



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.1.019>
УДК 713.591.484.3-617.7-007.681



Туйчибаева Д.М. ✉, Ким А.А.

Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

Современные аспекты лечения кератоконуса. Обзор

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Туйчибаева Д.М.; сбор литературного материала, обработка, написание текста – Ким А.А.

Подана: 20.02.2023

Принята: 06.03.2023

Контакты: dyly@mail.ru

Резюме

Кератоконус – прогрессирующее дегенеративное заболевание роговицы, вызывающее нарушение структуры и организации роговичного коллагенового матрикса и приводящее к истончению и протрузии. До недавнего времени лечение кератоконуса включало в себя зрительную реабилитацию на ранних стадиях и хирургическое лечение на поздних стадиях, при этом ни один из методов лечения не воздействовал на причину развития заболевания. Лечение кератоконуса значительно изменилось за последние 2 десятилетия. Появление новых вмешательств, таких как кросслинкинг роговицы, интрастромальные роговичные сегменты и комбинированные методы лечения, предоставляет специалистам по роговице множество вариантов лечения для зрительной реабилитации пациентов с кератоконусом. В этом обзоре обобщаются текущие данные об этих методах лечения и подчеркивается их место в лечении кератоконуса, в то время как многообещающие новые методы лечения находятся в стадии изучения.

Ключевые слова: эктазия роговицы, ускоренный кросслинкинг, кросслинкинг, CXL Plus, Epi-On-кросслинкинг, интрастромальные роговичные сегменты, алгоритм лечения кератоконуса

Tuychibaeva D. ✉, Kim A.

Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

Modern Aspects of Keratoconus Treatment. A Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing – Tuychibaeva D.; collection of literary material, processing, writing the text – Kim A.

Submitted: 20.02.2023

Accepted: 06.03.2023

Contacts: dyly@mail.ru

Abstract

Keratoconus is a progressive degenerative disease of the cornea that disrupts the structure and organization of the corneal collagen matrix, leading to thinning and protrusion. Until recently, the treatment of keratoconus included visual rehabilitation in the early stages and surgical treatment in the later stages, with none of the treatments affecting the cause of the disease. Keratoconus management has significantly changed over the last two decades. The advent of new interventions such as cornea cross-linking, intrastromal corneal ring segments, and combined treatments provide corneal clinicians a variety of treatment options for the visual rehabilitation of keratoconus patients. This review summarizes current evidence for these treatments and highlights their place in keratoconus management while new promising emerging therapies are being investigated.

Keywords: accelerated cross-linking, corneal cross-linking, corneal ectasia, CXL Plus, Epi-On cross-linking, intrastromal corneal ring segments, keratoconus treatment algorithm

■ ВВЕДЕНИЕ

Кератоконус – это прогрессирующее, двустороннее, асимметричное, эктатическое заболевание, вызывающее прогрессирующее истончение и выпячивание роговицы, что приводит к неправильному астигматизму и ухудшению зрения [80]. Термин «кератоконус» происходит от греческих слов *kerato-idis* (роговица) и *konos* (конус). Джон Ноттингем считается первым автором, описавшим кератоконус и его признаки [33]. Интересно, что предложенный им алгоритм лечения имеет много общего с тем, который используется сегодня: оптические устройства являются предпочтительным вариантом лечения на легких стадиях, а хирургическое вмешательство – крайней мерой [31]. Недавний проект с использованием модифицированного метода Дельфи привлек экспертов со всего мира для выяснения противоречий, существующих в отношении кератоконуса и других эктатических заболеваний [32]. 36 офтальмологов поделились своим опытом, чтобы прийти к единому мнению относительно определения, методов диагностики и вариантов лечения кератоконуса и других эктатических заболеваний. В результате кератоконус был отнесен к термину «первичная эктатическая болезнь» в отличие от других патологий роговицы, которые приводят к истончению роговицы без эктатического компонента.



■ ТЕКУЩИЕ ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ВЕДЕНИЯ КЕРАТОКОНУСА

Очки и контактные линзы при кератоконусе

Очки можно использовать на ранних стадиях кератоконуса. Часто трудно достичь удовлетворительного зрения в очках из-за различных факторов заболевания, таких как высокий неправильный астигматизм и значительная анизометропия. Контактные линзы могут обеспечить удовлетворительное зрение, устраняя аномалии рефракции и передней части роговицы у пациентов с кератоконусом [8].

Тип назначаемых контактных линз зависит от стадии кератоконуса [49]. Мягкие линзы, мягкие торические или индивидуальные мягкие торические контактные линзы могут быть адекватными на ранних стадиях заболевания для коррекции миопии, правильного астигматизма и умеренно неправильного астигматизма. По мере прогрессирования заболевания могут потребоваться жесткие газопроницаемые линзы (ЖГПЛ) или различные специализированные линзы, такие как гибридные, контррейлерные или склеральные [49].

Мягкие контактные линзы обеспечивают адекватное зрение, достаточный слезообмен, оксигенацию роговицы, а также простоту обращения и низкий уровень инфицирования при правильном обращении. ЖГПЛ обеспечивают лучшее зрение, чем мягкие линзы, в более запущенных случаях, но часто связаны с дискомфортом и ощущением инородного тела, трудностями с центрированием оптики в сильно децентрированных верхушках конусов и невозможностью правильной подгонки линзы в некоторых запущенных случаях [79].

Однако последние разработки в области материалов и дизайна линз позволили решить эти проблемы. В случае непереносимости RGP как комбинация дополнительных линз, так и гибридные линзы могут сократить время ношения [83]. Комбинированный подход включает роговичную линзу ЖГПЛ поверх мягкой силиконгидрогелевой линзы, сочетая повышенный комфорт пациента с адекватными зрительными характеристиками. Например, мягкая линза с высокой положительной оптической силой (4 дптр) улучшает центрирование жесткой линзы в случае провисания конуса.

Гибридные линзы состоят из центральной линзы ЖГПЛ и мягкой линзы в виде юбки [83], таким образом сочетая визуальные характеристики жесткой линзы с комфортом и стабильностью мягкой линзы. Склеральные линзы часто используют в запущенных случаях. Современные склеральные линзы обеспечивают хорошее зрение и комфорт [78].

Усовершенствованные материалы линз с высокой кислородопроницаемостью и уникальным дизайном обеспечивают более высокое насыщение роговицы кислородом. Использование ОКТ переднего сегмента и различных форм инструментов для измерения корнеосклерального профиля способствует индивидуальному подбору, что значительно улучшает переносимость линз и зрительные результаты [7].

Интрастромальные роговичные сегменты (ИСПС)

ИСПС представляют собой медицинские устройства, изготовленные из синтетического материала и предназначенные для изменения морфологии и преломляющей способности роговицы. Имплантация ИСПС – безопасная и обратимая методика, позволяющая добиться уплощения роговицы и улучшения зрения. Несколько факторов, таких как тип ИСПС, техника введения и выбор пациента, влияют на окончательный результат [37].

