

ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА ПРИ ЭКТАТИЧЕСКИХ ФОРМАХ ДИСТРОФИЙ РОГОВИЦЫ

© О.А. Фролов^{1, 2}, С.Ю. Астахов², С.А. Новиков²

¹ СПбГБУЗ «Городской диагностический центр № 7», Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Фролов О.А., Астахов С.Ю., Новиков С.А. Отдалённые результаты кросслинкинга роговичного коллагена при эктатических формах дистрофий роговицы // Офтальмологические ведомости. — 2019. — Т. 12. — № 4. — С. 29–34. <https://doi.org/10.17816/OV18510>

Поступила: 15.10.2019

Одобрена: 11.11.2019

Принята: 18.12.2019

✧ Кросслинкинг роговичного коллагена (КРК) является одним из самых эффективных методов профилактики и лечения прогрессирующих эктазий роговицы. В литературе встречаются единичные данные отдалённых результатов, посвящённые только одной наиболее часто встречающейся форме эктазии — кератоконусу. В публикациях не встречаются отдалённые результаты эффективности применения КРК при других формах эктазий роговицы, которые сегодня встречаются всё чаще. Это и вторичные эктазии, распространившиеся после рефракционных операций. Увеличилось также количество случаев диагностики пеллюцидной маргинальной дегенерации. В литературных источниках нами не найдено данных сравнительного анализа отдалённых результатов эффективности применения этого метода для лечения различных форм эктазий роговицы. **Цель работы** — оценить эффективность КРК на основе анализа отдалённых результатов применения метода для лечения различных форм эктазий роговицы. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты применения КРК у пациентов с разными формами эктазий роговицы через 6 лет после операции. Нозологическая структура исследования включала пациентов с кератоконусом, пеллюцидной маргинальной дегенерацией, вторичными эктазиями. В группу пациентов с кератоконусом включено 30 человек (30 глаз), с пеллюцидной маргинальной дегенерацией — 30 человек (30 глаз), с вторичными эктазиями — 30 человек (30 глаз). Кросслинкинг роговичного коллагена проводил один специалист, в первый или второй год наблюдения. Затем проводили мониторинг изменений состояния роговицы и зрительных функций в течение 6 лет. Для оценки эффективности использовали результаты обследования до операции и промежуточные данные. **Результаты.** Во всех группах выявлено повышение максимально скорректированной остроты зрения, уменьшение индекса асимметрии поверхности роговицы и её преломляющей силы в центре эктазии. Однако лучшие результаты применения КРК получены в группах пациентов с кератоконусом и вторичной эктазией роговицы.

✧ **Ключевые слова:** коллагеновый кросслинкинг; рибофлавин; ультрафиолетовое излучение.

LONG-TERM RESULTS OF CORNEAL COLLAGEN CROSSLINKING WITH ECTATIC FORMS OF CORNEAL DYSTROPHY

© О.А. Frolov^{1, 2}, S.Yu. Astakhov², S.A. Novikov²

¹ Diagnostic Center No. 7 (Eye) for Adults and Children, Saint Petersburg, Russia;

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Frolov OA, Astakhov SYu, Novikov SA. Long-term results of corneal collagen crosslinking with ectatic forms of corneal dystrophy. *Ophthalmology Journal*. 2019;12(4):29-34. <https://doi.org/10.17816/OV18510>

Received: 15.10.2019

Revised: 11.11.2019

Accepted: 18.12.2019

✧ Corneal collagen crosslinking is one of the most effective methods of prophylactics and treatment of progressive corneal ectasias. In the literature, there are occasional data related to remote results concerning only the most common form of ectasias — keratoconus. In published studies, no remote results are met concerning the efficacy of corneal collagen crosslinking in other forms of corneal ectasias, which are now on the rise, including secondary ectasias that became more frequent with refractive surgery. The number of diagnosed cases of pellucid marginal degeneration increased as well. The literature shows no data on com-

parative analysis of remote results concerning the efficacy of this method in treatment of various forms of corneal ectasias. **The aim** of the investigation was to evaluate the efficacy of corneal collagen crosslinking based on the analysis of long-term results of this treatment method for various forms of corneal ectasias. **Materials and methods.** The results of corneal collagen crosslinking in patients with various forms of corneal ectasia 6 years after surgery were analyzed. The nosological structure of the study included patients with keratoconus, pellucid marginal degeneration, and secondary ectasia. The group of patients with keratoconus included 30 patients (30 eyes), that with pellucid marginal degeneration — 30 patients (30 eyes), and that with secondary ectasia — 30 patients (30 eyes). Corneal collagen crosslinking was performed by the same specialist, during the first or the second year of follow-up. Then changes in the state of the cornea and visual functions were monitored for 6 years. To assess the efficacy, preoperative examination results and interim data were used. **Results.** In all groups, there was an increase in the best corrected visual acuity, a decrease in the index of asymmetry of the corneal surface and its refractive power in the center of ectasia. However, best corneal collagen crosslinking results were obtained in groups of patients with keratoconus and secondary corneal ectasia.

