

КОЛЛАГЕНОВЫЙ КРОССЛИНКИНГ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ РОГОВИЦЫ

© М. А. Жабрунова¹, О. А. Захарова², С. А. Новиков¹, Н. Ю. Белдовская¹, Е. С. Онищенко¹

¹ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

² Алкон Фармацевтика, Москва

✧ В обзорной статье метода коллагенового кросслинкинга рассматривается как один из перспективных методов лечения патологии роговицы. Излагаются современные представления о механизме действия кросслинкинга и показаниях к нему. Представлены результаты применения метода при различных нозологических формах офтальмологической патологии, как по литературным данным, так и по результатам собственных исследований. Обозначены основные направления дальнейшего совершенствования этого метода.

✧ **Ключевые слова:** кросслинкинг; роговица; дистрофия; рибофлавин; фотосенсибилизаторы; фотодинамическая терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания роговицы в структуре глазной патологии составляют около 35 % и являются серьезной медико-социальной проблемой, так как в основном поражают трудоспособное население, приводят к значительному снижению остроты зрения вплоть до полной утраты зрительных функций, к затруднению социальной адаптации и резкому снижению качества жизни пациентов [4]. Поэтому поиск и исследование новых путей в лечении патологии роговицы могут быть отнесены к одному из актуальных направлений в офтальмологии.

Разработанный уже около 15 лет назад метод коллагенового кросслинкинга активно начинает применяться только сейчас, так как лишь относительно недавно был официально разрешен к применению в РФ и некоторых других странах.

Однако за эти годы было накоплено достаточно как экспериментальных, так и клинических данных в подтверждение эффективности кросслинкинга при различных нозологических формах, не нашедших отражения в официальных показаниях.

КРОССЛИНКИНГ КАК ЧАСТНЫЙ СЛУЧАЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Метод коллагенового кросслинкинга (UV-X-linking, C3-R, crosslinking method, UVA method, CCL method) был разработан для биомеханической стабилизации роговицы и основан на эффекте полимеризации стромальных волокон за счёт фотодинамических реакций в результате взаимодействия фоточувствительной субстанции (раствор рибофлавина) и ультрафиолетового излучения.

Термин фотодинамическая реакция был введен Н. von Tappeiner в 1904 г. для описания специфического фотохимического взаимодействия, которое приводит к гибели биологических систем в присутствии света, красителя, поглощающего световое излучение, и кислорода [43]. Дальнейшее развитие научной мысли привело к рождению нового направления в медицине — фотодинамической терапии (ФДТ). Наиболее широкое распространение этот метод получил в онкологии; с начала 80-х гг. ФДТ стали применять в лечении опухолей головного мозга и шеи [35]. J. McCaughan et al. впервые использовали фотодинамический эффект для разрушения хориоидальной меланомы [24, 36].

Сегодня возможности применения ФДТ не ограничиваются злокачественными новообразованиями, рядом авторов описаны хорошие клинические результаты при использовании ФДТ для лечения гнойных ран, трофических язв, а также воспалительных заболеваний в ЛОР-практике и гинекологии [34, 38]. В основе методики коллагенового кросслинкинга также лежит фотодинамическая реакция с высвобождением синглетного кислорода, который и обеспечивает образование новых ковалентных связей.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Первые разработки коллагенового кросслинкинга роговицы принадлежат группе исследователей Дрезденского Технического Университета в 1990 году. Метод разрабатывался для стабилизации течения кератоконуса с целью максимальной отсрочки сквозной кератопластики.

В результате многолетних исследований, среди которых значительную роль сыграли работы группы ученых Института рефракционной и глазной хи-

рургии Цюрихского университета (Швейцария) под руководством Т. Seiler, была разработана наиболее эффективная и безопасная техника кросслинкинга (поперечного «сшивания») роговичного коллагена, основанная на эффекте фотополимеризации стромальных волокон под воздействием фотосенсибилизатора и подпорогового воздействия длинноволнового ультрафиолетового излучения [48]. В результате этих фотохимического и фотофизического процессов происходит высвобождение свободных радикалов кислорода, индуцирующих образование интра- и интерфбриллярных ковалентных связей между молекулами коллагена. Благодаря образованию «поперечных швов» строма роговицы уплотняется, обеспечивая тем самым большую её биомеханическую прочность. Кроме того, изменение третичной структуры коллагеновых фибрилл приводит к блоку специфических участков, взаимодействующих с протеолитическими ферментами слезы и воспалительных клеток, обеспечивая тем самым устойчивость ткани к коллагеназной биодеградации [5].

Влияние кросслинкинга на морфофункциональные изменения клеточного состава и коллагенового каркаса разностороннее. В литературе есть работы, изучающие процессы эпителизации после кросслинкинга роговицы, а также динамику изменений качественного и количественного состава клеток роговицы [46]. Установлено, что в зоне УФ-облучения по причине цитотоксического действия и апоптоза роговица лишается своего клеточного состава по всей толщине, вплоть до эндотелия (в зоне облучения), репопуляция клеток происходит в течение 4–6 недель после кросслинкинга. Исследователями из Китая было наглядно показано, что под влиянием кросслинкинга происходит увеличение диаметра коллагеновых фибрилл [41] (рис. 1).

Во всех проведённых исследованиях эффект кросслинкинга оказался максимальным в передних отделах стромы толщиной не более 300 мкм. Это связано с высокой степенью абсорбции излучения в присутствии рибофлавина и поглощением до 95 % излучения на уровне передних и средних слоев стромы, что

