellopoulos A. J., Asimellis G. Epithelial remodeling after femtosecond laser-assisted high myopic LASIK: comparison of stand-alone with LASIK combined with prophylactic high-fluence cross-linking. *Cornea.* 2014;33(5):463-9. doi:10.1097/ICO.0000000000000087.

42. Tomita M. Combined laser in-situ keratomileusis and accelerated corneal cross-linking: an update. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(4):304-10. doi:10.1097/ICO.0000000000000281.

43. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res.* 2004;29(1):35-40. doi:10.1080/02713680490513182.

44. Arboleda A., Miller D., Cabot F., Taneja M., Aguilar M. C., Alawa K. Assessment of rose bengal versus riboflavin photodynamic therapy for inhibition of fungal keratitis isolates *Am J Ophthalmol.* 2014;158(1):64-70. doi:10.1016/j.ajo.2014.04.007.

45. Iseli H. P., Thiel M. A., Hafezi F., Kampmeier J., Seiler T. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea.* 2008;27(5):590-4. doi:10.1097/ICO.0b013e318169d698.

46. Makdoui K., Mortensen J., Crafoord S. Infectious keratitis treated with corneal crosslinking. *Cornea.* 2010;29(12):1353-8. doi:10.1097/ICO.0b013e3181d2de91.

47. Price M. O., Tenkman L. R., Schrier A., Fairchild K. M., Trokel S. L., Price F. W. Jr. Photoactivated riboflavin treatment of infectious keratitis using collagen cross-linking technology. *J Refract Surg.* 2012;28(10):706-13. doi:10.3928/1081597X-20120921-06.

48. Makdoui K., Mortensen J., Sorkhabi O., Malmvall B. E., Crafoord S. UVA-riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: A pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250(1):95-102. doi:10.1007/s00417-011-1754-1.

49. Said D. G., Elalfy M. S., Gatzoufas Z. Collagen cross-linking with photoactivated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1377-82. doi:10.1016/j.optha.2014.01.011.

50. Uddaraju M., Mascarenhas J., Das M. R., Radhakrishnan N., Keenan J. D., Prajna L. Corneal Cross-linking as an adjuvant therapy in the management of recalcitrant deep stromal fungal keratitis: A randomized trial. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(1):131-4 e5. doi:10.1016/j.ajo.2015.03.024.

51. Spadea L. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg.* 2010;26(5):375-7. doi:10.3928/1081597X-20100114-03.

52. Kymionis G. D., Karavitaki A. E., Kounis G. A., Portaliou D. M., Yoo S. H., Pallikaris I. G. Management of pellucid marginal corneal degeneration with simultaneous customized photorefractive keratectomy and collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(7):1298-301. doi:10.1016/j.jcrs.2009.03.025.

53. Sharma N., Roy S., Maharana P. K. Outcomes of corneal collagen crosslinking in pseudophakic bullous keratopathy. *Cornea.* 2014;33(3):243-6. doi:10.1097/ICO.0000000000000004.

54. Kozobolis V., Labiris G., Gkika M. UV-A collagen cross-linking treatment of bullous keratopathy combined with corneal ulcer. *Cornea.* 2010;29(2):235-8. doi:10.1097/ICO.0b013e3181a81802.

55. Mukherjee A., Hayes S., Aslanides I., Lanchares E., Meek K. M. Donor cross-linking for keratoplasty: a laboratory evaluation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(12):2223-8. doi:10.1007/s00417-015-3160-6.

56. Huang T., Ye R., Ouyang C., Hou C., Hu Y., Wu Q. Use of donors predisposed by corneal collagen cross-linking in penetrating keratoplasty for treating patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2017;184:115-20. doi:10.1016/j.ajo.2017.10.003.

57. Robert M. C., Arafat S. N., Ciolino J. B. Collagen cross-linking of the Boston keratoprosthesis donor carrier to prevent corneal melting in high-risk patients. *Eye Contact Lens.* 2014;40(6):376-81. doi:10.1097/ICL.0000000000000081.

58. Randleman J. K. R. Corneal collagen cross-linking complications and their management *Corneal Collagen Cross Linking*. Thorofare, NJ: SLACK; 2013: 89-96.
59. Shetty R., Kaweri L., Nuijts R. M., Nagaraja H., Arora V., Kumar R. S. Profile of microbial keratitis after corneal collagen cross-linking. *BioMed Res Int*. 2014;340509. doi:10.1155/2014/340509.
60. Sharma A., Nottage J. M., Mirchia K., Sharma R., Mohan K., Nirankari V. S. Persistent corneal edema after collagen cross-linking for keratoconus *Am J Ophthalmol*. 2012;154(6):922-6. doi:10.1016/j.ajo.2012.06.005