✧ **Keywords:** collagen crosslinking; riboflavin; ultraviolet radiation.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время весьма важным является внедрение в клиническую практику эффективных, малоинвазивных методов лечения любых форм патологии роговицы, включая эктатические формы дистрофий [3]. Кроме того, необходимость изучения проблемы лечения эктатических заболеваний роговицы обусловлена рядом причин. Во-первых, за последние годы наметилась устойчивая тенденция увеличения частоты встречаемости заболеваний роговицы, сопровождающихся трансформацией и деструкцией коллагена вследствие увеличения количества заболеваний роговицы, учащением тяжёлых последствий травм глаза. Во-вторых, ростом количества рефракционных операций, а также улучшением диагностических возможностей, благодаря широкому внедрению современных компьютеризированных методик исследования роговицы [4].

В структуре патологии роговицы кератэктазии являются одной из основных причин слабо зрения и слепоты. Эктазии роговицы характеризуются прогрессирующим течением, которое сопровождается истончением и протрузией роговицы. Среди всех кератэктазий (кератоконус, кератоглобус, пеллюцидная маргинальная дегенерация, кератоторус, ятрогенная кератэктазия) самой часто встречающейся патологией является кератоконус [2]. Эктатический процесс чаще билатеральный и, поскольку наблюдается у лиц молодого трудоспособного возраста, является проблемой с особым медико-социальным значением и нередко приводит к инвалидизации по зрению [6].

Исследования по эпидемиологии кератоконуса показали, что заболеваемость составляет 1,3–22,3 случая на 100 000, а распространён-

ность — 0,4–86 случаев на 100 000 человек [12]. Частота вторичных эктазий роговицы после рефракционных операций (LASIK, Laser Assisted in Situ Keratomileusis — лазерный кератомилёз) составляет 0,04–0,6 % [9]. Менее распространённым, чем кератоконус, является пеллюцидная маргинальная дегенерация, которая поражает нижнюю периферию роговицы. Заболевание относится к спорадическим (единичным). Полоса истончения затрагивает роговицу между 4 и 8 часами на расстоянии 1 мм от лимба. В этом случае на топограмме роговицы определяется типичный «рисунок бабочки» или «клешни краба» с заметным уплощением вертикальной оси [10, 15].

Разработанный и внедрённый в практику T. Seiler et al. в конце 1990-х гг. кросслинкинг роговичного коллагена (КРК) с применением рибофлавина, в качестве фотосенсибилизатора и инициатора фотохимической модификации монохроматического ультрафиолетового излучения, получил признание как единственный метод лечения, способствующий замедлению прогрессирования кератоконуса вследствие улучшения биомеханических свойств роговицы [2, 20]. При использовании данного метода исследователи отметили несколько положительных эффектов: биомеханический, биохимический, антигидратационный, антимикробный, повышение термостойкости и устойчивости ткани роговицы к коллагеназе [1, 2, 13, 16, 17]. Показания к КРК сегодня значительно расширились [5].

ВВЕДЕНИЕ

Эктатические формы дистрофий роговицы являются одной из основных причин для проведения кератопластики. Использование очков и контактных линз не оказывает влияния на течение за-