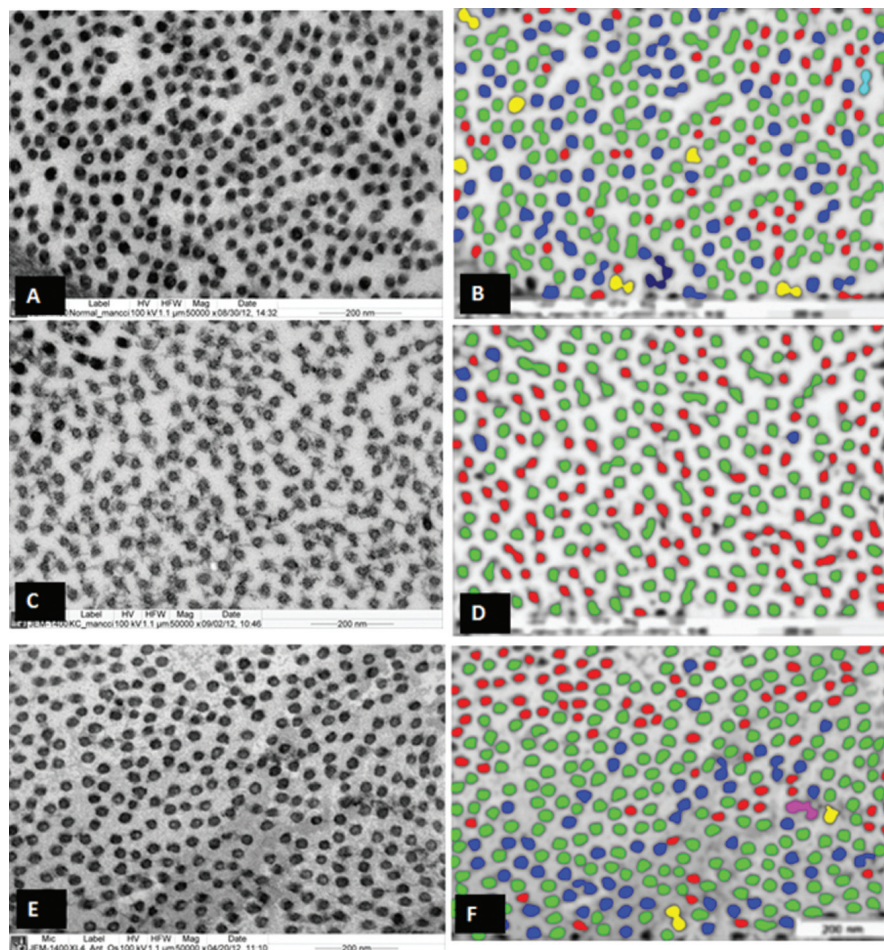


Рис. 1. Коллагеновые фибриллы роговицы в норме: электронная микрофотография (А), цифровое изображение (В). Коллагеновые фибриллы роговицы при кератоконусе: электронная микрофотография (С), цифровое изображение (D). Коллагеновые фибриллы роговицы после кросслинкинга: электронная микрофотография (Е), цифровое изображение (F). Для наглядности использовано цветовое кодирование размеров коллагеновых фибрилл: красный = 10–15 нм, зеленый = 15–20 нм, синий = 20–25 нм, желтый = 24–30 нм, красный = 35–40 нм, коричневый = 40–45 нм. (10 Saeed Akhtar, Turki Almubrad, Iacopo Paladini. Keratoconus corneal architecture after riboflavin/ultraviolet A cross-linking: Ultrastructural studies // Molecular Vision 2013; 19: 1526–1537)

обуславливает минимальную степень воздействия ультрафиолетового излучения на эндотелий роговицы, хрусталик и другие структуры глаза [13] (рис. 2).

Вместе с тем доказано, что после кросслинкинга роговицы лимбальные и конъюнктивальные клетки, находящиеся вне зоны облучения, не претерпевают никаких изменений [47]. Рибофлавин и продукты его распада изучались в течение долгого времени и доказали высокую безопасность применения [32].

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА: НОВЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Сегодня данная методика успешно применяется для приостановки прогрессирования кератоконуса I—II стадии, ятрогенной кератоктазии после LASIK, пеллюцидной маргинальной дистрофии, кератомалиции различного генеза, а также в лечении буллезной кератопатии с болевым синдромом [16].

Однако, благодаря малой инвазивности данного метода, простоте выполнения и экономичности, актуальным становится вопрос о расширении показаний к кросслинкингу. Поэтому в настоящее время во всем мире активно ведутся исследования по изучению биохимического, биомеханического и других биотехнологических возможностей кросслинкинга.

Методику применяют при язвенных поражениях роговицы, в том числе инфекционного характера [28]. Последнее обстоятельство связано с результатами проведенного S. Martins обширного исследования *in vitro*, продемонстрировавшего антимикробное действие рибофлавина с УФ-излучением в отношении *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.* [33]. Открытие антимикробного действия кросслинкинга послужило причиной для ряда исследований по применению его в лечении инфекционных, негрибковых кератитов [18]. Однако из-за ограничения проникновения УФ-излучения кросслинкинг не подходит для лечения инфекции глубоких слоев роговицы.

В НИИ глазных болезней имени Гельмгольца была проведена серия лабораторных экспериментов по применению кросслинкинга в качестве метода лечения проникающих и непроникающих ранений роговицы. В результате были получены морфологические данные, свидетельствующие о положительном влиянии кросслинкинга на течение раневого процесса: наблюдались активация кератогенеза в зоне повреждения стромы и преобразование молодыми кератоцитами фиброцеллюлярной ткани в полноценную строму с оптическими свойствами [10].

Чрезвычайно важное значение имеют положительные клинические результаты использования

кросслинкинга при эндотелиально-эпителиальной дистрофии (ЭЭД) роговицы, поскольку данное заболевание с трудом поддается терапии [18]. Множество предложенных ранее альтернативных методов лечения не нашли широкого применения, поэтому до сих пор методом выбора на стадии буллезной кератопатии является сквозная кератопластика, но даже она не гарантирует полноценную реабилитацию вследствие различных послеоперационных осложнений [29]. Однако на сегодняшний день растет количество работ, подтверждающих высокую эффективность методики кросслинкинга при ЭЭД роговицы легкой степени и целесообразность его проведения на более поздних стадиях в качестве подготовки к последующей кератопластике [1, 2, 17]. Нами также было проведено подобное исследование с участием 27 пациентов (27 глаз), у 22 из них диагностирована ЭЭД II стадии, у 5 — ЭЭД III стадии (по классификации В.В. Волкова, М.М. Дронова 1978 г.). Всем больным была проведена процедура кросслинкинга по стандартной методике. В результате у пациентов с ЭЭД II стадии отмечалось купирование болевого синдрома, снижение роговичного отека и увеличение остроты зрения в течение всего периода наблюдения (1 год), а при ЭЭД III стадии положительная динамика прослеживалась лишь в первые 3 месяца после операции, далее наблюдался регресс отека роговицы и, как следствие, снижение остроты зрения (рис. 3).

Большой практический интерес представляют асептические язвы роговицы (по классификации Д. Вендера и Д. Голта, 2005 г.) ввиду сложности и низкой эффективности их лечения. Первые попытки изучить влияние кросслинкинга на заживление язв, резистентных к консервативной терапии, уже были предприняты, причем авторы описывают сокращение площади и глубины дефекта роговицы уже на 7 сутки, а к 6 месяцу — полную эпителизацию [12]. Удачный опыт применения кросслинкинга в подобных случаях был и у нас. Пациентке М. с трофической язвой роговицы, не заживающей в течение полугода, был выполнен коллагеновый кросслинкинг, благодаря чему удалось добиться уменьшения площади дефекта, глубины язвы и сглаженности её краев (рис. 4, 5).

