

Медикаментозная коррекция синдрома «сухого глаза» у пациентов с кератоконусом, перенесших процедуру кросслинкинга

И.А. Бубнова, Г.Б. Егорова, В.В. Аверич, Т.С. Митичкина

ФГБНУ «НИИГБ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить изменения состояния слезной пленки (СП) у пациентов с кератоконусом после проведения процедуры кросслинкинга.

Материал и методы: под наблюдением находилось 16 пациентов (18 глаз). Кератоконус I стадии был диагностирован на 4 глазах, II стадии — на 12 глазах, III стадии — на 2 глазах. Пациенты были обследованы до проведения процедуры кросслинкинга, спустя 1 нед. после ее проведения и через 1 мес. Оценка состояния СП проводилась с применением следующих методов: биомикроскопия, исследование времени разрыва прекорнеальной СП (проба Норна), оценка состояния общей (проба Ширмера) и основной (проба Джонеса) слезопродукции, тиаскопия.

Результаты исследования: по результатам функциональных проб у пациентов до проведения процедуры в 72% случаев отмечалась нестабильность прекорнеальной СП. Показатели общей и основной слезопродукции также находились ниже границы нормы в 45% и в 50% случаев соответственно. При обследовании через 1 нед. после проведения процедуры у всех пациентов при биомикроскопии регистрировалась полная эпителизация роговицы без признаков прокрашивания флуоресцеином. При проведении функциональных проб статистически значимые изменения средних значений отмечались только при пробе Норна — показатель увеличился на 39% от исходных значений. Через 1 мес. статистически достоверное увеличение времени разрыва СП в 2,5 раза превышало исходные данные ($p=0,02$). Динамика общей и основной слезопродукции также была положительной: через 1 мес. — на 3,7% и 11% соответственно ($p=0,81$, $p=0,86$). Выявлена тенденция к восстановлению липидного слоя СП через 1 мес. после проведения процедуры.

Заключение: результаты исследований демонстрируют незначительное влияние кросслинкинга на слезопродукцию. Вместе с тем длительное воздействие блефаростата во время процедуры может приводить к истончению липидного слоя и нарушению гомеостаза СП, что подтверждается данными тиаскопии. При этом назначенная в послеоперационном периоде слезозаместительная и репаративная терапия способствует статистически значимому повышению стабильности СП.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», кросслиндинг, кератоконус, слезная пленка, слезозаместители.

Для цитирования: Бубнова И.А., Егорова Г.Б., Аверич В.В., Митичкина Т.С. Медикаментозная коррекция синдрома «сухого глаза» у пациентов с кератоконусом, перенесших процедуру кросслинкинга. Клиническая офтальмология. 2020;20(2):67–71. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-67-71.

Medical treatment for dry eye in patients with keratoconus after corneal cross-linking

I.A. Bubnova, G.B. Egorova, V.V. Averich, T.S. Mitichkina

Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the changes in precorneal tear film in patients with keratoconus after corneal cross-linking (CXL).

Patients and Methods: 16 patients (17 eyes) were enrolled. Keratoconus stage 1 was diagnosed in 4 eyes, keratoconus stage 2 in 12 eyes, and keratoconus stage 3 in 2 eyes. All patients underwent ocular examination before and in 1 week and 1 month after CXL. Tear film was assessed by slit lamp examination, Norn's test (tear break-up time), Schirmer's test (total tear production), Jones test (basic tear production), and tearscopy.

Results: instability of precorneal tear film was revealed in 72% of patients before CXL as demonstrated by functional tests. Total and basic tear production was below normal ranges in 45% and 50%, respectively. In a week after CXL, complete corneal epithelization without any signs of staining with fluorescein was observed in a total of 16 patients. Functional tests have demonstrated that significant changes are observed in Norn's test only (39% increase from the baseline). In a month, tear film break-up time significantly (by 2.5 times) increased as compared with the baseline ($p=0.02$). Total and basic tear production also improved by 3.7% in a week ($p=0.81$) and by 11% in a month ($p=0.86$). Tear film lipid layer tended to restore in a month after CXL.