болевания. Трансплантация роговицы является основным способом лечения тяжелых форм эктазий и не исключает рисков осложнений [6–8, 11, 18]. КРК сегодня является единственным патогенетически обоснованным методом, позволяющим остановить прогрессию эктазий роговицы на ранних стадиях заболевания [15, 19, 20, 21]. В основе развития и прогрессирования эктатических форм дистрофий роговицы лежит изменение биохимических и биофизических свойств коллагенового каркаса роговицы. КРК является частным примером фотодинамической терапии. В последние 15 лет метод был изучен многими учеными. Механизм действия КРК основан на фотохимическом воздействии рибофлавина и ультрафиолетового (УФ) излучения длиной волны 365 нм на роговицу [20]. В процессе КРК молекулы светочувствительного рибофлавина, поглощая энергию УФ-излучения, достигают возбужденного состояния и производят активные формы кислорода, которые, в свою очередь, индуцируют фотохимические взаимодействия в тканях роговицы. В результате «сшивания» коллагена и компонентов основного вещества стромы происходит повышение прочностно-механических свойств роговицы [2]. Аналогичный эффект кросслинкинга используется в химии полимеров для увеличения упругости и прочности материалов [12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено в СПбГБУЗ «Городской диагностический центр № 7». В него вошли 90 пациентов (90 глаз) от 13 до 50 лет (средний возраст $26,53 \pm 7,69$ года). Предварительно от каждого пациента было получено письменное информированное согласие на обработку личных данных. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от эктатического процесса: группа пациентов с диагнозом кератоконуса, группа пациентов с диагнозом пеллюцидной маргинальной дегенерации (ПМД) роговицы и группа пациентов с диагнозом вторичной эктазии. В группу с кератоконусом отобрано 30 человек (30 глаз), в группу со вторичной эктазией — 30 человек (30 глаз). В третьей группе у пациентов с ПМД анализировали результаты лечения 30 пациентов (30 глаз). В исследование не включались пациенты с толщиной роговицы менее 400 мкм, с кератоконусом третьей и четвертой стадий, с герпетическим кератитом в анамнезе, с параллельными инфекционными или аутоиммунными заболеваниями, а также с изменённым гормональным фоном.

Кросслинкинг роговичного коллагена проводили в первый или второй год наблюдения, затем осуществляли мониторинг состояния роговицы и остроты зрения на протяжении 6 лет. Всем пациентам выполнено комплексное обследование, включавшее биомикроскопию, офтальмоскопию, офтальмометрию, рефрактометрию, визометрию, тонометрию, периметрию и ультразвуковую пахиметрию. Особое внимание уделяли выполнению кератотопографии на кератотопографе TOMEY TMS-4. Процедуру КРК выполняли с помощью прибора UV-X версии 1000 компании IROC Innocross (Швейцария) с длиной волны УФ-луча 365 нм и мощностью излучения на поверхности роговицы 3 мВт/см² с использованием 0,1 % раствора рибофлавина на основе 20 % раствора декстрана (препарат Декстралинк, г. Уфа) по стандартной методике (Дрезденский протокол). До наступления реэпителизации всем пациентам назначались силикон-гидрогелевые мягкие контактные линзы. Для анализа использовали данные первого приёма и последующих ежегодных осмотров в течение 6 лет. Оценивали максимально скорректированную остроту зрения, индекс асимметрии поверхности роговицы (SAI, Surface Asymetry Index) и преломляющую силу роговицы в центре эктазии роговицы.

Для оценки динамики изменений за 6 лет с момента оперативного вмешательства использовали критерий Вилкоксона (V-статистика). Для комплексного описания динамики изучаемых переменных с учётом патологии, пола и возраста больных использовалась бета-регрессия со смешанными эффектами [14]. Выбор бета-регрессии обусловлен тем, что нет необходимости в изначально сильном допущении о нормальном распределении остатков. Бета-регрессия предназначена для моделирования данных, распределённых в интервале (0; 1). Характеристика случайного эффекта и дополнительного параметра включала в себя соответствующее значение с 95 % доверительным интервалом. В случае множественного тестирования гипотез использовалась поправка Беньямини–Хохберга для коррекции *p*-значений. Результат считался статистически значимым при $p < 0,05$. Все расчёты производились на языке программирования R v3.6.1. Описание данных производилось при помощи медианы и квартилей $Me [Q_1; Q_3]$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании полученных данных можно говорить о повышении максимально скорректированной