Таблица 1

Характеристики различных типов ИСПС

Table 1

Characteristics of different types of intrastromal corneal segments

Название	Производитель	Длина дуги (°)	Толщина (мм)	Внутренний диаметр (мм)	Внешний диаметр (мм)	Профиль
Intacs	Addition Technology Inc. Sunnyvale, CA, USA	150	0,25–0,45	6,8	8,1	Гексагональный
Keraring	Mediphacos Ltd, Belo Horizonte, Brazil	90–210	0,15–0,35	5,0	6,0	Треугольный
Intacs SK	Addition Technology Inc. Sunnyvale, CA, USA	150	0,4–0,45	6,0	7,3	Овальный
MyoRing	Diopex GmbH, Linz, Austria	360	0,15–0,35	5,0–8,0	5,0–8,0	Треугольный

В настоящее время доступны разнообразные типы ИСПС различной толщины, диаметра и профиля (табл. 1). Правильный выбор ИСПС зависит главным образом от аномалии рефракции, толщины роговицы и показателей кератометрии пациента с кератоконусом. Кольца меньшего диаметра обеспечивают повышенный уплощающий эффект и часто используются у пациентов с более высокими аномалиями рефракции [92].

Правильный отбор пациентов имеет решающее значение для окончательного визуального результата имплантации ИСПС. Не существует общих рекомендаций, но большинство авторов согласны с тем, что пациенты должны соответствовать следующим критериям:

- корректированная острота зрения вдаль ниже 0,9;
- непереносимость использования контактных линз;
- отсутствие помутнения роговицы.

Создание каналов в глубине роговицы (70–80% от общей толщины роговицы), куда будут вводиться сегменты, может быть достигнуто либо механическим способом, либо с использованием фемтосекундного лазера [89]. Создание фемтосекундного лазерного туннеля повысило безопасность имплантации ИСПС, обеспечив точную глубину имплантации и снизив риск операционных и послеоперационных осложнений.

На сегодняшний день не существует устоявшихся номограмм процедуры и большинство исследователей используют эмпирические данные и субъективный анализ. Количество имплантированных сегментов, место введения и использование нескольких сегментов разных стилей различаются в разных исследованиях. Что касается количества сегментов, Alio et al. сообщили, что оно должно определяться в соответствии с топографической картиной кератоконуса: в случае центральных конусов имплантация 2 сегментов дает оптимальные результаты, в то время как в случае нижнего выпячивания должно быть достаточно 1 имплантата [1]. Сиганос и др. сообщили об удовлетворительных визуальных результатах после имплантации 2 сегментов с длиной дуги 160° при корректировке толщины в соответствии с аномалией рефракции пациента [95].



Точно так же нет согласия относительно местоположения имплантата. Некоторые авторы сообщают о лучших визуальных результатах, когда разрез роговицы выполняется на височной стороне роговицы, тогда как другие считают, что разрез следует делать по наиболее крутому меридиану [95, 45].

Большинство авторов сообщают об удовлетворительных результатах после имплантации ИСПС с точки зрения остроты зрения и оптического качества. Похоже, что пациенты с плохой остротой зрения во время операции с большей вероятностью получают пользу от процедуры [99, 100]. Кроме того, отдаленные результаты, по-видимому, зависят от прогрессирования заболевания во время операции, при этом стабильные формы демонстрируют благоприятные результаты в течение более длительного периода времени [100].

Кератопластика: сквозная кератопластика (СКП) – передняя послойная кератопластика (DALK)

До недавнего времени СКП была методом выбора при запущенных формах кератоконуса. Однако усовершенствование оперативных методов увеличило популярность DALK. Преимущества DALK по сравнению с классической СКП заключаются в более низкой частоте отторжения трансплантата, сохранении эндотелиальных клеток, отказе от процедуры «открытого неба» и более коротком периоде послеоперационной инстилляции стероидных препаратов, что приводит к более низкой частоте послеоперационной катаракты и образования глаукомы [80]. Напротив, ограничения метода включают в себя требовательные хирургические навыки, необходимые для выполнения техники DALK, и тот факт, что ее нельзя легко применить на роговицах с помутнениями, неоваскуляризацией или водянкой в анамнезе [87].

Несмотря на популярность DALK среди хирургов при кератоконусе, качественных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивающих эти 2 метода, очень мало. Существующие данные подтверждают уменьшение отторжения и рефракционного астигматизма при DALK, но лучшие результаты зрения при СКП [76]. Однако кажется, что правильно выполненная DALK дает те же зрительные результаты, что и СКП. В исследованиях, в которых зрительные результаты DALK были хуже, чем СКП, это несоответствие связано с неполным расслоением стромы и остаточной стромой над десцеметовой мембраной (ДМ). Плохие зрительные результаты, по-видимому, зависят от глубины диссекции (без выявления обнаженной ДМ), а не от регулярности и гладкости остаточного стромального ложа [76], как показано в недавнем исследовании, в котором сравнивали десцеметовую и преддесцеметовую послойную кератопластику с помощью фемтосекундного лазера [65].

Что касается частоты осложнений, зарегистрированные случаи отторжения трансплантата при сквозной кератопластике колеблются от 2,3 до 68% [62, 40, 38], хотя частота отторжения трансплантата в этих глазах, как правило, меньше, благодаря немедленному применению кортикостероидной терапии [62]. DALK избавляет от трансплантации эндотелия, тем самым устраняя возможность его отторжения. Однако эпителиальное, стромальное и смешанное эпителиально-стромальное отторжение трансплантата может происходить с частотой 8–10% [74, 107]. Ожидается, что выживаемость трансплантата будет дольше при использовании DALK [76]. Согласно Бордери и др., использование совместной регрессионной модели предсказало среднюю продолжительность жизни для трансплантатов СКП 17,9 года по

сравнению с 49 годами для DALK [10]. Наиболее частым осложнением операции DALK является перфорация десцеметовой мембраны во время операции [22]. Риск меньше у пожилых пациентов, у которых, как правило, более толстая десцеметовая мембрана. В зависимости от стадии операции может потребоваться переход на СКП. Несколько авторов обратились к этой проблеме и предложили варианты техники, снижающие частоту этого осложнения [30, 5]. Недавно было предложено создание туннелей с использованием фемтосекундного лазера в качестве предварительного создания большого воздушного пузыря. Diakonis et al. [23], Siebelmann et al. сообщили о повышенной безопасности интраоперационного использования ОКТ при DALK [94].

Применение фемтосекундного лазера (ФСЛ) показало многообещающие результаты в улучшении послеоперационных результатов при обеих методиках [27, 29]. В СКП ФСЛ может достичь большей точности при разрезании донорской или реципиентной роговицы, сводя к минимуму смещение и повышая стабильность раны [105]. Кроме того, ФСЛ можно использовать для создания различных конфигураций ран, недостижимых с помощью обычных методов трепанации, таких как цилиндрическая, грибовидная или зигзагообразная конфигурации [29]. Таким образом можно добиться уменьшения послеоперационного астигматизма и ускорения заживления ран. Однако сообщения противоречивы. Фарид и др. [27] сравнили 49 глаз 43 пациентов, перенесших СКП с зигзагообразным разрезом с помощью ФСЛ, и 17 глаз 14 пациентов, которым была проведена традиционная аспирационная трепанация по Бэррону. Они обнаружили, что наибольшая разница в астигматизме наблюдалась через 1 месяц, а затем через 3 месяца, когда средний астигматизм составлял 4,5 дптр в традиционной группе по сравнению с 3,0 дптр в группе ФСК. С другой стороны, Даниэль и др. [21] не обнаружили существенной разницы в рефракционных и зрительных результатах после СКП с помощью ФСЛ по сравнению с кератопластикой с помощью трепановой системы. Большинство авторов согласны с тем, что СКП с помощью ФСЛ обеспечивает более быстрое и стабильное заживление ран, позволяя раньше полностью снять швы, чем традиционная СКП. Тем не менее долгосрочные рефракционные результаты 2 методов кажутся одинаковыми.