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В последние годы кросслинкинг стали активно комбинировать с другими видами хирургических вмешательств. В частности у пациентов с кератоконусом имплантация интрастромальных роговичных сегментов (ИРС), по результатам многих исследований, оказалась более эффективной в комбинации с кросслинкингом, нежели в виде монолечения [8, 21, 25, 27].

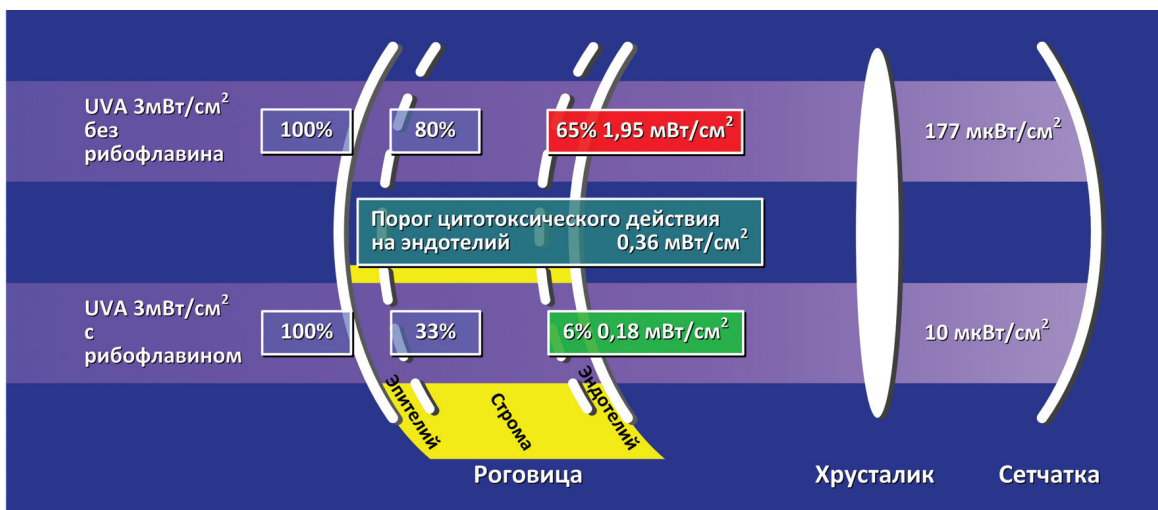


Рис. 2. Степень воздействия УФ-излучения на эндотелий роговицы, хрусталик и сетчатку в присутствии рибофлавина и без него

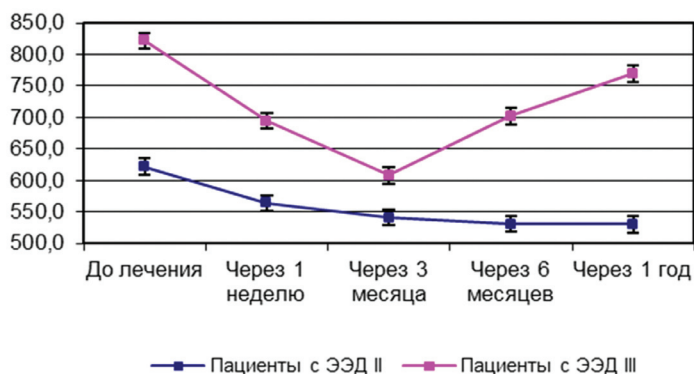


Рис. 3. Динамика показателей пахиметрии (мкм) у пациентов двух групп в течение 12 месяцев после кросслинкинга

Такое сочетание позволяет воздействовать на роговицу как на механическом уровне, изменяя её конфигурацию при помощи ИРС, так и на биохимическом, создавая дополнительные межмолекулярные связи благодаря процедуре кросслинкинга. Теперь, когда, целесообразность данной комбинации не вызывает сомнений, возникает вопрос последовательности применения этих методик, а также определения сроков между вмешательствами.

Хорошие результаты были получены при комбинации кросслинкинга с имплантацией интрастромальных роговичных колец «MyoRing». Дополняя друг друга, эти методики позволяют одновременно приостановить прогрессирование кератоконуса и откорректировать сопутствующую аметропию. В отличие от методики имплантации интрастромальных сегментов, «MyoRing» позволяет хирургу иметь 3 степени свободы (может

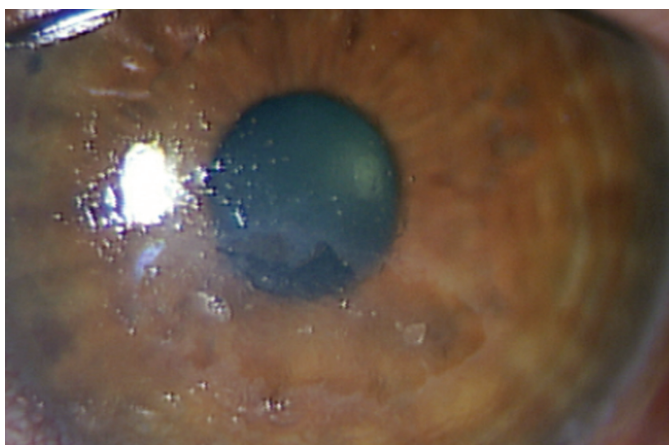


Рис. 4. Трофическая язва роговицы при обращении

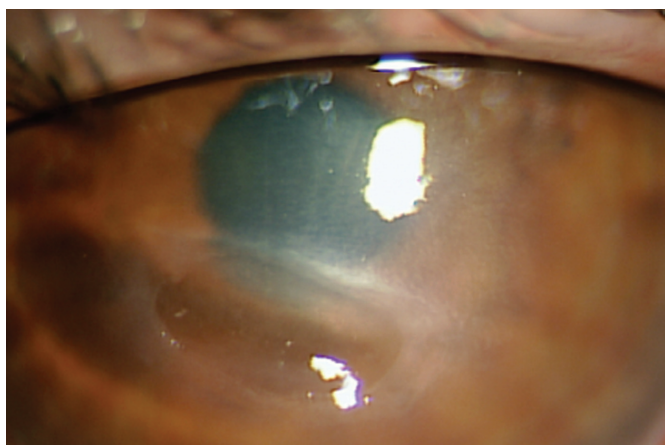


Рис. 5. Контроль через 1 месяц после кросслинкинга

варьироваться глубина имплантации, диаметр имплантата, центрация имплантата). Возможность коррективки центрации имплантата в послеоперационном периоде позволяет значительно повысить функциональные результаты операции и достичь оптимального эффекта в каждом конкретном случае [7]. К тому же наличие стромального кармана обеспечивает непосредственное проникновение рибофлавина в строму без необходимости удаления эпителиального слоя, тем самым создавая максимально комфортный для пациента послеоперационный период [3].

