



АНАЛИЗ ОТДАЛЁННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОЛЛАГЕНОВОГО КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЦЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЭКТАТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ДИСТРОФИЙ РОГОВИЦЫ

© О.А. Фролов¹, С.Ю. Астахов², П.А. Данилов², 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., Данилов П.А., Новиков С.А. Анализ отдалённых результатов коллагенового кросслинкинга роговицы у пациентов с эктатическими формами дистрофий роговицы // Офтальмологические ведомости. — 2018. — Т. 11. — № 2. — С. 6–12. doi: 10.17816/OV1126-12

Поступила в редакцию: 29.03.2018

Принята к печати: 07.05.2018

✧ **Введение.** Коллагеновый кросслиндинг роговицы прочно вошёл в комплекс лечебных мероприятий, проводимых пациентам с различными формами эктазий роговицы. В литературе встречаются единичные сообщения об отдалённых результатах этого метода лечения патологии роговицы, являющегося частным вариантом фотодинамической терапии. **Цель** — провести ретроспективное исследование отдалённых результатов применения кросслинкинга роговичного коллагена у пациентов при различных эктатических заболеваниях роговицы. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты кросслинкинга роговичного коллагена у пациентов с эктатическими формами дистрофий роговицы через 6 лет после операции. Нозологическая структура исследования включала группу пациентов с первичным кератоконусом, пеллюцидной маргинальной дегенерацией роговицы, вторичными эктазиями. В группу пациентов с первичным кератоконусом включено 30 человек (31 глаз), с пеллюцидной маргинальной дегенерацией — 10 человек (10 глаз), с вторичными эктазиями — 10 человек (10 глаз). Для анализа использовали результаты обследования до операции, промежуточные данные динамического наблюдения в течение 6 лет. Кросслиндинг роговичного коллагена выполняли в первый или второй год наблюдения, затем производили мониторинг изменений состояния роговицы после кросслинкинга роговичного коллагена в течение 4–5 лет. **Результаты.** Выявлено статистически значимое повышение остроты зрения после кросслинкинга роговичного коллагена у пациентов с первичным кератоконусом и вторичными эктазиями. В группе пациентов с диагнозом «пеллюцидная маргинальная дегенерация» статистически значимого повышения зрительных функций не определялось. Выявлено снижение индекса асимметрии роговицы во всех группах, что подтверждает статистический анализ.

✧ **Ключевые слова:** коллагеновый кросслиндинг; рибофлавин; модификации; ультрафиолетовое излучение.

ANALYSIS OF LONG-TERM RESULTS OF COLLAGEN CORNEAL CROSS-LINKING IN PATIENTS WITH ECTATIC FORMS OF CORNEAL DYSTROPHY

© О.А. Frolov¹, S.Yu. Astakhov², P.A. Danilov², S.A. Novikov²

¹ Diagnostic Center No. 7 (Eye) for Adults and Children;

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Frolov OA, Astakhov SYu, Danilov PA, Novikov SA. Analysis of long-term results of collagen corneal cross-linking in patients with ectatic forms of corneal dystrophy. *Ophthalmology Journal*. 2018;11(2):6-12. doi: 10.17816/OV1126-12

Received: 29.03.2018

Accepted: 07.05.2018

✧ Corneal collagen cross-linking became a permanent part of complex treatment for patients with different forms of corneal ectasia. In periodical literature, there are anecdotal reports concerning long-term results of this corneal disease therapy method, which is an isolated variant of photodynamic therapy. **Purpose.** To carry out a retrospective study of corneal collagen cross-linking long-term results in various ectatic corneal diseases.

Materials and methods. Results of corneal collagen cross-linking in patients with ectatic forms of corneal dystrophy 6 years after surgery were analyzed. The nosological structure of the study included a group of patients with primary keratoconus, pellucid marginal corneal degeneration, secondary ectasias. The group with primary keratoconus includes 30 patients (31 eyes), that with pellucid marginal degeneration 10 patients (10 eyes), that with secondary ectasias — 10 patients (10 eyes). Data of the diagnostic examination before surgery, intermediate data of the dynamic follow-up during 6 years of observation were used for the analysis. Corneal collagen cross-linking was performed in the first or second year of follow-up, followed by monitoring of changes in the state of the cornea after corneal collagen cross-linking for 4-5 years. **Results.** A statistically significant increase in visual acuity was observed after the corneal collagen cross-linking in patients with primary and secondary ectasias. In patients diagnosed with pellucid marginal degeneration, there was no statistically significant increase of visual function. A decrease in the corneal asymmetry index was revealed in all groups and confirmed by statistical analysis.