Использование ФСЛ в DALK позволяет создавать точные ламеллярные разрезы и боковые разрезы, облегчая использование ножниц для отсечения остаточной стромы от десцеметовой мембраны и обеспечивая более надежное закрытие раны и более раннее снятие швов [60].

Кросслинкинг роговицы

Внедрение кросслинкинга роговицы (CXL) в конце 1990-х гг. значительно изменило тактику ведения пациентов с кератоконусом [106]. Недавние исследования сообщают о значительном снижении ежегодного количества кератопластик, выполняемых после введения CXL [86, 30]. В большинстве исследований сообщается о более 90% успешности стабилизации прогрессирования кератоконуса после применения CXL [106].

Для достижения укрепляющего эффекта тканей роговицы и остановки прогрессирования кератоконуса применение рибофлавина (витамина B2) сочетают с ультрафиолетовым (УФ-А) облучением. Рибофлавин играет роль фотосенсибилизатора в процессе фотополимеризации и в сочетании с УФ-А-облучением увеличивает



образование внутрифибриллярных и межфибриллярных карбонильных ковалентных связей коллагена посредством молекулярного процесса, который до сих пор полностью не выяснен [109]. Эффект кросслинкинга роговицы можно определить по демаркационной линии, наблюдаемой при осмотре с помощью щелевой лампы и при ОКТ переднего сегмента. Многие исследователи считают, что эта демаркационная линия может служить индикатором глубины и объема лечения [107].

Стандартный Дрезденский протокол включает удаление центральных 8–10 мм эпителия и нанесение раствора рибофлавина (0,1% рибофлавин-5-фосфата и 20% декстрана Т-500) на поверхность роговицы за 30 мин до облучения и через 5–10 мин в течение 30-минутного воздействия УФ-А-излучения с длиной волны 370 нм и мощностью 3 мВт/см². Было предложено несколько других протоколов, которые либо сохраняют эпителий роговицы, либо сокращают время воздействия, как описано ниже.

В ряде исследований показаны положительные результаты лечения CXL при кератоконусе с точки зрения остроты зрения и топографических показателей [107, 105, 102, 18, 104, 51]. Проспективное клиническое исследование Hersh et al. продемонстрировало улучшение остроты зрения и максимальной кератометрии у пациентов с прогрессирующим кератоконусом [89]. Винчигерра и др. сообщили об улучшении роговичных и общих аберраций волнового фронта, а также о некорригированной и корригированной остроте зрения после 12-месячного наблюдения после CXL [107]. Виттиг-Сильва и др. в их проспективном рандомизированном исследовании сообщали о статистически значимом выравнивании самого крутого смоделированного значения кератометрии и улучшенной остроте зрения [104]. Интересно, что эффект лечения CXL, по-видимому, распространяется за пределы первых месяцев операции, а долгосрочные наблюдения показывают, что уплощение роговицы продолжалось до нескольких лет после лечения [35, 82, 13]. Предоперационные факторы, которые предсказывают эффективность перекрестного связывания, не были четко установлены, хотя кажется, что крутые роговицы с предоперационными значениями кератометрии выше 58 дптр и эксцентричным расположением конуса имеют более высокую частоту осложнений [51].

С точки зрения безопасности правильное применение Дрезденского протокола у пациентов с толщиной роговицы не менее 400 мкм считается безопасной процедурой [56]. Следует отметить, что измерение толщины роговицы следует проводить после удаления эпителия и до нанесения рибофлавина и облучения УФ-А-светом, чтобы предотвратить токсичность УФ-излучения для эндотелия. Применение гипосмолярного рибофлавина показано пациентам с пограничной толщиной роговицы, вызывающей отек ткани, хотя есть некоторые опасения по поводу повышенной эндотелиальной токсичности и снижения эффективности лечения. Большинство осложнений CXL возникает из-за санации эпителия; к ним относятся инфекция, стерильные инфильтраты, отсроченная реэпителизация, отек роговицы и помутнение роговицы [51].

CXL Plus. На протяжении многих лет кросслинкинг роговицы зарекомендовал себя как эффективная и безопасная процедура для остановки прогрессирования кератоконуса и повышения резистентности роговицы. Тем не менее зрительная реабилитация при кератоконусе также требует устранения неравномерности кривизны роговицы и уменьшения остаточной аномалии рефракции. Было предложено несколько адъювантных методов лечения в сочетании с лечением CXL, чтобы не только

остановить прогрессирование кератоконуса, но также улучшить функциональное зрение и отсрочить или даже предотвратить кератопластику. Термин CXL Plus, введенный в 2011 г. Kymionis, относится к нескольким комбинированным рефракционным процедурам, изученным для улучшения результата CXL [59].

CXL с фоторефрактивной кератэктомией (ФРК) под контролем топографии была первой комбинированной процедурой CXL, выполненной с использованием эксимерного лазера. С тех пор было предложено несколько вариантов этой техники, связанных со сроками проведения 2 процедур (одновременных или последовательных), максимальной рекомендуемой глубиной абляции и использованием митомицина С [47, 44, 43, 57].

Что касается последовательности процедур, Kanellopoulos в своем сравнительном исследовании показал, что одновременная ФРК с топографическим контролем в тот же день с последующим CXL более эффективна, чем последовательный CXL с отсроченной (6 месяцев и более) ФРК в зрительной реабилитации эктазии [47]. Комбинация методов лечения, предложенная его командой, включала последовательную эксимерлазерную абляцию эпителия (50 мкм), частичную эксимерлазерную стромальную абляцию под контролем топографии и облучение ультрафиолетом А с высокой плотностью энергии (10 мВт/см²), ускоренный (10 мин) CXL (Афинский протокол) [44]. В недавней попытке включить компенсацию циклоторсии в индивидуальное лечение с топографическим контролем последовательность процедур была немного изменена: частичная ФРК выполнялась перед этапом фототерапевтической кератэктомии (ФТК) (расширенный протокол Афин) [43].

Что касается использования митомицина С после ФРК, Канеллопулос использовал митомицин С 0,02% в течение 20 с [47]. С другой стороны, Кимионис и соавт. избегали применения митомицина С на основании гипотезы о том, что кросслинкинг аблированной стромы дает преимущество депопуляции кератоцитов в передней строме, что может уменьшить возможность образования помутнения [57].

Ремоделирование передней части роговицы и регрессия неровностей передней части роговицы с помощью трансэпителиальной фототерапевтической кератэктомии (t-ФТК) до применения CXL оказались ценной альтернативой механической обработке эпителия роговицы. Критский протокол, в котором впервые была описана эта техника, и несколько других последующих исследований показали улучшение зрения и рефракции [53, 48]. Потенциальным объяснением улучшенных результатов является то, что выполнение t-ПТК в глазах с кератоконусом позволяет эксимерлазерной абляции удалять эпителий роговицы вместе со стромальной тканью роговицы на вершине конуса, тем самым выравнивая переднюю поверхность роговицы и повышая эффективность перекрестной абляции [53].