Не менее перспективной является комбинация кросслинкинга с различными видами кератопластики, причем его положительный эффект проявляется вне зависимости от последовательности проводимых вмешательств. Так было показано, что выполнение кросслинкинга при буллезной кератопатии перед сквозной кератопластикой позволяет уменьшить толщину и уплотнить роговицу реципиента, существенно облегчив тем самым ход операции, а также способствует лучшей адаптации краев трансплантата и ложа реципиента [19]. В то же время экспериментально было доказано, что проведение кросслинкинга после передней послойной кератопластики позволяет достичь большей конгруэнтности трансплантата и ложа, активирует кератогенез и способствует формированию правильной геометрии каркаса стромы роговицы [11]. Можно предположить, что в клиническом исследовании за счёт вышеперечисленных эффектов кросслинкинга удастся снизить риск таких осложнений, как формирование хейза и послеоперационного астигматизма, а также сократить сроки реабилитации пациентов после ламеллярной кератопластики.

НОВЫЕ СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ РИБОФЛАВИНА

Дискутабельным остается вопрос и о способе введения рибофлавина в строму роговицы. Согласно Цюрихскому протоколу, обязательным этапом кросслинкинга является предварительная деэпителизация роговицы для полноценного насыщения её раствором рибофлавина, что в послеоперационном периоде неизбежно влечет за собой дискомфорт, связанный с роговичным синдромом, и увеличение риска инфекционных осложнений.

Поэтому весьма привлекательной представляется идея трансэпителиального кросслинкинга. Эффективность данной модификации на сегодняшний день многими исследователями представляется сомнительной ввиду того, что нарушение связей между клетками базального слоя эпителия, как правило, не является достаточным для полно-

ценного прохождения рибофлавина и пропитывания им стромы [6, 39]. Однако с октября 2009 г. в США стартовало перспективное нерандомизированное многоцентровое исследование, цель которого — оценить эффективность кросслинкинга с удалением без удаления эпителия на 1000 глаз. По предварительным результатам, через 3 месяца наблюдений в группе кросслинкинга с удалением эпителия острота зрения с максимальной коррекцией повысилась на 52,6 %, а в группе без удаления эпителия — на 63,9 %, причем у этих пациентов восстановительный период протекал быстрее и более безболезненно [26].

Альтернативой стандартной методике также может стать кросслинкинг с частичным механическим нарушением целостности эпителия, выполняемый с помощью специально разработанного инструмента для дозированной скарификации эпителия [Заявка на патент РФ № 2013130332 от 04.07.2013]. Результаты исследования, основанного на инфракрасной Фурье-спектроскопии донорских роговиц человека с регистрацией ИК-спектров отражения, показали полноценное пропитывание стромы роговицы 0,1 % раствором рибофлавина при использовании данной методики, сравнимое с таковым при полной деэпителизации [6].

Еще одной модификацией кросслинкинга, позволяющей без потери эффективности уменьшить число осложнений, является метод интрастромального (внутрироговичного) введения рибофлавина, который позволяет не только избежать неприятных последствий деэпителизации, но и опосредованно увеличивая толщину роговицы, проводить процедуру на роговицах толщиной менее 450 нм [14].

НОВЫЕ МОДИФИКАЦИИ

Другим направлением в изучении возможностей кросслинкинга являются всевозможные вариации с продолжительностью воздействия УФ-излучения, а также попытки создания принципиально нового фотосенсибилизатора. Одна из подобных модификаций представлена в литературе как «flash-linking» [40]. Быстрый кросслинкинг осуществляется при использовании специального фотосенсибилизатора и последующего воздействия УФ-излучением в течение 30 секунд (в отличие от 30-минутного облучения при стандартной методике). Сравнительная оценка результатов методики «flash-linking» со стандартным кросслинкингом проводилась с помощью поверхностной волновой эластометрии на приборе SonicEye. В эксперименте было подтверждено, что новая методика не уступает ранее известной по степени повышения биомеханической прочности роговицы [15].

Таблица 1

Силикон-гидрогелевые МКЛ, получившие одобрение FDA для использования в терапевтических целях [44, 45]

Бренд	Материал	Dk Dk/t@- 3,00D	H ₂ O ₂ , %	Диаметр	Базовая кривизна	Технологии обработка поверхности/ увлажнения	Режим ношения	Режим замены
AIR OPTIX NIGHT & DAY AQUA (Alcon)	Лотра- филкон А	140 175	24	13,8	8,4 8,6	Плазменная полимериза- ция поверх- ности	Дневной, про- лонгированный, непрерывный до 30 суток	1 мес
Acuvue Oasys (Vistakon)	Сенофил- кон А	103 147	38	14,0	8,4 8,8	Внутренний увлажняю- щий компо- нент	Дневной, про- лонгированный до 1 недели	1–2 нед. В дневном режиме, 1 нед. в пролонгиро- ванном режиме
Pure Vision (Bausch+Lomb)	Балафил- кон А	112 101	36	14,0	8,3 8,6	Плазменная оксидация	Дневной, про- лонгированный, непрерывный до 30 суток	1 мес

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ. ЛЕЧЕБНЫЕ МЯГКИЕ КОНТАКТНЫЕ ЛИНЗЫ

В послеоперационном периоде пациентам, перенесшим ККЛ проводится курс фармакотерапии, включающий в себя назначение инстилляций антибиотиков широкого спектра действия для профилактики и инфекционных осложнений, нестероидных противовоспалительных препаратов, стимуляторов регенерации, слезозаменителей, антиоксидантов до полной эпителизации роговицы, в сочетании с назначением лечебной контактной линзы.

По данным литературы лечебные МКЛ успешно применялись для покрытия роговицы после трансплантации роговицы, рефракционных операций, при рецидивирующих эрозиях, ранениях роговицы.

Лечебные МКЛ в послеоперационном периоде применяются с целью купирования роговичного синдрома, ускорения регенерации эпителия и пролонгирования действия лекарственных препаратов [9]. Лечебная МКЛ должна обеспечивать механическую защиту эпителия (бандажный эффект) и при этом оказывать минимальное влияние на метаболизм клеток и тканей поверхности глаза. Поскольку лечебные МКЛ в послеоперационном периоде применяются обычно в пролонгированном или непрерывном режиме ношения, силикон-гидрогелевые МКЛ в настоящее время рассматриваются как линзы первого выбора. Ведущие производители предлагают большое разнообразие свойств и параметров силикон-гидрогелевых материалов (табл. 1).