✦ **Keywords:** collagen cross-linking; riboflavin; modifications; ultraviolet radiation.

ВВЕДЕНИЕ

Ключевой патогенетический механизм развития и прогрессирования эктатических форм дистрофий роговицы заключается в изменении биохимических и биомеханических свойств коллагенового каркаса роговицы. Сравнение биомеханических характеристик нормальных роговиц и роговиц пациентов с эктазиями показывает изменение белковой структуры коллагена в больной роговице по сравнению с интактной. Именно этот феномен послужил основой для поиска возможности воздействия на образование новых поперечных связей между структурными элементами тканей. В химии полимеров кросслинкинг является доказанной технологией увеличения упругости и прочности материалов [13].

Актуальность

В современной офтальмологии весьма актуален вопрос об исследовании, обосновании результативности и внедрении в клиническую практику новых, более эффективных и малоинвазивных методов лечения любых форм патологии роговицы, включая эктатические формы дистрофий [1]. Все эктатические заболевания роговицы можно разделить на первичные и вторичные. К первичным видам эктазий относятся такие заболевания, как кератоконус, кератоглобус, пеллюцидная маргинальная дегенерация роговицы (кератоторус). Вторичные (ятрогенные) эктазии — это заболевания роговицы, индуцированные применением рефракционных лазерных операций, таких как лазерный кератомилёз, фоторефракционная кератэктомия, фототерапевтическая кератэктомия [19], передняя радиальная кератотомия, различные виды трансплантации роговицы.

Существует также группа невоспалительных периферических истончений роговицы, связанных с возрастными изменениями или ассоциированных с системными заболеваниями. К ним

относятся краевая дегенерация Терьена, краевое истончение вследствие высыхания, а также истончения, ассоциированные с системными заболеваниями, такими как склеродермия, ревматоидный артрит, гранулёматоз Вегенера.

Зарегистрированная частота встречаемости эктатических заболеваний роговицы составляет 1 на 2000 в общей популяции. Этот вид патологии обычно диагностируют в молодом возрасте. В 20 % случаев быстрое прогрессирование процесса требует проведения проникающей кератопластики. В последнее время расширяются сферы применения фотодинамической терапии в медицине, в частности в офтальмологии. Разработанный и внедрённый в практику T. Seiler et al. в 2003 г. 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 [20, 21]. Существует возможность использования модифицированных параметров кросслинкинга, которые позволяют сократить время операции с сохранением всех биомеханических последствий со стороны роговицы (длина волны — 365 нм, плотность потока мощности — 9 мВт/см² и время воздействия — 10 мин) [3].

Биомеханика роговицы

Биомеханические свойства роговицы связаны главным образом со стромой, поскольку она составляет 90 % от общей толщины. Основными компонентами стромы являются макромолекулы коллагена, которые собираются в длинные фибриллы с равномерным диаметром (31–34 нм), организованные в стабилизированные волокна, называемые ламелями (толщина — 1–2 мкм

и ширина — 100–200 мкм). Фибриллы достигают своей специфической твёрдости из-за физиологических сшивок между молекулами коллагена. КРК ферментативно регулируется лизилоксидазой, которая катализирует аминокислоты (таких как лизин) в альдегидные группы. Эти альдегидные группы создают ковалентные мостики либо между собой, либо с другими аминокислотами в одной или разных фибриллах. У пациентов с кератоконусом обнаружены дефекты в кодирующем лизилоксидазу гене. Слишком высокий уровень pH в слезе также вызывает изменение активности лизилоксидазы. В некоторых исследованиях показано снижение уровней ингибиторов протеазы, что приводит к более высокой ферментативной активности [5, 7, 9].