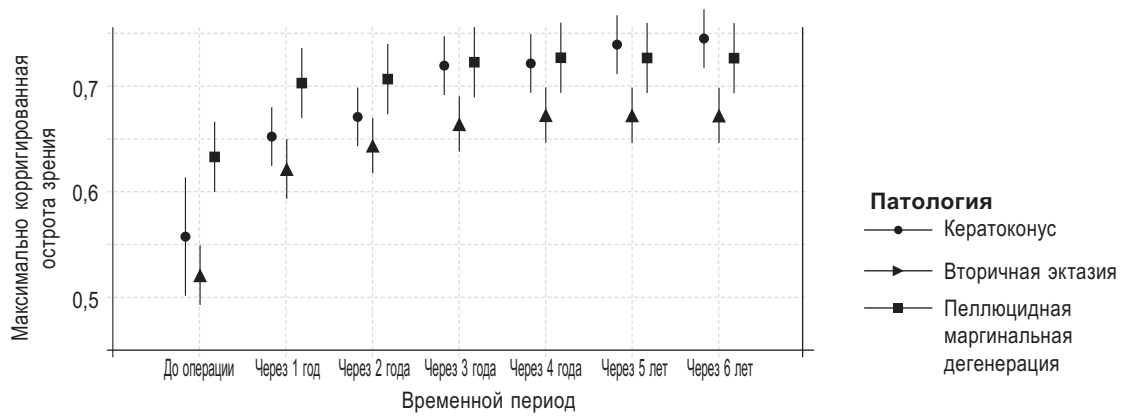


Рис. 1. Динамика максимально корригированной остроты зрения. Вертикальные линии — 95 % доверительный интервал среднего

Fig. 1. The dynamics of the most corrected visual acuity

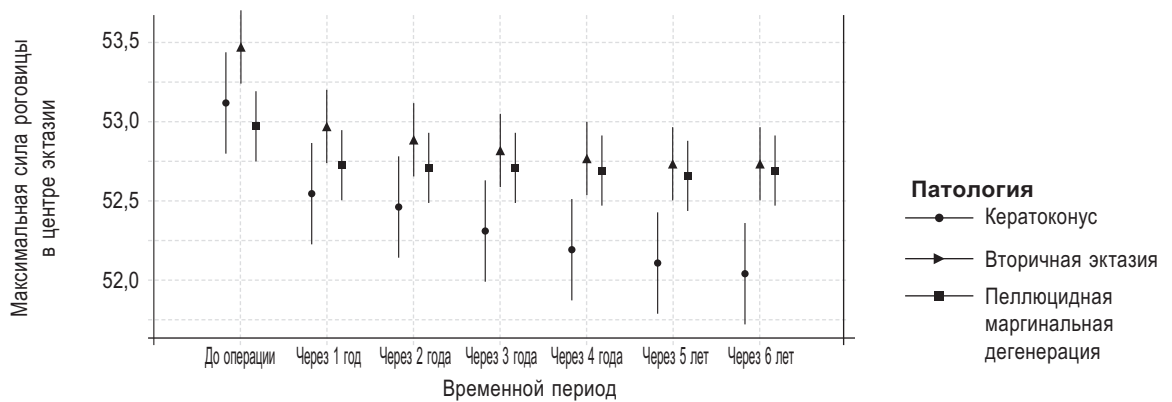


Рис. 2. Динамика преломляющей силы роговицы в центре эктазии. Вертикальные линии — 95 % доверительный интервал среднего

Fig. 2. The dynamics of the refractive power of the cornea in the center of ectasia

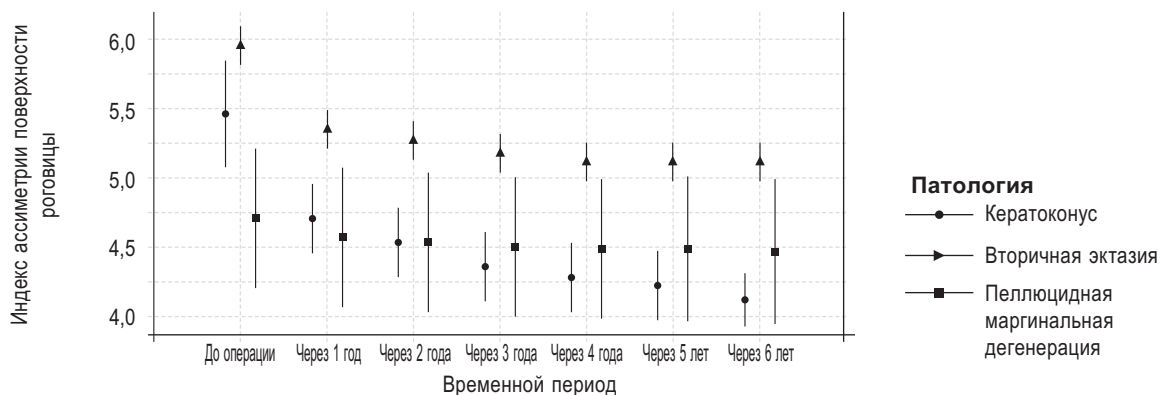


Рис. 3. Динамика топографического индекса асимметрии поверхности роговицы. Вертикальные линии — 95 % доверительный интервал среднего

Fig. 3. The dynamics of the topographic index of the asymmetry of the cornea

остроты зрения, уменьшении преломляющей силы роговицы в центре эктазии, уменьшении индекса SAI во всех группах пациентов. Но наиболее значимые результаты получены в группе пациентов с кератоконусом (рис. 1–3).