При выборе лечебной МКЛ следует обратить внимания на такие свойства, как кислородная проницаемость (максимальная кислородная проницаемость во всех зонах контактной линзы), свойства поверхности (высокая смачиваемость и максимальная

устойчивость к отложениям даже при непрерывном ношении), посадка линзы (для МКЛ лечебного применения обычно подбирают менее подвижную посадку).

МКЛ AIR OPTIX NIGHT & DAY Aqua широко применяется с лечебной целью в послеоперационном периоде и при различных заболеваниях роговицы, требующих применения бандажной МКЛ [20, 22, 31, 37, 42]. МКЛ AIR OPTIX NIGHT & DAY Aqua обладает рядом свойств, которые позволяют создать наиболее благоприятные условия для заживления роговицы.

Свойства материала: МКЛ обладает самой высокой кислородной проницаемостью среди всех мягких линз, представленных на рынке. Материал линзы, лотрафилкон А, содержит минимальное количество воды, что позволяет свести к минимуму дегидратацию линзы в процессе ношения [30].

Свойства поверхности: Технология плазменной полимеризации позволяет создать на поверхности линзы однородный гидрофильный слой, обладающий повышенной устойчивостью к загрязнениям, что особенно важно при терапевтическом применении, и делает возможным и безопасным непрерывное ношение линз на протяжении до 30 дней и ночей [23].

Особенности дизайна: Асферический дизайн задней поверхности в сочетании с высоким модулем упругости позволяет достичь минимальной толщины линзы и обеспечить надежную защиту поверхности от механического воздействия.

С 1999 года контактные линзы NIGHT & DAY широко используются специалистами всего мира, эффективность и безопасность применения доказаны множеством клинических исследований с участием более чем 2000 пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании анализа информационных источников и собственных исследований можно выделить следующие достоинства методики коллагенового кросслинкинга:

- эффективность в лечении некоторых патологических состояний роговицы;
- малую инвазивность вмешательства, что позволяет проводить его в амбулаторных условиях;
- короткий период послеоперационной реабилитации;
- относительная простота процедуры и отсутствие потребности в дорогостоящем оборудовании.

В настоящее время можно выделить несколько перспективных направлений в изучении возможностей кросслинкинга, к которым относятся:

- расширение показаний для данной методики;
- комбинация с другими хирургическими методами лечения;
- изменение параметров воздействия УФ-излучения как по длительности, так и по энергетическим характеристикам;
- создание принципиально иного фотосенсибилизатора;
- поиск и изучение новых способов его введения.

Резюмируя представленные литературные данные, целесообразно подчеркнуть, что кросслиндинг — это ещё не в полной мере изученный, но весьма перспективный метод, позволяющий значительно улучшить состояние роговицы и качество жизни многих пациентов. Поэтому дальнейшее его изучение является необходимым научным направлением в офтальмологии. Исследование всех нюансов этой методики открывает новые горизонты в лечении патологии роговицы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альхамви Альфахам, Новиков С. А., Соколов В. О. и др. О расширение показаний к применению коллагенового кросслинкинга при заболеваниях роговицы. Офтальмологические ведомости. 2012; 5 (4): 4–11.
2. Бикбов М. М., Бикбова Г. М., Хабибуллин А. Ф. Применение кросслинкинга роговичного коллагена в лечении буллезной кератопатии. Офтальмохирургия. 2011; N 1: 33–34.
3. Бикбов М. М., Бикбова Г. М. Результаты лечения кератоконуса методом имплантации интрастромальных роговичных колец MyoRing в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена. Офтальмохирургия. 2012; N 4: 6–9.
4. Казакова К. А., Фролов М. А., Гончар П. А. Морфологический анализ воздействия излучения лазерного коагулятора 1,44 мкм на роговицу в эксперименте. Здоровье и образование в XXI веке. 2014; 16 (2): 14–18.
5. Малюгин Б. Э., Борзенко С. А., Мороз З. И. и др. Экспериментальное изучение ферментативной устойчивости донорской роговицы, обработанной по методике УФ-кросслинкинга. Офтальмохирургия. 2012; N 1: 20–23.
6. Малюгин Б. Э., Измайлова С. Б., Шацких А. В. и др. Экспериментальное обоснование эффективности различных методов доставки рибофлавина в строму роговицы как начального этапа выполнения УФ-кросслинкинга. Офтальмохирургия. 2014; N 1: 25–29.
7. Милова С. В. Хирургическое лечение миопии и астигматизма у пациента с кератоконусом. Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии. М.; 2012: 249.
8. Мороз З. И., Измайлова С. Б., Легких С. Л. и др. Интрастромальная кератопластика с имплантацией сегментов в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена. Офтальмохирургия. 2013; N 3: 17–22.
9. Новиков С. А., Кольцов А. А., Рейтузов В. А. Лечебные мягкие контактные линзы: классификация, показания к применению и перспективы. Современная оптометрия. 2013; N 3: 9–15
10. Нероев В. В., Петухова А. Б., Гундорова Р. А. и др. Влияние кросслинкинга на заживление экспериментальных хирургических ранений роговицы. Федоровские чтения. 2012: 145.
11. Нероев В. В., Петухова А. Б., Гундорова Р. А. и др. Кросслиндинг после передней послойной кератопластики. Офтальмологические ведомости. 2012; 5 (3): 56–60.
12. Нероев В. В., Петухова А. Б., Данилова Д. Ю. и др. Кросс-линдинг роговичного коллагена в лечении трофических и бактериальных язв роговицы. Рос. медицинский журнал. 2013; N 2: 25–27.
13. Пенкина А. В. Комбинированное лечение кератоконуса: фемтолазерная имплантация интрастромальных роговичных сегментов в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена: Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 2012: 20.
14. Поляк А. С. Патогенетически ориентированный метод лечения начального кератоконуса. Вестник КРСУ. 2012; 12 (9): 110–111.
15. Родин А. С., Брижак П. Е. Перспективы применения метода кросслинкинга коллагена роговицы в лечении кератоконуса и кератоконусов. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2008; 8 (4): 14–23.
16. Синельщикова И. В., Беляев Д. С., Петухова А. Б. Морфология и медикаментозная коррекция процессов репаративной регенерации при повреждении роговицы. Вестник офтальмологии. 2013; N 1: 56–60.
17. Трубилин В. Н., Пузикова О. А. Применение локального роговичного кросс-линкинга в лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2012; N 2: 40–44.
18. Труфанов С. В. Современные направления в хирургическом лечении буллезной кератопатии. Вестн. офтальмологии. 2010; N 3: 53.
19. Тургунбаев Н. А., Медведев М. А., Бебезов Б. Х. и др. Сквозная кератопластика при буллезной кератопатии после ранее проведенного кросслинкинга роговичного коллагена. Вестник КРСУ. 2013; 13 (12): 177–178.
20. Ambroziak A. M., Szaflik J. P., Szaflik J. Therapeutic use of a silicone hydrogel contact lens in selected clinical cases. Eye & Contact Lens. 2004; 30 (1): 63–67