Пространственное расположение роговичных коллагеновых волокон является ещё одним важным фактором, который влияет на биомеханические свойства и форму роговицы. Модуль упругости увеличивается с ростом плотности ветвления коллагеновых волокон, и, следовательно, биомеханические свойства зависят от взаимосвязей коллагенового волокна. Эта особенность наиболее важна в третьем слое роговицы — строме, что делает её мишенью для проведения КРК [16, 19].

Обоснование биохимических механизмов эффективности кросслинкинга роговичного коллагена

Цель КРК заключается в ускорении физиологического механизма гликирования белка. Доказано, что КРК создаёт связи между молекулами коллагена, чтобы укрепить переднюю строму роговицы. Монохроматическое ультрафиолетовое излучение играет роль катализатора. Рибофлавин (витамин B₂) действует как фотосенсибилизатор, который поглощает энергию фотонов, что приводит к его активации, тем самым возникают ковалентные связи между аминокислотами либо внутри молекул коллагена, либо между протеогликановыми белками и коллагеном [16]. Долговременная фотохимическая реакция, обусловленная взаимодействием рибофлавина и низкоинтенсивного ультрафиолетового излучения, приводит к консолидации коллагена α - и β -цепей в более крупные полимеры, а также способствует модификации основных протеогликановых белков (кератокан, люмикан, мимба и декорин) в полимеры с более высокой молекулярной массой. Кроме того, поперечные связи образуются между белками ядер коллагена протеогликанов. Эта реакция погло-

щает молекулы кислорода и генерирует свободные от кислорода радикалы рибофлавином [18].

Другим потенциальным механизмом *ex vivo* КРК является увеличение продуцирования фибронектина и трансглутаминазы ткани (фермента, который пересекает белки внеклеточного матрикса) в кератоцитах человека, обработанных при КРК [22].

В нескольких клинических испытаниях была подчеркнута эффективность и безопасность этой процедуры при прогрессирующем течении кератоконуса. Повышенная упругость при сохранении прозрачности роговицы была продемонстрирована *ex vivo* с помощью КРК [11]. Возрастает также устойчивость к ферментативной деградации. Устойчивость результатов ещё не была продемонстрирована из-за физиологического обновления молекул роговичного коллагена каждые 2–3 года. Следовательно, не вполне решённым остаётся вопрос о том, будет ли результат проведённого лечения стабильным, или изменение структуры и прочностных свойств роговицы носит временный характер, как дальше строить стратегию наблюдения за пациентами и какие консервативные методы лечения применять для поддержания достигнутого положительного эффекта [15]. Стандартные и модифицированные протоколы ведения пациентов после КРК должны быть тщательно пересмотрены в исследованиях с более длительным наблюдением. В неконтролируемом ретроспективном исследовании F. Raiskup-Wolf et al. [2], которое проводилось на протяжении 6 лет у большой группы пациентов с кератоконусом, показано, что процесс уплощения роговицы продолжается в течение нескольких лет и остаётся стабилизированным [14].

В ряде работ установлено, что в 90 % случаев происходит упрочнение каркаса роговицы и прекращение прогрессирования кератоконуса, зафиксировано также значительное улучшение остроты зрения с оптимальной коррекцией [8, 20].

Цель исследования — анализ отдалённых результатов применения кросслинкинга роговичного коллагена при различных эктатических заболеваниях роговицы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведён анализ наблюдений за пациентами с эктатическими заболеваниями роговицы до и после КРК в течение 6 лет. Под наблюдением находилось 50 человек (51 глаз) в возрасте от 13 до 45 лет (средний возраст — $26,53 \pm 7,69$ года). Все пациенты были разделе-

ны на три группы в зависимости от эктатического поражения роговицы: группа пациентов с диагнозом «первичный кератоконус», группа пациентов с диагнозом «пеллюцидная маргинальная дегенерация (ПМД) роговицы и вторичные кератэктазии». В группу с первичным кератоконусом отобрано 30 человек (31 глаз), в группу ПМД — 10 человек (10 глаз). В третьей группе у пациентов с вторичным кератоконусом анализировали результаты лечения 10 пациентов (10 глаз).

Для анализа использовали максимальные показатели скорректированной остроты зрения при первом и при последнем осмотре после КРК. Оценивали величину индекса асимметрии поверхности роговицы (SAI) как наиболее достоверного показателя эктатических процессов, происходящих в роговице до и после КРК в течение 6 лет.