Conclusion: our findings demonstrate insignificant effect of CXL on tear production. However, long-term exposure to blepharostat may result in lipid layer thinning and impaired tear film homeostasis as demonstrated by tearscopy. Postoperative tear substitutes and reparative therapy result in the significant improvement of tear film stability.

Keywords: dry eye, corneal cross-linking, keratoconus, tear film, tear substitutes.

For citation: Bubnova I.A., Egorova G.B., Averich V.V., Mitichkina T.S. Medical treatment for dry eye in patients with keratoconus after corneal cross-linking. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(2):67–71. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-67-71.

ВВЕДЕНИЕ

Эктатические заболевания роговицы, к которым относится кератоконус, впервые были описаны более 150 лет назад [1]. При этом за последние 20 лет произошло значительное накопление знаний, связанных с диагностикой и лечением патологии роговицы [2, 3]. Появление таких методов, как кератотопография и топография роговицы существенно увеличило выявляемость эктатических заболеваний на более ранних стадиях [4–7]. В результате этого показатели частоты заболеваемости кератоконусом в общей популяции выросли во многих странах [8].

В 2015 г. было проведено исследование «Кератоконус и эктатические заболевания: глобальный консенсус», в котором приняли участие 36 экспертов мирового уровня — специалисты в области диагностики и лечения заболеваний роговицы. Исследование проводилось с целью достижения консенсуса в вопросах, касающихся определения, диагностики и лечения эктатических заболеваний [9].

Помимо прочих, рассматривался вопрос о взаимосвязи кератоконуса и синдрома «сухого глаза» (ССГ), поскольку, согласно многим исследованиям, у данной группы пациентов более чем в 80% случаев выявляются признаки ССГ. К их числу относится снижение показателей теста Ширмера, времени разрыва слезной пленки (ВРСП), а также увеличение количества баллов по результатам опросника OSDI (Ocular surface disease index — индекс заболевания глазной поверхности), причем эти изменения увеличиваются по мере прогрессирования заболевания [10].

Эксперты, участвовавшие в данном исследовании, пришли к заключению, что не существует прямой связи между ССГ и эктатическими заболеваниями роговицы [9]. Тем не менее все согласились с тем, что пациентам с кератоконусом следует назначать слезозаместительную и репаративную терапию без консервантов для уменьшения раздражения глазной поверхности и предотвращения микротравм эпителия.

Можно предположить, что относительно новый метод лечения кератоконуса — кросслинкинг роговичного коллагена (КРК), применяемый для остановки прогрессирования эктазии за счет формирования перекрестных сшивок между волокнами коллагена, также может повлиять на состояние глазной поверхности и гомеостаз слезной пленки (СП) [11–13]. Существует множество исследований, подтвердивших эффективность этой методики [14–17], а также изучавших изменение структуры роговицы с применением конфокальной микроскопии, благодаря которой было выявлено транзитное исчезновение нервов в поверхностных слоях роговицы [18, 19].

Вместе с тем общеизвестно, что нарушение иннервации роговицы может приводить к снижению стабильности СП, что проявляется в развитии вторичного или искусственного ССГ, и LASIK-индуцированная нейротрофическая эпителиопатия служит тому ярким примером [20]. При этом в доступной литературе встречаются противоречивые исследования, посвященные изменению глазной поверхности и СП у пациентов, перенесших кросслинкинг.

В связи с этим **целью исследования** была оценка изменения состояния СП у пациентов с кератоконусом до и после проведения процедуры КРК, а также медикаментозная коррекция выявленных изменений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 16 пациентов (18 глаз). Средний возраст — $33,0 \pm 8,4$ года. Кератоконус I стадии

был диагностирован на 4 глазах, II стадии — на 12 глазах, III стадии — на 2 глазах. Толщина роговицы в среднем составляла $442 \pm 26,5$ мкм (от 396 до 479 мкм), минимальный радиус — $6,16 \pm 0,5$ мм (от 5,48 мм до 7,51 мм).