21. Awady H., Shawky M., Ghanem A. A. Evaluation of collagen cross-linking in keratoconus eyes with Kera intracorneal ring implantation. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012; 22 (7) 10.
22. Bendoriene J., Vogt U. Therapeutic use of silicone hydrogel contact lenses in children. *Eye Contact Lens.* 2006; 32 (2): 104-8.
23. Bergenske P., Long B., Dillehay S., Barr J. T., Donshik P., Secor G., Yoakum J., Chalmers R. L. Long-term clinical results: 3 years of up to 30-night continuous wear of lotrafilcon A silicone hydrogel and daily wear of low-Dk/t hydrogel lenses. *Eye Contact Lens.* 2007; 33 (2): 74-80.
24. Bruce Jr. R. A. Evaluation of hematoporphyrin photoradiation therapy to treat choroidal melanomas. *Lasers Surg. Med.* 1984; 4 (1): 59.
25. Coskunseven E., Jankov M. R., Hafezi F. et al. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal ring and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Cataract Refract Surg.* 2009; 35 (12): 2084-91.
26. Dalton M. Кросс-линкинг без удаления эпителия. Многообещающее начало. *Eye World-Russia.* 2012; N 2: 14.
27. Ertan A., Karacal H., Kamburoglu G. Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with Intacs. *Cornea.* 2009; 28 (7): 719-23.
28. Galperin G., Berra M., Tau J. Treatment of Fungal Keratitis From *Fusarium* Infection by Corneal Cross-Linking. *Cornea.* 2012; 31 (2): 176-80.
29. Galvis V., Tello A., Gomez A. J. et al. Corneal Transplantation at an Ophthalmological Referral Center in Colombia Indications and Techniques (2004-2011). *Open Ophthalmol.* 2013; N 7: 30-3.
30. Jones L., May C., Nazar L., Simpson T. In vitro evaluation of the dehydration characteristics of silicone hydrogel and conventional hydrogel contact lens materials. *Cont Lens Anterior Eye.* 2002; 25 (3): 147-56.
31. Kanpolat A., Uçakhan O. O. Therapeutic use of Focus Night & Day contact lenses. *Cornea.* 2003; 22 (8): 726-34.
32. Makdoui K., Mortensen J., Crafoord S. Infectious Keratitis Treated With Corneal Crosslinking. *Cornea.* 2010; 29 (12): 1353-8;
33. Martins S., Combs J., Noguera G. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 nm) in vitro for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49 (8): 3402-8.
34. Mathias P. von Beckerath Outcome of primary treatment of early laryngeal malignancies using photodynamic therapy. *Acta Oto-laryngologica.* 2014; 134 (6): 136-41.
35. McCaughan Jr. J. S., Guy J. T., Hawley P. et al. Hematoporphyrin derivative and photoradiation therapy of malignant tumors. *Lasers Surg. Med.* 1983; 3 (3): 199-209.
36. McCaughan Jr. J. S., Williams T. E. Photodynamic therapy for endobronchial malignant disease: a prospective fourteen-year study. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 114 (6): 940-6.
37. Montero J., Sparholt J., Mély R., Long B. Retrospective case series of therapeutic applications of lotrafilcon A silicone hydrogel soft contact lenses. *Eye Contact Lens.* 2003; 29 (2): 72-5.
38. Peter H. Efficacy and safety of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Lasers in Surgery and Medicine.* 2014; 64 (6): 656-61.
39. Pinelli R., El-Shawaf H. Transepithelial tensioactive mediated CXL. *Cataract Refract. Surg. Today Europe.* 2009; N 37: 67-70.
40. Rocha K. M., Ramos-Estaban J. C., Qian Y. et al. Comparative study of riboflavin-UVA cross-linking and «flash-linking» using surface wave elastometry. *Refract. Surg.* 2008; 24 (7): 748-51.
41. Saeed Akhtar, Turki Almubrad, Iacopo Paladini. Keratoconus corneal architecture after riboflavin/ultraviolet A cross-linking: Ultrastructural studies. *Molecular Vision.* 2013; N 19:1526-37.
42. Szaflik J. P., Ambroziak A. M., Szaflik J. Therapeutic use of a lotrafilcon A silicone hydrogel soft contact lens as a bandage after LASEK surgery. *Eye & Contact Lens.* 2004; 30 (1): 59-62.
43. Tappeiner H., Jodlbauer A. Die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Substanzen. Leipzig: FCW Vogel; 1907.
44. Thompson T. Tyler's Quaterly Soft Contact Lens Parameter Guide; 2014.
45. White P. Contact lenses & Solutions Summary 2013. Contact Lens Spectrum; 2013: 15.
46. Wollensa G., Iomdina E., Dittert D. D. Wound Healing in the Rabbit Cornea After Corneal Collagen Cross-Linking With Riboflavin and UVA. *Cornea.* 2007; 26 (5): 600-5.
47. Wollensak G., Mazzotta C., Kalinski Th. Limbal and Conjunctival Epithelium After Corneal Cross-linking Using Riboflavin and UVA. *Cornea.* 2011; 30 (12): 1448-54.
48. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/Ultraviolet-A Induced Collagen Crosslinking for the Treatment of Keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135 (5): 620-27.

COLLAGEN CROSS-LINKING: NEW OPPORTUNITIES IN TREATMENT OF CORNEAL DISEASES

Zhabrunova M. A., Zakharova O. A., Novikov S. A., Beldovskaya N. Yu., Onishchenko Ye. S.

✧ **Summary.** In this review, the collagen cross-linking is considered as one of promising methods to treat corneal diseases. Present-day ideas about the cross-linking's mechanism of action and indications for this procedure are covered. Results of this method application for various nosological forms of ophthalmic diseases are presented both from literature data and own experience. Main directions of this method's further improvement are designated.

✧ **Key words:** cross-linking (CXL); cornea; dystrophy; riboflavin; photosensitisers; photodynamic therapy (PDT).