Комбинированное лечение кросслинкингом роговицы и ИСПС обеспечивает не только стабилизацию кератоконуса, но и улучшение зрительных и топографических результатов у пациентов с кератоконусом. Есть несколько сообщений о многообещающих результатах [2, 101] при комбинированном лечении, хотя некоторые исследования показали, что синергетический эффект не превосходит имплантацию только ИСПС. Например, Cakir et al. [11] и Ferenczy et al. [28] не смогли продемонстрировать превосходство комбинированного лечения ИСПС и CXL над лечением только ИСПС.

Кросслинкинг роговицы можно проводить до, во время или после имплантации ИСПС, но идеальная последовательность и сроки этой комбинации все еще неясны.



Лю и др. ретроспективно обследован 41 глаз. Их разделили на 3 группы. Группе 1 была проведена единственная имплантация ИСПС, группе 2 – сначала ИСПС, а затем сразу после нее CXL, а группе 3 – сначала CXL, а затем ИСПС спустя долгое время. Между этими 3 группами не было обнаружено существенных различий [63]. Напротив, в проспективном рандомизированном исследовании Coskunseven et al. показали, что установка ИСПС с последующим CXL приводила к статистически лучшим кератометрическим, рефракционным и визуальным результатам, чем CXL с последующей имплантацией кольца [16].

Имплантация факичных интраокулярных линз (ФИОЛ) в дополнение к CXL является еще одним альтернативным комбинированным методом лечения кератоконуса, проводимым для оптимизации результатов CXL. В настоящее время для внутриглазной рефракционной коррекции доступны 3 типа ФИОЛ: с угловой опорой, с фиксацией на радужной оболочке и заднекамерной ИОЛ. Хотя предварительные результаты являются многообещающими [4, 54, 26, 90], необходимы долгосрочные рандомизированные сравнительные проспективные исследования с большими когортами, чтобы оценить стабильность и потенциальные осложнения процедуры и предложить альтернативные методы лечения в случае прогрессирования кератоконуса и изменения рефракции.

Лечение, сочетающее кросслинкинг с ИСПС и ФРК, также продемонстрировало многообещающие результаты. Комбинированное лечение показало значительное улучшение нескорректированной остроты зрения вдаль, скорректированной остроты зрения вдаль, значения центральной кератометрии и, следовательно, зрительной функции у пациентов с умеренным кератоконусом [17, 19, 39, 46, 52, 55]. Долгосрочное наблюдение будет важно для этих пациентов, чтобы определить стабильность визуальных результатов.

Акселерированный (ускоренный) кросслинкинг роговицы. С учетом благоприятных результатов стабилизации эктазии с помощью кросслинкинга роговицы, клинические усилия направлены на оптимизацию времени процедуры, интра- и послеоперационного комфорта и эффективности.

Например, новой альтернативой является ускоренный CXL с использованием УФ-А более высокой интенсивности излучения для сокращения времени, необходимого для доставки эквивалентной общей дозы энергии [34, 91]. Этот метод основан на законе фотохимической взаимности Бунзена – Роско. То есть тот же фотохимический эффект может быть достигнут путем доставки аналогичной общей энергии за более короткий период времени.

Несколько недавних исследований *in vivo* с использованием различных протоколов показали, что процедура безопасна и эффективна для остановки прогрессирования эктазии (табл. 2). Yildirim et al. сравнили 74 глаза, подвергнутых предполагаемому УФ-излучению 5,4 Дж/см², и 72 глаза, обработанных излучением 7,2 Дж/см², и обнаружили сходные рефракционные и топографические результаты в 2 группах [108]. Alnawaiseh et al. использовали 18 мВт/см² для 5-минутного протокола на 28 глазах со средним временем наблюдения 21,7 месяца, сообщая об эффективной остановке прогрессирования кератоконуса [3]. Tomita et al. исследовали 2 разных времени применения рибофлавина (15 и 30 мин) [96]. В этом исследовании оба протокола имели схожие результаты по сравнению с обычным CXL. Что касается безопасности и времени восстановления после процедуры, Ozgurhan et al. и Hashemian

et al. обнаружили меньшее повреждение суббазальных нервов при использовании ускоренных протоколов [73, 36].

Некоторые исследователи наблюдали более мелкую послеоперационную демаркационную линию, что указывает на снижение проникновения рибофлавина и глубины воздействия CXL [71]. Однако Kymionis et al. при использовании модифицированных ускоренных протоколов (18 мВт/см² в течение 7 мин и 9 мВт/см² в течение 14 мин) не было обнаружено различий в глубине демаркационной линии по сравнению

Таблица 2
Сравнительные рандомизированные контрольные испытания между протоколами ускоренного перекрестного связывания и Дрезденским протоколом
Table 2
Comparative randomised control trials between accelerated cross-linking protocols and the Dresden protocol

Автор	Количество глаз и используемый протокол	Наблюдение (месяцы)	Результаты
Hashemi et al. [34]	31 глаз, 18 мВт/см ² , 5 мин против 31 глаза по Дрезденскому протоколу	18	Сравнимые результаты и профиль безопасности между методами
Sherif [91]	14 глаз, 30 мВт/см ² в течение 4 мин 20 с против 11 глаз по Дрезденскому протоколу	12	Обе группы имели сопоставимое улучшение остроты зрения
Ng et al. [70]	12 глаз, 9 мВт/см ² в течение 10 мин против 14 глаз по Дрезденскому протоколу	13,9±6,3	Обе процедуры остановили прогрессирование кератоконуса. В традиционной группе наблюдалось большее уплощение роговицы, что коррелировало с более глубокой демаркационной линией стромы роговицы
Razmjoo et al. [84]	20 глаз, 18 мВт/см ² в течение 5 мин против 20 глаз по Дрезденскому протоколу	6	Нет существенной разницы в остроте зрения, критериях рефракции и топографических критериях
Cinar et al. [15]	13 глаз, 9 мВт/см ² в течение 10 мин против 13 глаз по Дрезденскому протоколу	6	Нет статистически значимой разницы в визуальных и рефракционных результатах между 2 группами
Choi et al. [14]	13 глаз, 30 мВт/см ² в течение 3 мин 40 с против 15 глаз по Дрезденскому протоколу	6	A-CXL показал меньший эффект топографического выравнивания, чем обычный Дрезденский протокол
Tomita et al. [96]	30 глаз получали предварительное замачивание рибофлавином в течение 15 мин и 30 мВт/см ² в течение 3 мин по сравнению с 18 глазами по Дрезденскому протоколу	12	Обе процедуры были безопасными и эффективными для остановки прогрессирования кератоконуса
Shetty et al. [93]	36 глаз, 3 мВт/см ² в течение 30 мин 36 глаз, 9 мВт/см ² в течение 10 мин 33 глаза, 18 мВт/см ² в течение 5 мин 33 глаза, 30 мВт/см ² в течение 3 мин	12	Обычный CXL и ускоренный CXL с облучением 9 и 18 мВт/см ² показали лучшие визуальные, рефракционные и топографические результаты
Sadoughi et al. [85]	12 глаз, 9 мВт/см ² в течение 10 мин 12 глаз по Дрезденскому протоколу	12	Сходные рефракционные, визуальные, кератометрические и aberрометрические результаты и меньшее неблагоприятное воздействие на толщину роговицы и эндотелиальные клетки в обеих группах
Cummings et al. [20]	66 глаз, Дрезденский протокол 36 глаз, 9 мВт/см ² в течение 10 мин	12	Лучший эффект выравнивания в ускоренной группе



со стандартным CXL [58]. Несмотря на разногласия по поводу эффективности ускоренного сшивания, в последние несколько лет этот метод набирает популярность. Протокол, который обеспечит оптимальные результаты, все еще находится в стадии изучения.