Процедура КРК проводилась по Дрезденскому протоколу под местной инстилляционной анестезией (проксиметакан). После удаления эпителия в зоне проекции вершины кератоконуса ($4,0 \times 4,0$ мм) в течение 30 мин инстиллировали 0,1% раствор рибофлавина. Далее роговицу подвергали ультрафиолетовому излучению длиной волны 370 нм и мощностью 3 мВт/см^2 в течение следующих 30 мин, продолжая закапывать раствор рибофлавина. После процедуры роговицу промывали антибиотиком (хлорамфеникол 0,25%) и покрывали мягкой контактной линзой (МКЛ). Контактную линзу снимали на 2–3-е сут после процедуры, когда наступала полная эпителизация роговицы.

В послеоперационном периоде больному сразу назначали местно антибактериальные капли (хлорамфеникол 0,25%) 4 р./сут в течение 7 дней, после наступления полной эпителизации роговицы — противовоспалительные капли (дексаметазон) 4 р./сут в течение 7 дней, а также препарат для стимуляции репаративных процессов на гелевой основе (декспантенол) после снятия МКЛ 2 р./сут в течение 7 дней и слезозаменитель (Катионорм, АО «Сантэн») 3–4 р./сут в течение 1-го мес.

Пациенты были обследованы до проведения процедуры кросслинкинга, спустя 1 нед. и 1 мес. после ее проведения.

Для контроля за состоянием СП использованы данные субъективной оценки пациентами, биомикроскопия с применением флюоресцеинового теста, исследование ВРСП (проба Норна) и оценка состояния общей слезопродукции (проба Ширмера). Состояние основной слезопродукции оценивали с помощью пробы Джонеса с предварительной инстилляцией за 5–7 мин анестетика (оксibuпрокаин). Для оценки толщины липидного слоя прекорнеальной СП был использован метод тиаскопии, разработанный в ФГБНУ «НИИГБ». Метод основан на анализе цифровых изображений интерференционной картины липидного слоя прекорнеальной СП. С целью объективизации результатов исследования и получения более подробной информации была использована компьютерная программа Lacrima (регистрационный номер 2010613451).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ SPSS Statistica 22.0, с применением методов непараметрической статистики, что было обусловлено небольшим количеством наблюдений в выборке и определением значимости различий по критерию Уилкоксона при связанных выборках. В связи с этим в таблицах приведены значения медианы и верхнего, и нижнего квартиля.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До проведения процедуры все обследуемые пациенты не предъявляли каких-либо жалоб на сухость, покраснение глаз в течение дня. При биомикроскопии признаки ксероза глазной поверхности также не были выявлены. Однако в ходе проведения функциональных проб у 72% пациентов отмечалась нестабильность прекорнеальной СП. Показатели слезопродукции также находились ниже границы нормы в 45% случаев при пробе Ширмера и в 50% случаев при пробе Джонеса (относительно общепризнанных нормальных показателей функциональных проб) (табл. 1).

Таблица 1. Состояние прекорнеальной слезной пленки у пациентов с кератоконусом**Table 1.** Precorneal tear film in patients with keratoconus

Показатели состояния прероговичной СП, % Parameters of precorneal tear film, %	До КРК Before CXL		Через 1 нед. 1 week		Через 1 мес. 1 month	
	Нормальные Normal	Сниженные Reduced	Нормальные Normal	Сниженные Reduced	Нормальные Normal	Сниженные Reduced
Проба Норна Norn's test	28	72	28	72	56	44
Проба Ширмера Schirmer's test	45	55	44	56	73	27
Проба Джонеса Jones test	50	50	55	45	78	22

Примечание. СП – слезная пленка, КРК – кросслинкинг роговичного коллагена.

Note. CXL – corneal cross-linking.