REFERENCES

1. Al'khamvi Al'fakham, Novikov C. A., Sokolov V. O. i dr. O rasshrenii pokazaniy k primeniyu kollagenovogo krosslinkinga pri zabol-evaniyakh rogovitsy. [About expansion of indications to application-linking of collagen diseases of the cornea] *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2012; 5 (4): 4-11. (in Russian)
2. Bikbov M. M., Bikbova G. M., Khabibullin A. F. Primenenie krosslinkinga rogovichnogo kollagena v lechenii bulleznoy keratopatii. [The

- use of corneal collagen crosslinking in the treatment of bullous keratopathy]Oftal'mokhirurgiya. 2011; N 1: 33–34. (in Russian)
3. Bikbov M. M., Bikbova G. M. Rezul'taty lecheniya keratokonusa metodom implantatsii intrastromal'nykh rogovichnykh kolets MyoRing v sochetanii s krosslinkingom rogovichnogo kollagena. [The results of treatment of keratoconus method of implantation intrastromal corneal rings MyoRing in combination with corneal collagen crosslinking] Oftal'mokhirurgiya. 2012; N 4: 6–9. (in Russian)
 4. Kazakova K. A., Frolov M. A., Gonchar P. A. Morfologicheskiy analiz vozdeystviya izlucheniya lazernogo koagulyatora 1,44 mkm na rogovitsu v eksperimente. [Morphological analysis of the effects of radiation of the laser coagulator 1,44 mkm on the cornea in the experiment] Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2014; 16 (2): 14–18. (in Russian)
 5. Malyugin B. E., Borzenok S. A., Moroz Z. I. i dr. Eksperimental'noe izuchenie fermentativnoy ustoychivosti donorskoy rogovitsy, obrabotannoy po metodike UF-krosslinkinga. [Experimental study of enzyme stability donor cornea, processed by the method of UV-linking] Oftal'mokhirurgiya. 2012; N 1: 20–23. (in Russian)
 6. Malyugin B. E., Izmaylova S. B., Shatskikh A. V. i dr. Eksperimental'noe obosnovanie effektivnosti razlichnykh metodov dostavki riboflavina v stromu rogovitsy kak nachal'nogo etapa vypolneniya UF-krosslinkinga. [Experimental substantiation of the effectiveness of different methods of delivery of Riboflavin in the corneal stroma as the first stage of execution of UV-linking] Oftal'mokhirurgiya. 2014; N 1: 25–29. (in Russian)
 7. Milova S. V. Khirurgicheskoe lechenie miopii i astigmatizma u patsienta s keratokonusom. [Surgical treatment of myopia and astigmatism patients with keratoconus] V. kn.: Sovremennye tekhnologii katarakta'noy i refraktsionnoy khirurgii. M.; 2012: 249. (in Russian)
 8. Moroz Z. I., Izmaylova S. B., Legkikh S. L. i dr. Intrastromal'naya keratoplastika s implantatsiyey segmentov v sochetanii s krosslinkingom rogovichnogo kollagena. [Intrastromal keratoplasty with implantation segments combined with the corneal collagen crosslinking] Oftal'mokhirurgiya. 2013; N 3: 17–22. (in Russian)
 9. Novikov S. A., Kol'tsov A. A., Reyntuzov V. A. Lechebnye myagkie kontaktnye linzy: klassifikatsiya, pokazaniya k primeneniyu i perspektivy. [Medical soft contact lenses: classification, indications and prospects.] Sovremennaya optometriya. 2013; N 3: 9–15. (in Russian)
 10. Neroev V. V., Petukhova A. B., Gundorova R. A. i dr. Vliyaniye krosslinkinga na zazhivleniye eksperimental'nykh khirurgicheskikh raneniy rogovitsy. [The effect of linking to the healing of experimental surgical wounds of cornea] Fedorovskie chteniya. 2012: 145. (in Russian)
 11. Neroev V. V., Petukhova A. B., Gundorova R. A. i dr. Krosslinking posle peredney posloynnoy keratoplastiki. [The linking front after layer-by-layer keratoplasty] Oftal'mologicheskie vedomosti. 2012; 5 (3): 56–60. (in Russian)
 12. Neroev V. V., Petukhova A. B., Danilova D. Yu. i dr. Krosslinking rogovichnogo kollagena v lechenii troficheskikh i bakterial'nykh yazv rogovitsy. [Corneal collagen crosslinking in the treatment of trophic and bacterial corneal ulcers] Ros. meditsinskiy zhurnal. 2013; N 2: 25–27. (in Russian)
 13. Penkina A. V. Kombinirovannoe lechenie keratokonusa: femtolazernaya implantatsiya intrastromal'nykh rogovichnykh segmentov v sochetanii s krosslinkingom rogovichnogo kollagena: [Combined treatment of keratoconus: femtolasers implantation intrastromal corneal segments combined with corneal collagen crosslinking] PhD thesis. M.; 2012: 20. (in Russian)
 14. Polyak A. S. Patogeneticheski orientirovannyi metod lecheniya nachal'nogo keratokonusa. [Pathogenetically oriented method for initial treatment of keratoconus Vestnik KRSU. 2012; 12 (9): 110–111. (in Russian)
 15. Rodin A. S., Brizhak P. E. Perspektivy primeneniya metoda krosslinkinga kollagena rogovitsy v lechenii keratokonusa i keratoektaziy. [Prospects of application of a method of linking of corneal collagen in the treatment of keratoconus and keratectasia] Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya. 2008; 8 (4): 14–23. (in Russian)
 16. Sinel'shchikova I. V., Belyaev D. S., Petukhova A. B. Morfologiya i medikamentoznaya korrektsiya protsessov reparativnoy regeneratsii pri povrezhdenii rogovitsy. [Morphology and drug correction of reparative regeneration in case of damage of the cornea] Vestnik oftal'mologii. 2013; N 1: 56–60. (in Russian)
 17. Trubilin V. N., Puzikova O. A. Primeneniye lokal'nogo rogovichnogo kross-linkinga v lechenii endotelial'no-epitelial'noy distrofii rogovitsy. Katarakta'naya i refraktsionnaya khirurgiya. 2012; N 2: 40–44. (in Russian)
 18. Trufanov S. V. Sovremennyye napravleniya v khirurgicheskom lechenii bulleznoy keratopatii. [Modern trends in the surgical treatment of bullous keratopathy] Vestn. oftal'mologii. 2010; N 3: 53.
 19. Turgunbaev N. A., Medvedev M. A., Bebezov B. Kh. i dr. Skvoznaya keratoplastika pri bulleznoy keratopatii posle ranee provedennogo krosslinkinga rogovichnogo kollagena. [Through keratoplasty with bullous keratopathy after earlier held corneal collagen crosslinking] Vestnik KRSU. 2013; 13 (12): 177–178. (in Russian)
 20. Ambroziak A. M., Szaflik J. P., Szaflik J. Therapeutic use of a silicone hydrogel contact lens in selected clinical cases. Eye & Contact Lens. 2004; 30 (1): 63–67
 21. Awady H., Shawky M., Ghanem A. A. Evaluation of collagen crosslinking in keratoconus eyes with Kera intracorneal ring implantation. Eur. J. Ophthalmol. 2012; 22 (7) 10.
 22. Bendoriene J., Vogt U. Therapeutic use of silicone hydrogel contact lenses in children. Eye Contact Lens. 2006; 32 (2): 104–8.
 23. Bergenske P., Long B., Dillehay S., Barr J. T., Donshik P., Secor G., Yoakum J., Chalmers R. L. Long-term clinical results: 3 years of up to 30-night continuous wear of lotrafilcon A silicone hydrogel and daily wear of low-Dk/t hydrogel lenses. Eye Contact Lens. 2007; 33 (2): 74–80.
 24. Bruce Jr. R. A. Evaluation of hematoporphyrin photoradiation therapy to treat choroidal melanomas. Lasers Surg. Med. 1984; 4 (1): 59.
 25. Coskunseven E., Jankov M. R., Hafezi F. et al. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal ring and corneal collagen crosslinking for keratoconus. Cataract Refract Surg. 2009; 35 (12): 2084–91.
 26. Dalton M. Кросс-линкинг без удаления эпителия. Многообещающее начало. Eye World-Russia. 2012; N 2: 14.
 27. Ertan A., Karacal H., Kamburoglu G. Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with Intacs. Cornea. 2009; 28 (7): 719–23.
 28. Galperin G., Berra M., Tau J. Treatment of Fungal Keratitis From Fusarium Infection by Corneal Cross-Linking. Cornea. 2012; 31 (2): 176–80.