Алгоритм лечения кератоконуса

На сегодняшний день нет конкретных рекомендаций по лечению кератоконуса. Доступны несколько методов лечения, и выбор оптимальной терапии зависит от параметров роговицы пациента и скорости прогрессирования кератоконуса.

У больных с запущенными формами кератоконуса (IV стадия по классификации Amsler – Krumeich) показанными методами лечения являются глубокая передняя послойная кератопластика или сквозная кератопластика [40, 38]. Как упоминалось ранее, перед выбором оптимальной хирургической процедуры необходимо учитывать несколько параметров, таких как толщина роговицы, кривизна роговицы, дисфункция эндотелиальных клеток, помутнение хрусталика, возраст пациента и помутнение роговицы [38].

В менее запущенных случаях кератоконуса (толщина роговицы более 400 мкм при прозрачной роговице) (I, II, III стадии) тактика ведения пациента зависит от 4 факторов: возраста, стабильности заболевания, переносимости очков или контактных линз и степени неровности роговицы. В стабильных случаях при удовлетворительной зрительной функции в очках или контактных линзах нет необходимости в хирургическом вмешательстве, пациентам следует рекомендовать избегать трения глаз и назначать местные антигистаминные препараты. Пациенты должны проходить тщательное офтальмологическое обследование (включая топографию роговицы) каждые 6 месяцев, особенно молодые пациенты, у которых заболевание характеризуется более быстрым прогрессированием.

Напротив, в стабильных случаях кератоконуса с непереносимостью контактных линз или очков (из-за неправильного астигматизма, анизометропии или высокой аномалии рефракции) оптимальным методом лечения является сочетание CXL с транспигментальной фототерапевтической кератэктомией (t-ФТК) и/или топографической фоторефракционной кератэктомией с целью упорядочения поверхности роговицы без дестабилизации статуса заболевания [47, 53]. В качестве альтернативы неровность роговицы можно устранить хирургически путем введения интрастромальных роговичных сегментов (у пациентов с неправильным астигматизмом и толщиной роговицы, не подходящей для лазерной абляции), в то время как у пожилых пациентов со стабильным заболеванием, высокой аномалией рефракции и неправильным астигматизмом следует использовать факическую ИОЛ [45, 42]. Имплантация псевдофакической торической интраокулярной линзы является удовлетворительным вариантом для глаз со стабильным кератоконусом легкой и средней степени тяжести и катарактой [69], в то время как у пациентов старше 50 лет эффективной альтернативой является операция на прозрачном хрусталике с имплантацией заднекамерной линзы.

В случаях, когда топографически установлено прогрессирование заболевания с истончением роговицы или без него, для стабилизации эктатической болезни предлагается лечение CXL. У пациентов с повышенной неровностью роговицы и непереносимостью контактных линз или очков можно рассмотреть комбинацию CXL с дополнительными рефракционными процедурами, чтобы обеспечить как

стабильность роговицы, так и функциональное зрение. Более конкретно, CXL можно комбинировать с t-ФТК и/или ФРК везде, где неровность роговицы может быть улучшена с помощью методов лазерной абляции, при условии, что после абляции и до CXL толщина роговицы остается более 400 мкм [47, 53]. В качестве альтернативы у пациентов, которые не соответствуют пределам безопасности в отношении толщины роговицы для лазерной процедуры, можно использовать ИСПС для изменения формы роговицы и уменьшения ошибки рефракции с последующим CXL для достижения стабильности роговицы [16]. В случаях с высокими аномалиями рефракции (миопия и правильный астигматизм) после выполнения CXL может быть установлена факичная ИОЛ с интервалом 6–12 месяцев [54].

■ БУДУЩЕЕ В ЛЕЧЕНИИ КЕРАТОКОНУСА

Все рассмотренные ранее варианты лечения доказали свою эффективность и безопасность при лечении кератоконуса. Последние технологические достижения создали новую тенденцию к менее инвазивным процедурам. Конечной целью были бы бесшовные процедуры и меньше интра- и послеоперационных осложнений, которые могли бы обеспечить постоянное уплощение роговицы и визуальную реабилитацию.

Импульс CXL

Одной из гипотез, объясняющих меньший эффект, наблюдаемый при протоколах ускоренного кросслинкинга, является более высокое потребление кислорода, ведущее к кислородному истощению. Одним из способов увеличения концентрации кислорода в роговице во время ускоренного CXL является проведение импульсного облучения, позволяющего кислороду диффундировать в строму в периоды без облучения. В результате протоколы включения-выключения могут иметь потенциал для увеличения эффекта укрепления роговицы, получаемого при той же дозе УФ-А, и привести к сокращению времени процедуры за счет повышения эффективности лечения CXL с высокой интенсивностью излучения. Предварительные результаты Reuman et al. и Mazzotta et al. с импульсным облучением являются многообещающими, указывая на безопасность, эквивалентную протоколам непрерывного УФ-облучения, хотя и с большей глубиной демаркационной линии [77, 67]. Park et al. недавно было показано значительно более глубокое воздействие на строму роговицы при использовании ускоренного импульсного УФ-А, чем непрерывного УФ-А [75].

Ері-On-кросслинкинг

В попытке избежать стандартных осложнений лечения CXL и послеоперационной боли было введено несколько методов для усиления проникновения рибофлавина через интактный эпителий. Поиск эффективной методики кросслинкинга с сохранением эпителия является предметом многих исследований. Препараты рибофлавина с добавлением соединений, усиливающих действие роговицы, таких как хлорид бензалкония, этилендиаминтетрауксусная кислота и тетракаин, могут улучшить диффузию рибофлавина, несмотря на присутствие в эпителии [6, 12, 50]. Также были предложены интрастромальные каналы и лоскуты в качестве альтернативных путей [24, 88]. Сообщалось о значительных противоречивых результатах различных трансэпителиальных методов.



Кросслинкинг роговицы с помощью ионофореза представляет собой неинвазивный подход, при котором электрический ток низкой интенсивности усиливает проникновение рибофлавина в строму и способствует более точной и гомогенной диффузии ионизированной молекулы через эпителий [25]. Исследования *ex vivo* на трупных роговицах кролика и человека показали, что трансэпителиальный кросслинкинг с помощью ионофореза индуцирует повышение биомеханической устойчивости роговицы человека, сравнимое с таковым, полученным при стандартной процедуре кросслинкинга.

Клинические исследования продемонстрировали улучшение МКОЗ и отсутствие изменений центральной толщины роговицы и плотности эндотелиальных клеток. Тем не менее недавние исследования показывают, что, хотя кросслинкинг роговицы с помощью ионофореза успешно останавливает прогрессирование кератоконуса, стандартная CXL кажется более эффективной с более глубокими перекрестными связями стромального коллагена роговицы и лучшими средними топографическими результатами [41, 64]. Более того, демаркационная линия, обнаруженная после ионофореза, более тусклая и менее глубокая, чем после традиционных методов удаления эпителия [9].