Всем пациентам выполнено комплексное обследование, включавшее биомикроскопию, офтальмоскопию, офтальмометрию, рефрактометрию, визометрию, тонометрию, периметрию. Для анализа использовали данные с первого и последнего приемов в течение 6 лет. В среднем КРК проводили в первый или второй год наблюдения, затем осуществляли мониторинг изменений роговицы после КРК в течение 4–5 лет. Особое внимание уделяли выполнению кератотопографии на кератотопографе TOMЕY TMS-4. Процедуру КРК выполняли на приборе UV X версии 1000 компании IROC INNOCROSS с использованием 0,1 % раствора рибофлавина на декстралинке с длиной волны 365 нм, плотностью потока мощности 3 мВт/см², интенсивностью 3 мВт/см.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании данных исследований было выявлено статистически значимое повышение

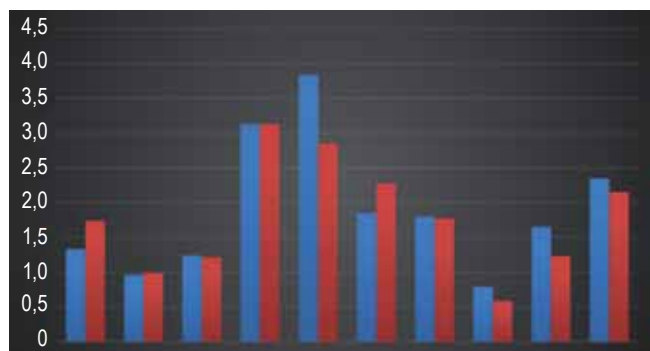


Рис. 2. Значение индекса асимметрии роговицы до и после кросслинкинга роговичного коллагена при пеллюцидной маргинальной дистрофии роговицы

Fig. 2. The value of the corneal asymmetry index before and after CCL with pellucid marginal degeneration of the cornea

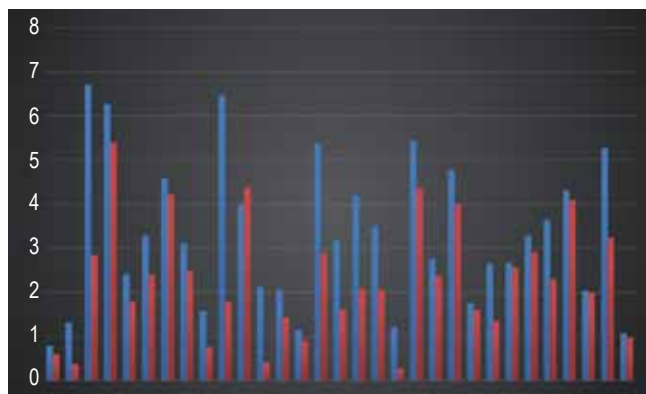


Рис. 1. Значение индекса асимметрии роговицы до и после кросслинкинга роговичного коллагена при первичном кератоконусе

Fig. 1. The value of the corneal asymmetry index before and after CCL with primary keratoconus

остроты зрения после КРК у пациентов с первичным кератоконусом и вторичной эктазией. Однако у пациентов с пеллюцидной маргинальной дегенерацией роговицы статистически значимого повышения зрительных функций не зафиксировано, что обусловлено особенностями течения заболевания (табл. 1).

Выявлено статистически достоверное снижение индекса асимметрии роговицы во всех группах. Полученные данные говорят об эффективности КРК при анализе отдалённых результатов, что подтверждает и работа F. Raiskup-Wolf et al. [14]. Также был проведён анализ на наличие корреляции между значениями максимальной скорректированной остроты зрения и индексом асимметрии роговицы. Была установлена отрицательная корреляция во всех группах, что говорит об отсутствии взаимозависимости между значениями максимальной скорректированной остроты зрения и индекса асимметрии роговицы (рис. 1–3).