29. Galvis V., Tello A., Gomez A.J. et al. Corneal Transplantation at an Ophthalmological Referral Center in Colombia Indications and Techniques (2004–2011). *Open Ophthalmol.* 2013; N 7: 30–3.
30. Jones L., May C., Nazar L., Simpson T. In vitro evaluation of the dehydration characteristics of silicone hydrogel and conventional hydrogel contact lens materials. *Cont Lens Anterior Eye.* 2002; 25 (3): 147–56.
31. Kanpolat A., Uçakhan O. O. Therapeutic use of Focus Night & Day contact lenses. *Cornea.* 2003; 22 (8): 726–34.
32. Makdoui K., Mortensen J., Crafoord S. Infectious Keratitis Treated With Corneal Crosslinking. *Cornea.* 2010; 29 (12): 1353–8;
33. Martins S., Combs J., Noguera G. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 nm) in vitro for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49 (8): 3402–8.
34. Mathias P. von Beckerath Outcome of primary treatment of early laryngeal malignancies using photodynamic therapy. *Acta Oto-laryngologica.* 2014; 134 (6): 136–41.
35. McCaughan Jr. J.S., Guy J.T., Hawley P. et al. Hematoporphyrin derivative and photoradiation therapy of malignant tumors. *Lasers Surg. Med.* 1983; 3 (3): 199–209.
36. McCaughan Jr. J.S., Williams T.E. Photodynamic therapy for endobronchial malignant disease: a prospective fourteen-year study. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 114 (6): 940–6.
37. Montero J., Sparholt J., Mély R., Long B. Retrospective case series of therapeutic applications of Iotrafilcon a silicone hydrogel soft contact lenses. *Eye Contact Lens.* 2003; 29 (2): 72–5.
38. Peter H. Efficacy and safety of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Lasers in Surgery and Medicine.* 2014; 64 (6): 656–61.
39. Pinelli R., El-Shawaf H. Transepithelial tensioactive mediated CXL. *Cataract Refract. Surg. Today Europe.* 2009; N 37: 67–70.
40. Rocha K. M., Ramos-Estaban J. C., Qian Y. et al. Comparative study of riboflavin-UVA cross-linking and «flash-linking» using surface wave elastometry. *Refract. Surg.* 2008; 24 (7): 748–51.
41. Saeed Akhtar, Turki Almubrad, Iacopo Paladini. Keratoconus corneal architecture after riboflavin/ultraviolet A cross-linking: Ultrastructural studies. *Molecular Vision.* 2013; N 19:1526–37.
42. Szaflik J. P., Ambroziak A. M., Szaflik J. Therapeutic use of a Iotrafilcon A silicone hydrogel soft contact lens as a bandage after LASEK surgery. *Eye & Contact Lens.* 2004; 30 (1): 59–62.
43. Tappeiner H., Jodlbauer A. Die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Substanzen. Leipzig: FCW Vogel; 1907.
44. Thompson T. Tyler's Quaterly Soft Contact Lens Parameter Guide; 2014.
45. White P. Contact lenses & Solutions Summary 2013. *Contact Lens Spectrum;* 2013: 15.
46. Wollensa G., Iomdina E., Dittert D.D. Wound Healing in the Rabbit Cornea After Corneal Collagen Cross-Linking With Riboflavin and UVA. *Cornea.* 2007; 26 (5): 600–5.
47. Wollensak G., Mazzotta C., Kalinski Th. Limbal and Conjunctival Epithelium After Corneal Cross-linking Using Riboflavin and UVA. *Cornea.* 2011; 30 (12): 1448–54.
48. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/Ultraviolet-A Induced Collagen Crosslinking for the Treatment of Keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135 (5): 620–27.

Сведения об авторах:

Новиков Сергей Александрович — д.м.н., профессор. Кафедра офтальмологии с клиникой. ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: serg2705@yandex.ru.

Захарова Ольга Александровна — менеджер по профессиональной поддержке отдела контактной коррекции зрения. Алкон Фармацевтика. 125315, Москва, Ленинградский пр. 72, стр. 3.

Жабрунова Мария Александровна — студент. Кафедра офтальмологии с клиникой. ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: zhabrunovama@list.ru.

Белдовская Наталия Юрьевна — к.м.н., доцент. Кафедра офтальмологии с клиникой. ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: beldovskaya@mail.ru.

Онищенко Екатерина Сергеевна — аспирант. Кафедра офтальмологии с клиникой. ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: katerinaon@mail.ru.

Novikov Sergey Aleksandrovich — doctor of medicine, professor. Department of ophthalmology. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy St., 6–8, building 16. E-mail: serg2705@yandex.ru.

Zakharova Olga Aleksandrovna — manager professional support Department contact vision correction. Alcon Farmaceutvika LLC. 72/3 Leningradskiy prospect, Moscow, Russian Federation, 125315.

Zhabrunova Mariya Aleksandrovna — student. Department of ophthalmology. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy St., 6–8, building 16. E-mail: zhabrunovama@list.ru.

Beldovskaya Nataliya Yuryevna — candidate of medical science, docent. Department of ophthalmology. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy St., 6–8, building 16. E-mail: beldovskaya@mail.ru.

Onishchenko Yekaterina Sergeevna — PhD-student. Department of ophthalmology. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy St., 6–8, building 16. E-mail: katerinaon@mail.ru.