CXL с использованием топографически ориентированного излучения энергии УФ-А

В дополнение к изменению глубины кросслинкинга путем изменения таких параметров, как излучение УФ-А, общая доза энергии и частота УФ-А, латеральное распределение образования связей в роговице можно лучше контролировать с помощью индивидуального УФ-излучения. Шаблоны освещения позволили бы целенаправленно повысить жесткость самых слабых областей роговицы, в отличие от традиционного подхода к равномерному повышению жесткости всей центральной части роговицы. Ряд текущих исследований оценивает эффективность процедур. Mazzotta et al. ретроспективно исследовали 21 глаз, подвергшийся ускоренному кросслинкингу с использованием воздействия УФ-А с выделением энергии от 7,2 до 15 Дж/см² по данным топографической кривизны роговицы с благоприятными результатами через 1 год [66]. Nordström et al. сообщили о подобных многообещающих результатах в своих проспективных клинических испытаниях [72].

Трансплантация боуеновой мембраны

Первое использование послойной трансплантации боуеновой мембраны (БМ) заключалось в лечении стойкого субэпителиального помутнения после эксимерлазерной поверхностной абляции [61]. Melles и его команде пришла в голову идея использовать трансплантацию БМ для остановки прогрессирования кератоконуса [98]. Обоснование трансплантации Боумена заключается в том, что, поскольку фрагментация слоя Боумена является патогномоничным признаком прогрессирующего кератоконуса, частичное восстановление анатомии может быть достигнуто с помощью имплантата в средней части стромы изолированного трансплантата слоя Боумена для ремоделирования кривизны роговицы. В то же время стабилизация эктазии может быть достигнута с помощью шины Bowman, а также за счет реакции заживления раны между стромой хозяина и трансплантатом Bowman. Parker et al. выполнили методику на 22 глазах у 19 пациентов с запущенным кератоконусом. Авторы сообщили

о снижении средней максимальной кератометрии через 1 месяц после операции, которое в дальнейшем оставалось стабильным, и об улучшении среднего значения лучшей очковой коррекцией остроты зрения без изменения плотности эндотелиальных клеток. При 5-летнем наблюдении трансплантация слоя Боумена стабилизировала заболевание в 90% из 22 глаз с прогрессирующим кератоконусом. Авторы пришли к выводу, что с учетом низкого риска осложнений процедура является безопасным и эффективным методом стабилизации кератоконуса и может быть выполнена для отсрочки сквозной или глубокой передней послойной кератопластики [97].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность кератоконуса вариабельна и поражает до 5% населения в некоторых регионах мира, например на Ближнем Востоке. Затронуты оба пола различных этнических групп. Факторы окружающей среды, такие как воздействие солнечного света и сухая погода, трение глаз и генетические факторы, способствуют его развитию. Сочетание новых технологий визуализации и алгоритмов искусственного интеллекта позволило провести более раннюю диагностику и более эффективное лечение, улучшить визуальный прогноз и качество жизни пациентов с кератоконусом.

Лечение кератоконуса значительно изменилось за последние несколько лет. В настоящее время врачи-офтальмологи выполняют ряд методов лечения, которые могут остановить прогрессирование заболевания и изменить форму роговицы безопасным и эффективным способом, что обеспечивает оптимальные зрительные результаты у пациентов с кератоконусом. Будущие разработки могут еще больше повысить безопасность и эффективность этих методов лечения. Необходимы дополнительные исследования, чтобы предоставить клинические данные, подтверждающие их краткосрочную и долгосрочную эффективность.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alió JL, Artola A, Hassanein A, Haroun H, Galal A. One or 2 Intacs segments for the correction of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:943–53.
2. Alió JL, Toffaha BT, Piñero DP, Klonowski P, Javaloy J. Crosslinking in progressive keratoconus using an epithelial debridement or intrastromal pocket technique after previous corneal ring segment implantation. *J Refract Surg*. 2011;27:737–43.
3. Alnawaiseh M, Rosentreter A, Böhm MR, Eveslage M, Eter N, Zumbach L. Accelerated (18 mW/cm²) corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cornea*. 2015;34(11):1427–31.
4. Antonios R, Dirani A, Fadlallah A, et al. Safety and visual outcome of Visian toric ICL implantation after corneal collagen cross-linking in keratoconus: up to 2 years of follow-up. *J Ophthalmol*. 2015;2015:514834. doi:10.1155/2015/514834.
5. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(3):398–403.
6. Armstrong BK, Lin MP, Ford MR, et al. Biological and biomechanical responses to traditional epithelium-off and transepithelial riboflavin-UVA CXL techniques in rabbits. *J Refract Surg*. 2013;29(5):332–41.
7. Bandlitz S, Bäumer J, Conrad U, Wolffsohn J. Scleral topography analysed by optical coherence tomography. *Cont Lens Anterior Eye*. 2017;40(4):242–7.
8. Barnett M, Mannis MJ. Contact lenses in the management of keratoconus. *Cornea*. 2011;30:1510–6.
9. Bonnel S, Berquiga M, De Rivoyre B, et al. Demarcation line evaluation of iontophoresis-assisted transepithelial corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg*. 2015;31(1):36–40.
10. Borderie VM, Sandali O, Bullet J, Gaujoux T, Touzeau O, Laroche L. Long-term results of deep anterior lamellar versus penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012;119(2):249–55.
11. Cakir H, Pekel G, Perente I, Genç S. Comparison of intrastromal corneal ring segment implantation only and in combination with collagen crosslinking for keratoconus. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(5):629–34.
12. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Paradiso AL. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: qualitative investigation by in vivo HRT II confocal analysis. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(Suppl 7):S81–8.

13. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(4):585–93.
14. Choi M, Kim J, Kim EK, Seo KY, Kim TI. Comparison of the conventional Dresden protocol and accelerated protocol with higher ultraviolet intensity in corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Cornea*. 2017;36(5):523–9.
15. Cinar Y, Cingü AK, Türkçü FM, et al. Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(3):218–22.
16. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(12):2084–91.
17. Coskunseven E, Jankov MR II, Grentzelos MA, Plaka AD, Limnopoulou AN, Kymionis GD. Topography-guided transepithelial PRK after intracorneal ring segments implantation and corneal collagen CXL in a three-step procedure for keratoconus. *J Refract Surg*. 2013;29:54–8.
18. Coskunseven E, Jankov MR II, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25:371–6.
19. Coskunseven E, Sharma DP, Jankov MR II, Kymionis GD, Richoz O, Hafezi F. Collagen copolymer toric phakic intraocular lens for residual myopic astigmatism after intrastromal corneal ring segment implantation and corneal collagen crosslinking in a 3-stage procedure for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:722–9.
20. Cummings AB, McQuaid R, Naughton S, Brennan E, Mrochen M. Optimizing corneal cross-linking in the treatment of keratoconus: a comparison of outcomes after standard and high intensity protocols. *Cornea*. 2016;35(6):814–22.
21. Daniel MC, Böhringer D, Maier P, Eberwein P, Birnbaum F, Reinhard T. Comparison of long-term outcomes of femtosecond laser-assisted keratoplasty with conventional keratoplasty. *Cornea*. 2016;35(3):293–8.
22. Den S, Shimmura S, Tsubota K, Shimazaki J. Impact of the descemet membrane perforation on surgical outcomes after deep lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(5):750–4.
23. Diakonis VF, Yoo SH, Hernandez V, et al. Femtosecond-assisted big bubble: a feasibility study. *Cornea*. 2016;35(12):1668–71.
24. Dong Z, Zhou X. Collagen cross-linking with riboflavin in a femtosecond laser created pocket in rabbit corneas: 6-month results. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(1):22–7.
25. Eljarrat-Binstock E, Domb AJ. Iontophoresis: a non-invasive ocular drug delivery. *J Controlled Release*. 2006;110(3):479–89.
26. Fadlallah A, Dirani A, El Rami H, Cherfane G, Jarade E. Safety and visual outcome of Visian toric ICL implantation after corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*. 2013;29:84–9.
27. Farid M, Steinert RF, Gaster RN, Chamberlain W, Lin A. Comparison of penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zig-zag incision versus conventional blade trephination. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1638–43.
28. Ferenczy PA, Dalcegio M, Koehler M, Pereira TS, Moreira H, Luciane Bugmann M. Femtosecond-assisted intrastromal corneal ring implantation for keratoconus treatment: a comparison with crosslinking combination. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(2):76–81.
29. Fung SS, Aiello F, Maurino V. Outcomes of femtosecond laser-assisted mushroom-configuration keratoplasty in advanced keratoconus. *Eye (Lond)*. 2016;30(4):553–61.
30. Godefrooij DA, Gans R, Imhof SM, Wisse RP. Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(7):675–8.
31. Gokul A, Patel DV, McGhee CN. Dr John Nottingham's 1854 landmark treatise on conical cornea considered in the context of the current knowledge of keratoconus. *Cornea*. 2016;35(5):673–8.
32. Gomes JA, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34(4):359–69.
33. Grzybowski A, McGhee CN. The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical cornea: a review. *Clin Exp Optom*. 2013;96(2):140–5.
34. Hashemi H, Mirafab M, Seyedian MA, et al. Long-term results of an accelerated corneal cross-linking protocol (18 mW/cm²) for the treatment of progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(6):1164–70.
35. Hashemi H, Seyedian MA, Mirafab M, Fotouhi A, Asgari S. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet a irradiation for keratoconus: long-term results. *Ophthalmology*. 2013;120:1515–20.
36. Hashemian H, Jabbarvand M, Khodaparast M, Ameli K. Evaluation of corneal changes after conventional versus accelerated corneal cross-linking: a randomized controlled trial. *J Refract Surg*. 2014;30(12):837–42.
37. Heikal MA, Abdelshafy M, Soliman TT, Hamed AM. Refractive and visual outcomes after Keraring intrastromal corneal ring segment implantation for keratoconus assisted by femtosecond laser at 6 months follow-up. *Clin Ophthalmol*. 2016;23(11):81–6.
38. Henein C, Nanavaty MA. Systematic review comparing penetrating keratoplasty and deep anterior lamellar keratoplasty for management of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*. 2017;40(1):3–14.
39. Iovieno A, Légaré ME, Rootman DB, Yeung SN, Kim P, Rootman DS. Intracorneal ring segments implantation followed by same-day photorefractive keratectomy and corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*. 2011;27:915–8.
40. Jones MN, Armitage WJ, Ayliffe W, et al. Penetrating and deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus: a comparison of graft outcomes in the United Kingdom. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:5625–9.
41. Jouve L, Borderie V, Sandali O, et al. Conventional and iontophoresis corneal cross-linking for keratoconus: efficacy and assessment by optical coherence tomography and confocal microscopy. *Cornea*. 2017;36(2):153–62.
42. Kamiya K, Shimizu K, Kobashi H, et al. Three-year follow-up of posterior chamber toric phakic intraocular lens implantation for the correction of high myopic astigmatism in eyes with keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:177–83.
43. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Novel placido-derived topography-guided excimer corneal normalization with cyclorotation adjustment: enhanced Athens protocol for keratoconus. *J Refract Surg*. 2015;31(11):768–73.
44. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Management of corneal ectasia after LASIK with combined, same-day, topography-guided partial transepithelial PRK and collagen cross-linking: the Athens protocol. *J Refract Surg*. 2011;27(5):323–31.
45. Kanellopoulos AJ, Pe LH, Perry HD, Donnenfeld ED. Modified intracorneal ring segment implantations (INTACS) for the management of moderate to advanced keratoconus: efficacy and complications. *Cornea*. 2006;25:29–33.
46. Kanellopoulos AJ, Skouteris VS. Secondary ectasia due to forceps injury at childbirth: management with combined topography-guided partial PRK and collagen cross-linking (Athens protocol) and subsequent phakic IOL implantation. *J Refract Surg*. 2011;27:635–6.
47. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25:S812–8.