В работе F. Raiskup-Wolf et al. [14] при анализе результатов КРК у пациентов с кератоконусом получены схожие данные.

В группе пациентов с кератоконусом максимально корригированная острота зрения (МКОЗ)

до операции равнялась 0,55 [0,42; 0,70], через 6 лет после КРК — 0,75 [0,70; 0,80], $V = 0,0$, $p < 0,001$. В группе пациентов со вторичными эктазиями МКОЗ до операции равнялась 0,50 [0,40; 0,60], через 6 лет после КРК — 0,70 [0,60; 0,70], $V = 0,0$, $p < 0,001$. В группе пациентов с ПМД до операции МКОЗ равнялась 0,60 [0,52; 0,70], через 6 лет после КРК 0,70 [0,60; 0,80], $V = 0,0$, $p < 0,001$.

В группе пациентов с кератоконусом до КРК преломляющая сила роговицы составляла 53,06 [52,52; 53,72], через 6 лет после КРК — 52,06 [51,44; 52,67], $V = 465,0$, $p < 0,001$. У пациентов со вторичными эктазиями преломляющая сила до КРК составляла 53,20 [53,08; 54,01], через 6 лет после КРК — 52,80 [52,16; 52,98], $V = 465,0$, $p < 0,001$. У пациентов с ПМД до КРК преломляющая сила составляла 53,13 [52,53; 53,30], через 6 лет после КРК составляла 52,81 [52,14; 53,05], $V = 438,0$, $p < 0,001$.

Индекс SAI до КРК в группе пациентов с кератоконусом равнялся 5,89 [4,19; 6,01], через 6 лет после КРК 4,13 [3,69; 4,77], $V = 465,0$, $p < 0,001$. Индекс SAI в группе пациентов с вторичными эктазиями до КРК равнялся 5,94 [5,89; 6,09], через 6 лет после КРК 5,11 [4,89; 5,29], $V = 465,0$, $p = 0,008$. Индекс SAI у пациентов с ПМД до КРК составлял 5,38 [3,97; 5,82], через 6 лет после КРК 5,12 [3,80; 5,73], $V = 465,0$, $p < 0,001$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ отдаленных результатов эффективности применения КРК позволил установить положительный результат во всех группах, выражающийся как в приостановке прогрессирования, так и, нередко, в полной стабилизации патологического процесса и повышении зрительных функций. В некоторых случаях наблюдается значительное уплощение зоны эктазии и повышение максимально корригируемой остроты зрения. Однако в случаях с ПМД значительного уплощения эктазии и повышения МКОЗ достигнуто не было. Полученные результаты позволяют разработать критерии динамического наблюдения и этапы лечебных мероприятий.