Таблица 2. Значения основных показателей состояния прероговичной слезной пленки после проведения кроссликинга, через 1 нед. и через 1 мес., Me (Lq; Uq)**Table 2.** Major parameters of precorneal tear film before and after (in 1 week and 1 month) corneal cross-linking (CXL), Me (Lq; Uq)

Показатели Parameters	До КРК Before CXL	Через 1 нед. 1 week	Через 1 мес. 1 month	p
	1	2	3	
Проба Норна Norn's test	9 (4,7; 20)	12,5 (7; 20)	23 (19,5; 24,5)	$p_{1-2}=0,5$ $p_{2-3}=0,05$ $p_{1-3}=0,02$
Проба Ширмера Schirmer's test	13,5 (7,7; 25,5)	13,0 (8,7; 29,2)	14 (6,5; 23,5)	$p_{1-2}=0,49$ $p_{2-3}=0,55$ $p_{1-3}=0,81$
Проба Джонеса Jones test	9 (5; 23)	10,5 (3,7; 25)	10 (6; 15)	$p_{1-2}=0,77$ $p_{2-3}=0,85$ $p_{1-3}=0,86$

Через 1 нед. после проведения процедуры пациенты также не предъявляли активных жалоб. По данным биомикроскопии, состояние роговицы было удовлетворительным, регистрировали полную эпителизацию, признаков эпителиопатии не отмечали.

По результатам функциональных проб (табл. 2) через 1 нед. и 1 мес. после проведения процедуры кроссликинга выявлено повышение всех показателей относительно исходных значений. Однако статистически достоверным было только увеличение ВРСП (проба Норна) — на 39% через 1 нед. и в 2,5 раза через 1 мес. соответственно ($p=0,05$, $p=0,02$). Полученные показатели достигли пределов нормальных значений ВРСП для данной возрастной группы [21]. Мы полагаем, что данные положительные изменения, возможно, связаны с клиническим эффектом слезозаместительно-репаративной терапии, назначенной в послеоперационном периоде. Результаты пробы Ширмера (уровень общей слезопродукции) и пробы Джонеса (уровень базальной слезопродукции) также продемонстрировали положительную динамику показателей относительно исходных значений: через 1 мес. — на 3,7% и 11% соответственно ($p=0,81$, $p=0,86$).

Исследование с помощью усовершенствованного метода тиаскопии через 1 нед. после процедуры выявило статистически значимое уменьшение площади липидно-

Таблица 3. Состояние липидного слоя слезной пленки у пациентов, Me (Lq; Uq)**Table 3.** Tear film lipid layer, Me (Lq; Uq)

Показатели Parameters	Относительная площадь исследуемой зоны, % Relative area of the study zone, %			p
	До КРК Before CXL	Через 1 нед. 1 week	Через 1 мес. 1 month	
	1	2	3	
n/d (зона неопределенности) n/d (area of ambiguity)	49,5 (46,5; 52)	50,5 (48; 53,2)	49 (45; 53)	$p_{1-2}=0,21$ $p_{2-3}=0,73$ $p_{1-3}=0,86$
0,07–0,13	45,5 (44; 48,2)	47 (44; 49,2)	45 (39,7; 46,7)	$p_{1-2}=0,56$ $p_{2-3}=0,27$ $p_{1-3}=0,29$
0,13–0,27	2,1 (1; 2,3)	0,8 (0,4; 2,1)	1 (0,2; 3,4)	$p_{1-2}=0,04$ $p_{2-3}=0,73$ $p_{1-3}=0,32$
0,27–0,5	1,1 (0,2; 2,3)	0,3 (0,05; 1,1)	1,6 (0,3; 13,5)	$p_{1-2}=0,33$ $p_{2-3}=0,73$ $p_{1-3}=0,77$
>0,5	0 (0; 0,005)	0 (0; 0,005)	0 (0; 0,1)	$p_{1-2}=0,75$ $p_{2-3}=0,5$ $p_{1-3}=0,46$
Коэффициент распределения липидов Lipid distribution coefficient	1,4 (1,1; 1,5)	1,3 (1,1; 1,6)	1,3 (1,2; 1,4)	$p_{1-2}=0,51$ $p_{2-3}=0,46$ $p_{1-3}=0,34$