48. Kapasi M, Baath J, Mintsoulis G, Jackson WB, Baig K. Phototherapeutic keratectomy versus mechanical epithelial removal followed by corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(4):344–7.
49. Katsoulos C, Karageorgiadis L, Vasileiou N, Mousafeiropoulos T, Asimellis G. Customized hydrogel contact lenses for keratoconus incorporating correction for vertical coma aberration. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2009;29:321–9.
50. Kissner A, Spoerl E, Jung R, Spekl K, Pillunat LE, Raiskup F. Pharmacological modification of the epithelial permeability by benzalkonium chloride in UVA/riboflavin corneal collagen cross-linking. *Curr Eye Res*. 2010;35(8):715–21.
51. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(8):1358–62.
52. Kremer I, Aizenman I, Lichter H, Shayer S, Levinger S. Simultaneous wavefront-guided photorefractive keratectomy and corneal collagen crosslinking after intrastromal corneal ring segment implantation for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:1802–7.
53. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kankariya VP, Pallikaris IG. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen crosslinking for ectatic disorders: Cretan protocol. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:1939.
54. Kymionis GD, Grentzelos MA, Karavitaki AE, Zotta P, Yoo SH, Pallikaris IG. Combined corneal collagen cross-linking and posterior chamber toric implantable collamer lens implantation for keratoconus. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011;42:e22–5.
55. Kymionis GD, Grentzelos MA, Portaliou DM, et al. Photorefractive keratectomy followed by same-day corneal collagen cross-linking after intrastromal corneal ring segment implantation for pellucid marginal degeneration. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36:1783–5.
56. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet – A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(1):24–8.
57. Kymionis GD, Portaliou DM, Kounis GA, et al. Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:748–55.
58. Kymionis GD, Tsoularas KI, Liakopoulos DA, Skatharoudi CA, Grentzelos MA, Tsakalis NG. Corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified high intensity corneal cross-linking protocol. *J Refract Surg*. 2016;32(4):218–22.
59. Kymionis GD. Corneal collagen cross linking-PLUS. *Open Ophthalmol J*. 2011;5:10.
60. Li S, Wang T, Bian J, Wang F, Han S, Shi W. Precisely controlled side cut in femtosecond laser-assisted deep lamellar keratoplasty for advanced keratoconus. *Cornea*. 2016;35(10):1289–94.
61. Lie J, Droutsas K, Ham L, et al. Isolated Bowman layer transplantation to manage persistent subepithelial haze after excimer laser surface ablation. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(6):1036–41.
62. Liu H, Chen Y, Wang P, et al. Efficacy and safety of deep anterior lamellar keratoplasty vs. penetrating keratoplasty for keratoconus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:1.
63. Liu XL, Li PH, Fournie P, Malecize F. Investigation of the efficiency of intrastromal ring segments with cross-linking using different sequence and timing for keratoconus. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(4):703–8.
64. Lombardo M, Giannini D, Lombardo G, Serrao S. Randomized controlled trial comparing transepithelial corneal cross-linking using iontophoresis with the Dresden protocol in progressive keratoconus. *Ophthalmology*. 2017;124(6):804–12.
65. Lu Y, Grisolia AB, Ge YR, et al. Comparison of femtosecond laser-assisted descemet and predescemet lamellar keratoplasty for keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(1):19–23.
66. Mazzotta C, Moramarco A, Traversi C, Baiocchi S, Iovieno A, Fontana L. Accelerated corneal collagen cross-linking using topography-guided UV-A energy emission: preliminary clinical and morphological outcomes. *J Ophthalmol*. 2016;2016:2031031.
67. Mazzotta C, Traversi C, Paradiso AL, et al. Pulsed light accelerated crosslinking vs continuous light accelerated crosslinking: one-year results. *J Ophthalmol*. 2014;2014:604731. doi:10.1155/2014/604731.
68. Melles GR, Rietveldt FJ, Beekuis WH, Binder PS. A technique to visualize corneal incision and lamellar dissection depth during surgery. *Cornea*. 1999;18:80–6.
69. Nanavaty MA, Lake DB, Daya SM. Outcomes of pseudophakic toric intraocular lens implantation in keratoconic eyes with cataract. *J Refract Surg*. 2012;28(12):884–9.
70. Ng AL, Chan TC, Cheng AC. Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(1):8–14.
71. Ng AL, Chan TC, Lai JS, Cheng AC. Comparison of the central and peripheral corneal stromal demarcation line depth in conventional versus accelerated collagen cross-linking. *Cornea*. 2015;34(11):1432–6.
72. Nordström M, Schiller M, Fredriksson A, Behndig A. Refractive improvements and safety with topography-guided corneal crosslinking for keratoconus: 1-year results. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(7):920–5.
73. Ozgurhan EB, Celik U, Bozkurt E, Demirok A. Evaluation of subbasal nerve morphology and corneal sensation after accelerated corneal collagen cross-linking treatment on keratoconus. *Curr Eye Res*. 2015;40(5):484–9.
74. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(4):375–96.
75. Park YM, Kim HY, Lee JS. Comparison of 2 different methods of transepithelial corneal collagen cross-linking: analysis of corneal histology and hysteresis. *Cornea*. 2017;36(7):860–5.
76. Parker JS, van Dijk K, Melles GR. Treatment options for advanced keratoconus: a review. *Surv Ophthalmol*. 2015;60:459–80.
77. Peyman A, Nouralishahi A, Hafezi F, Kling S, Peyman M. Stromal demarcation line in pulsed versus continuous light accelerated corneal cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg*. 2016;32:206–8.
78. Picot C, Gauthier AS, Campolmi N, Delbosc B. Quality of life in patients wearing scleral lenses. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38(7):615–9.
79. Piskals B, Fink BA, Hill RM. Oxygen demands with hybrid contact lenses. *Optom Vis Sci*. 2007;84:334–42.
80. Pramanik S, Musch DC, Sutphin JE, Farjo AA. Extended long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Ophthalmology*. 2006;113:1633–8.
81. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42:297–319.
82. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(1):41–6.
83. Rathi VM, Mandathara PS, Dumpati S. Contact lens in keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(8):410–5.
84. Razmjoo H, Peyman A, Rahimi A, Modrek HJ. Cornea collagen cross-linking for keratoconus: a comparison between accelerated and conventional methods. *Adv Biomed Res*. 2017;22(6):10.
85. Sadoughi MM, Einollahi B, Baradaran-Rafii A, Roshandel D, Hasani H, Nazeri M. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in patients with keratoconus: an inpatient comparative study. *Int Ophthalmol*. 2016. doi:10.1007/s10792-016-0423-0.

86. Sandvik GF, Thorsrud A, Raen M, Ostern AE, Sathre M, Drolsum L. Does corneal collagen cross-linking reduce the need for keratoplasties in patients with keratoconus? *Cornea*. 2015;34(9):991–5.
87. Sarnicola V, Toro P, Gentile D, Hannush SB. Descemet DALK and preDescemet DALK: outcomes in 236 cases of keratoconus. *Cornea*. 2010;29:53–9.
88. Seiler TG, Fischinger I, Senft T, Schmidinger G, Seiler T. Intrastromal application of riboflavin for corneal crosslinking. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(7):4261–5.
89. Shabayek MH, Alió JL. Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction. *Ophthalmology*. 2007;114(9):1643–52.
90. Shafik Shaheen M, El-Kateb M, El-Samadouny MA, Zaghloul H. Evaluation of atoric implantable collamer lens after corneal collagen crosslinking in treatment of early-stage keratoconus: 3-year follow-up. *Cornea*. 2014;33(5):475–80.
91. Sherif AM. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in the treatment of mild keratoconus: a comparative study. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1435–40.
92. Shetty R, Kurian M, Anand D, Mhaske P, Narayana KM, Shetty BK. Intacs in advanced keratoconus. *Cornea*. 2008;27:1022–9.
93. Shetty R, Nagaraja H, Jayadev C, Pahuja NK, Kurian Kummelil M, Nuijts RMMA. Accelerated corneal collagen cross-linking in paediatric patients: two-year follow-up results. *BioMed Res*. 2014;2014:894095. doi:10.1155/2014/894095.
94. Siebelmann S, Steven P, Cursiefen C. Intraoperative optical coherence tomography in deep anterior lamellar keratoplasty. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233(6):717–21.
95. Siganos D, Ferrara P, Chatzinikolas K, Bessis N, Papastergiou G. Ferrara intrastromal corneal rings for the correction of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28:1947–51.
96. Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(6):1013–20.
97. van Dijk K, Liarakos VS, Parker J et al. Bowman layer transplantation to reduce and stabilize progressive, advanced keratoconus. *Ophthalmology*. 2015;122(5):909–17.
98. van Dijk K, Parker J, Tong CM, et al. Midstromal isolated Bowman layer graft for reduction of advanced keratoconus: a technique to postpone penetrating or deep anterior lamellar keratoplasty. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(4):495–501.
99. Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, et al. Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(3):575–84.
100. Vega-Estrada A, Alió JL, Plaza-Puche AB. Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation in young patients: five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(6):1145–52.
101. Vicente LL, Boxer Wachler BS. Factors that correlate with improvement in vision after combined Intacs and trans-epithelial corneal crosslinking. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(12):1597–601.
102. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, et al. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology*. 2009;116:369–78.
103. Watson SL, Tuft SJ, Dart JK. Patterns of rejection after deep lamellar keratoplasty. *Ophthalmology*. 2006;113(4):556–60.
104. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg*. 2008;24(7):S720–5.
105. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620–7.
106. Wollensak G. Corneal collagen crosslinking: new horizons. *Expert Rev Ophthalmol*. 2010;5:201–15.
107. Yam JC, Chan CW, Cheng AC. Corneal collagen cross-linking demarcation line depth assessed by Visante OCT after CXL for keratoconus and corneal ectasia. *J Refract Surg*. 2012;28(7):475–81.
108. Yildirim Y, Olcucu O, Gunaydin ZK, et al. Comparison of accelerated corneal collagen cross-linking types for treating keratoconus. *Curr Eye Res*. 2017;30:1–5.
109. 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):13011–22.