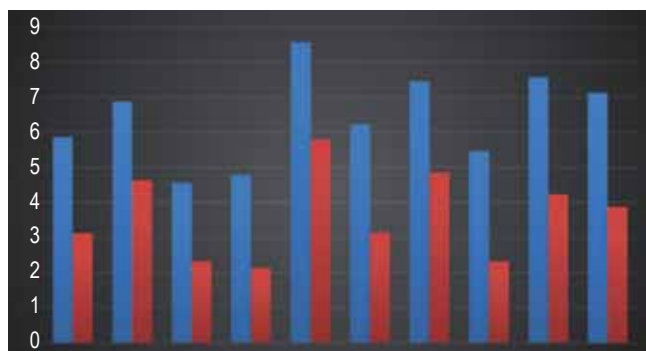


Рис. 3. Значение индекса асимметрии роговицы до и после кросслинкинга роговичного коллагена при вторичном кератоконусе

Fig. 3. The value of the corneal asymmetry index before and after CCL with secondary keratoconus

Таблица 1

Сравнение максимальной корригированной остроты зрения и индекса асимметрии роговицы у пациентов с эктатическими формами дистрофий роговицы до и после коллагенового кросслинкинга роговицы

Table 1

Comparison of best corrected visual acuity and corneal asymmetry index in patients with ectatic forms of corneal dystrophy before and after collagen corneal cross-linking

| Нозологические формы | Показатели | | | |
|---|--|---|-----------------------------------|--------------------------------------|
| | максимальная корригированная острота зрения до КРК | максимальная корригированная острота зрения после КРК | индекс асимметрии роговицы до КРК | индекс асимметрии роговицы после КРК |
| Первичный кератоконус | 0,56 ± 0,29 | 0,79 ± 0,28 | 3,32 ± 1,68 | 2,27 ± 1,33 |
| Пеллюцидная маргинальная дегенерация роговицы | 0,54 ± 0,25 | 0,51 ± 0,32 | 1,89 ± 0,96 | 1,79 ± 0,81 |
| Вторичные эктазии | 0,5 ± 0,26 | 0,74 ± 0,31 | 6,44 ± 1,29 | 3,63 ± 1,23 |

Примечание: КРК — кросслинкинг роговичного коллагена

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Теоретическое обоснование целесообразности применения фотодинамической терапии в лечении патологии роговицы и внедрение этого метода в практику способствовало существенному прогрессу в лечении сложной патологии роговицы. Цепи фотохимических процессов, которые приводят к изменению биомеханических свойств роговицы, послужили поводом к расширению показаний для проведения коллагенового кросслинкинга роговицы не только при эктатических формах дистрофий роговицы. В настоящее время известно значительное количество модификаций кросслинкинга и продолжаются поиски иных вариантов параметров излучения, а также других фотосенсибилизаторов. В литературе последних лет встречаются указания о целесообразности применения излучения с большей длиной волны, которое менее агрессивно в отношении мутагенности и канцерогенеза, а также использования других химических агентов для инициации фотохимических процессов полимеризации и образования поперечных связей волокон коллагена роговицы. В связи с относительной новизной этого метода лечения в литературе представлено довольно незначительное количество сведений об отдалённых результатах его применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование позволило установить наличие положительных результатов в лечении первичного кератоконуса и вторичной эктазии роговицы, выражающихся как в приостановке прогрессирования, так и, нередко, в полной стабилизации патологического процесса. В некоторых случаях наблюдаются значительные изменения данных кератотопографии и оптической силы роговицы, которые приводят к достоверно-

му улучшению зрительных функций и способствуют эффективному использованию серийно выпускаемых и широкодоступных средств оптической коррекции зрения. В некоторых случаях удаётся полностью реабилитировать таких пациентов в профессиональной сфере деятельности и улучшить качество их жизни. Однако при ПМД значительного улучшения максимальной корригированной остроты зрения в некоторых случаях достигнуто не было. За последние годы процедура кросслинкинга претерпела значительные изменения, в основном коснувшиеся совершенствования оригинальной авторской методики и заключающиеся в ускорении самой процедуры, увеличении мощности излучения, в изменении параметров воздействия при сохранении экспозиционной дозы. В результате кросслинкинга роговичного коллагена улучшается качество зрения у пациентов с эктатическими заболеваниями роговицы, что создаёт благоприятные перспективы дальнейшего совершенствования как самого метода, так и определения времени для наиболее эффективного его применения.