го слоя СП в зонах с толщиной 0,13–0,27 мкм и 0,27–0,5 мкм на 38% и 27% соответственно, что может быть связано с нарушением работы мейбомиевых желез вследствие длительного воздействия блефаростата во время процедуры (табл. 3). При этом через 1 мес. на фоне лечения глазами каплями Катионорм (АО «Сантэн») в этих же зонах нами была выявлена тенденция к восстановлению липидного слоя СП, что косвенно подтверждает наше предположение.

Следует отметить, что данное сообщение носит предварительный характер, это обусловлено относительно небольшим количеством наблюдений в выборке. Однако при

изучении пациентов с кератоконусом необходимо учитывать, что данная патология не является широко распространенной, при этом процедура кросслинкинга показана пациентам лишь с ранними стадиями заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведения функциональных проб было установлено, что у пациентов с кератоконусом (до проведения процедуры кросслинкинга) в 72% случаев отмечалась нестабильность прекорнеальной СП, несмотря на отсутствие жалоб со стороны пациентов. Показатели общей (проба Ширмера) и основной (проба Джонеса) слезопродукции также находились ниже границы нормы в 45% и в 50% случаев соответственно.

Результаты исследований позволяют предположить незначительное влияние кросслинкинга на слезопродукцию. Вместе с тем длительное воздействие блефаростата во время процедуры может приводить к истончению липидного слоя и нарушению гомеостаза СП, что подтверждается данными тиаскопии.

При этом назначенная в послеоперационном периоде слезозаместительная и репаративная терапия способствует статистически значимому повышению стабильности СП. Таким пациентам в послеоперационном периоде желательно назначать препараты, способствующие восстановлению липидного слоя СП.

Благодарность

Редакция благодарит компанию АО «Сантэн» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgment

The Editorial Board is grateful to JSC "Santen" for providing the technical edition of this publication.

Литература

- Rabinowitz Y.S. Keratoconus. Survey of ophthalmology. 1998;42(4):297–319. DOI: 10.1016/S0039-6257(97)00119-7.
- Avetisov S., Bubnova I., Novikov I. et al. Experimental study on the mechanical strain of corneal collagen. Journal of biomechanics. 2013;46(10):1648–1654. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2013.04.008.
- Егорова Г.Б., Бородин Н.В., Бубнова И.А. Аберрации человеческого глаза, способы их измерения и коррекции. Клиническая офтальмология. 2003;4(4):174–176.
- Belin M.W., Villavicencio O.F., Ambrósio Jr R.R. Tomographic parameters for the detection of keratoconus: suggestions for screening and treatment parameters. Eye Contact Lens. 2014;40(6):326–330. DOI: 10.1097/IJCL.0000000000000077.
- Demir S., Ortak H., Yeter V. et al. Mapping corneal thickness using dual-scheimpflug imaging at different stages of keratoconus. Cornea. 2013;32(11):1470–1474. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182a7387f.
- Corbett M., Maycock N., Rosen E., O'Brart D. Presentation of topographic information. Corneal Topography. Springer, Cham, 2019.
- Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Новиков И.А. и др. Биометрические параметры фиброзной оболочки и биомеханические показатели. Сообщение 2. Влияние топографических особенностей кератоконуса. Вестник офтальмологии. 2011;127(3):5–7.
- Gokhale N.S. Epidemiology of keratoconus. Indian journal of ophthalmology. 2013;61(8):382–383. DOI: 10.4103/0301-4738.116054.
- Gomes J.A., Tan D., Rapuano C.J. et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. Cornea. 2015;34(4):359–369. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000408.
- Constantin M.M., Corbu C., Potop V. et al. Evaluation of Dry Eye Symptomatology at Patients with Keratoconus. Revista de Chimie. 2019;70(1):92–95. DOI: 10.37358/RC.19.1.6858.
- 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. DOI: 10.1016/S0002-9394(02)02220-1.
- Recalde J.I., Duran J.A., Rodriguez-Agirretxe I. et al. Changes in tear biomarker levels in keratoconus after corneal collagen crosslinking. Molecular vision. 2019;25:12–21. PMID: 30804658.
- Uysal B.S., Akcay E., Kilicarslan A. et al. Tear function and ocular surface changes following corneal collagen cross-linking treatment in keratoconus patients: 18-month results. Int Ophthalmol. 2020;40(1):169–177. DOI: 10.1007/s10792-019-01161-1.