ВЫВОД

Кросслинкинг роговичного коллагена представляет собой эффективный метод в лечении эктатических форм дистрофий роговицы, дополнительным положительным эффектом которого является повышение зрительных функций и улучшение качества жизни молодых трудоспособных пациентов.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов: С.Ю. Астахов, С.А. Новиков — концепция и дизайн исследования; О.А. Фролов — сбор, обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение). — М.: Офтальмология, 2011. — 168 с. [Bikbov MM, Bikbova GM. Ektazii rogovitsy (patogenez, patomorfologiya, klinika, diagnostika, lecheniye). Moscow: Oftal'mologiya; 2011. 168 p. (In Russ.)]
2. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы // Вестник РАМН. — 2016. — Т. 71. — № 3. — С. 224–232. [Bikbov MM, Khalimov AR, Usubov EL. Ultraviolet corneal crosslinking. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3):224-232. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn562>.
3. Новиков С.А., Кольцов А.А., Данилов П.А., Федотова К. К вопросу о стандартизации и оптимизации офтальмологического обследования пациентов // Современная оптометрия. — 2016. — № 10. — С. 30–49. [Novikov SA, Koltsov AA, Danilov PA, Fedotova K. About standardization and optimization of vision examination procedure. *Actual Optometry*. 2016;(10):30-49. (In Russ.)]
4. Слонимский А.Ю. Тактика ведения больных при остром кератоконусе // РМЖ. Клиническая офтальмология. — 2004. — Т. 5. — № 2. — С. 75–77. [Slonimskiy AYU. Taktika vedeniya bol'nykh pri ostrom keratokonuse. *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2004;5(2):75-77. (In Russ.)]
5. Нероев В.В., Петухова А.Б., Гундорова Р.А., Оганесян О.Г. Сферы клинического применения кросслинкинга роговичного коллагена // Практическая медицина. — 2012. — № 4–1. — С. 72–74. [Neroev VV, Petukhova AB, Gundorova RA, Oganesyana OG. Sphere of clinical application of corneal collagen cross-linking. *Practical Medicine*. 2012;(4-1):72-74. (In Russ.)]
6. Gordon MO, Steger-May K, Szczotka-Flynn L, et al. Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(6):923-930. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.07.026>.
7. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(5):796-801. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2007.12.039>.
8. Edwards M, Clover GM, Brookes N, et al. Indications for corneal transplantation in New Zealand: 1991-1999. *Cornea*. 2002;21(2):152-155. <https://doi.org/10.1097/00003226-200203000-00004>.
9. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, et al. Management of post laser in situ keratomileusis ectasia with simultaneous topography guided photorefractive keratectomy and collagen cross-

- linking. *Open Ophthalmol J.* 2011;5:11-13. <https://doi.org/10.2174/1874364101105010011>.
10. Panos GD, Hafezi F, Gatzoufas Z. Pellucid marginal degeneration and keratoconus; differential diagnosis by corneal topography. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(6):968. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2013.04.020>.
 11. Millodot M, Shneor E, Albou S, et al. Prevalence and associated factors of keratoconus in Jerusalem: a cross-sectional study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2011;18(2):91-97. <https://doi.org/10.3109/09286586.2011.560747>.
 12. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Survey of Ophthalmology.* 1998;42(4):297-319. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(97\)00119-7](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(97)00119-7).
 13. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA – induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25(9): S824-828. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20090813-12>.
 14. Rizopoulos D. Joint models for longitudinal and time-to-event data: with applications in R (Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series, Book 6). Chapman and Hall/CRC; 2012. 275 p.
 15. Spadea L. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg.* 2010;26:375-377. <https://doi.org/10.3928/1081597x-20100114-03>.
 16. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res.* 2004;29(1):35-40. <https://doi.org/10.1080/02713680490513182>.
 17. Spoerl E, Wollensak G, Dittert DD, Seiler T. Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea. *Ophthalmologica.* 2004;218(2):136-140. <https://doi.org/10.1159/000076150>.
 18. Owens H, Gamble GD, Bjornholdt MC, et al. Topographic indications of emerging keratoconus in teenage New Zealanders. *Cornea.* 2007;26(3):312-318. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31802f8d87>.
 19. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(4):356-360. <https://doi.org/10.1097/01.icu.0000233954.86723.25>.
 20. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):620-627. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)02220-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)02220-1).
 21. Ziaei M, Barsam A, Shemie N, et al; ASCRS Cornea Clinical Committee. Reshaping procedures for the surgical management of corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(4):842-872. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2015.03.010>.

Сведения об авторах

Олег Алексеевич Фролов — аспирант кафедры офтальмологии с клиникой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; заведующий отделением сложной оптической коррекции, СПбГБУЗ «Городской диагностический центр № 7», Санкт-Петербург. E-mail: oleg524@mail.ru.

Сергей Юрьевич Астахов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Сергей Александрович Новиков — д-р мед. наук, профессор, кафедра офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: serg2705@yandex.ru.

Information about the authors

Oleg A. Frolov — Post-Graduate Student, Department of Ophthalmology with the Clinic, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Head of the Department of Complex Optical Correction, Diagnostic Center No. 7 (Eye) for Adults and Children, Saint Petersburg, Russia E-mail: oleg524@mail.ru.

Sergey Yu. Astakhov — MD, PhD, DMedSc, Professor, Head of Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Sergey A. Novikov — MD, PhD, DMedSc, Professor, Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: serg2705@yandex.ru.