ВЫВОД

Коллагеновый кросслинкинг роговицы представляет собой эффективный инструмент, позволяющий задержать прогрессирование и достичь стабилизации течения различных эктатических форм патологии роговицы. Дополнительным положительным эффектом применения этого метода является повышение зрительных функций и улучшение качества жизни 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, П.А. Данилов — сбор, обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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.)]
- Папанян С.С., Новиков С.А., Саакян А.С., Фролов О.А. Результаты ретроспективного исследования коллагенового кросслинkinга при кератоконусе на ранних стадиях заболевания // Современная оптометрия. — 2015. — № 10 (90). — С. 20–24. [Papanyan SS, Novikov SA, Saakyan AS, Frolov OA. The results of retrospective studies of cross-linking for keratoconus in the early stages. *Actual Optometry*. 2015;(10(90)):20-24. (In Russ.)]
- Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res*. 1980;31(4):435-441.
- Angunawela RI, Arnalich-Montiel F, Allan BD. Peripheral sterile corneal infiltrates and melting after collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(3):606-607. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.11.050.
- Vykhovskaya Y, Li X, Epifantseva I, Haritunians T, et al. Variation in the lysyl oxidase (LOX) gene is associated with keratoconus in family-based and case-control studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):4152-4157. doi: 10.1167/iops.11-9268.
- Daxer A, Misof K, Grabner B, et al. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(3):644-648.
- Duan X, McLaughlin C, Griffith M, et al. Biofunctionalization of collagen for improved biological response: scaffolds for corneal tissue engineering. *Biomaterials*. 2007;28(1):78-88. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.08.034.
- Ghanem VC, Ghanem RC, de Oliveira R. Postoperative pain after corneal collagen crosslinking. *Cornea*. 2013;32(1):20-24. doi: 10.1097/ICO.0b013e31824d6fe3.
- Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, et al. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2360-2367. doi: 10.1167/iops.11-9385.
- Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(8):1358-62. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.03.035.
- Kopsachilis N, Tsaousis KT, Tsinopoulos IT, et al. A novel mechanism of UV-A and riboflavin-mediated corneal cross-linking through induction of tissue transglutaminases. *Cornea*. 2013;32(7):1034-1039. doi: 10.1097/ICO.0b013e31828a760d.
- Pollhammer M, Cursiefen C. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(3):588-589. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.09.029.
- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297-319.
- Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA – induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25(9):S824-S828. doi: 10.3928/1081597X-20090813-12.
- Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, et al. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(5):796-801. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.12.039.
- Saad A, Lteif Y, Azan E, et al. Biomechanical properties of keratoconus suspect eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(6):2912-6. doi: 10.1167/iops.09-4304.
- Sady C, Khosrof S, Nagaraj R. Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;214(3):793-797. doi: 10.1006/bbrc.1995.2356.
- Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of crosslinks in corneal tissue. *Exp Eye Res*. 1998;66(1):97-103.
- Tomkins O, Garzozzi HJ. Collagen cross-linking: Strengthening the unstable cornea. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(4):863-867.
- Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(4):356-360. doi: 10.1097/O1.icu.0000233954.86723.25.
- 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.
- Zhang Y, Conrad AH, Conrad GW. Effects of ultraviolet-A and riboflavin on the interaction of collagen and proteoglycans during corneal cross-linking. *J Biol Chem*. 2011;286(15):13011-13022. doi: 10.1074/jbc.M110.169813.

Сведения об авторах

Олег Алексеевич Фролов — аспирант кафедры офтальмологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; заведующий отделением сложной оптической коррекции, Диагностический центр № 7 (глазной) для взрослого и детского населения, Санкт-Петербург. E-mail: oleg524@mail.ru.

Information about the authors

Oleg A. Frolov — Post-Graduate Student, Department of Ophthalmology with the Clinic, Academician I.P. Pavlov First St. 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.

Сведения об авторах

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

Павел Анатольевич Данилов — аспирант кафедры офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: pdanilov1989@gmail.com.

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

Information about the authors

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

Pavel A. Danilov — Post-Graduate Student, Department of Ophthalmology with the Clinic. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdanilov1989@gmail.com.

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