- Mazzotta C., Raikup F., Baiocchi S. et al. Crosslinking Results and Literature Overview. Management of Early Progressive Corneal Ectasia: Springer; 2017.
- Cassagne M., El Hout S., Malecaze F. Corneal Collagen Crosslinking Techniques: Updates. Cornea. 6: Karger Publishers; 2015.
- Males J., Viswanathan D. Comparative study of long-term outcomes of accelerated and conventional collagen crosslinking for progressive keratoconus. Eye (Lond). 2018;32(1):32–38. DOI: 10.1038/eye.2017.296.
- Бубнова И.А., Кузнецов А.В., Зелянина Е.В. Исследование эффективности процедуры «перекрестной сшивки» коллагена роговицы у пациентов с прогрессирующим кератоконусом в отдаленные сроки наблюдения. Вестник офтальмологии. 2015;131(5):38–42. DOI: 10.17116/oftalma2015131538-42.
- Parissi M., Randjelovic S., Poletti E. et al. Corneal nerve regeneration after collagen cross-linking treatment of keratoconus: a 5-year longitudinal study. JAMA ophthalmology. 2016;134(1):70–78. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4518.
- Mazzotta C., Hafezi F., Kymionis G. et al. *In vivo* confocal microscopy after corneal collagen crosslinking. The ocular surface. 2015;13(4):298–314. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.04.007.
- Бубнова И.А., Егорова Г.Б., Митичкина Т.С. и др. Вторичный синдром «сухого глаза» после кераторефракционных вмешательств и подходы к лечению и профилактике. Вестник офтальмологии. 2018;134(5):294–298. DOI: 10.17116/oftalma2018134051294.
- Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.

References

- Rabinowitz Y.S. Keratoconus. Survey of ophthalmology. 1998;42(4):297–319. DOI: 10.1016/S0039-6257(97)00119-7.
- Avetisov S., Bubnova I., Novikov I. et al. Experimental study on the mechanical strain of corneal collagen. Journal of biomechanics. 2013;46(10):1648–1654. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2013.04.008.
- Egorova G.B., Borodina N.V., Bubnova I.A. Aberrations of human eye, ways of their changes and correction. Russian Journal of Clinical ophthalmology. 2003;4(4):174–176 (in Russ.).
- Belin M.W., Villavicencio O.F., Ambrósio Jr R.R. Tomographic parameters for the detection of keratoconus: suggestions for screening and treatment parameters. Eye Contact Lens. 2014;40(6):326–330. DOI: 10.1097/IJCL.0000000000000077.
- Demir S., Ortak H., Yeter V. et al. Mapping corneal thickness using dual-scheimpflug imaging at different stages of keratoconus. Cornea. 2013;32(11):1470–1474. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182a7387f.
- Corbett M., Maycock N., Rosen E., O'Brart D. Presentation of topographic information. Corneal Topography. Springer, Cham, 2019.
- Avetisov S., Bubnova I., Novikov I. et al. Fibrous tunic biomechanics and biometric indices. Report 2. The impact of topographic features in keratoconus. Vestnik oftalmologii. 2011;127(3):5–7 (in Russ.).
- Gokhale N.S. Epidemiology of keratoconus. Indian journal of ophthalmology. 2013;61(8):382–383. DOI: 10.4103/0301-4738.116054.
- Gomes J.A., Tan D., Rapuano C.J. et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. Cornea. 2015;34(4):359–369. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000408.
- Constantin M.M., Corbu C., Potop V. et al. Evaluation of Dry Eye Symptomatology at Patients with Keratoconus. Revista de Chimie. 2019;70(1):92–95. DOI: 10.37358/RC.19.1.6858.
- 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. DOI: 10.1016/S0002-9394(02)02220-1.
- Recalde J.I., Duran J.A., Rodriguez-Agirretxe I. et al. Changes in tear biomarker levels in keratoconus after corneal collagen crosslinking. Molecular vision. 2019;25:12–21. PMID: 30804658.
- Uysal B.S., Akcay E., Kilicarslan A. et al. Tear function and ocular surface changes following corneal collagen cross-linking treatment in keratoconus patients: 18-month results. Int Ophthalmol. 2020;40(1):169–177. DOI: 10.1007/s10792-019-01161-1.
- Mazzotta C., Raikup F., Baiocchi S. et al. Crosslinking Results and Literature Overview. Management of Early Progressive Corneal Ectasia: Springer; 2017.
- Cassagne M., El Hout S., Malecaze F. Corneal Collagen Crosslinking Techniques: Updates. Cornea. 6: Karger Publishers; 2015.
- Males J., Viswanathan D. Comparative study of long-term outcomes of accelerated and conventional collagen crosslinking for progressive keratoconus. Eye (Lond). 2018;32(1):32–38. DOI: 10.1038/eye.2017.296.
- Bubnova I.A., Kuznetsov A.V., Zelyanina E.V. Long-term efficacy of corneal collagen cross-linking in patients with progressive keratoconus. Vestnik Oftalmologii. 2015;131(5):38–42 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2015131538-42.
- Parissi M., Randjelovic S., Poletti E. et al. Corneal nerve regeneration after collagen cross-linking treatment of keratoconus: a 5-year longitudinal study. JAMA ophthalmology. 2016;134(1):70–78. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4518.
- Mazzotta C., Hafezi F., Kymionis G. et al. *In vivo* confocal microscopy after corneal collagen crosslinking. The ocular surface. 2015;13(4):298–314. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.04.007.
- Bubnova I.A., Egorova G.B., Mitichkina T.C. et al. Secondary dry eye syndrome after keratorefractive surgery and approaches to its treatment and prevention. Vestnik oftalmologii. 2018;134(5):294–298 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2018134051294.
- Brzheskii V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. Dry eye syndrom and ocular surface diseases. M.: Geotar-Media; 2016 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Бубнова Ирина Алексеевна — д.м.н., старший научный сотрудник отдела рефракционных нарушений, ORCID iD 0000-0003-1721-9378;

Егорова Галина Борисовна — д.м.н., главный научный сотрудник отдела рефракционных нарушений, ORCID iD 0000-0001-8557-0288;

Аверич Вероника Валерьевна — к.м.н., младший научный сотрудник отдела рефракционных нарушений, ORCID iD 0000-0001-5778-4123;

Митичкина Татьяна Сергеевна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела рефракционных нарушений, ORCID iD 0000-0002-8124-4001.

¹ФГБНУ «НИИГБ». 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11А.

Контактная информация: Бубнова Ирина Алексеевна, e-mail: bubnovai@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 18.12.2019.

About the authors:

Irina A. Bubnova — MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Refractive Disorders, ORCID iD 0000-0003-1721-9378;

Galina B. Egorova — MD, PhD, Chief Researcher of the Department of Refractive Disorders, ORCID iD 0000-0001-8557-0288;

Veronika V. Averich — MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Refractive Disorders, ORCID iD 0000-0001-5778-4123;

Tatiana S. Mitichkina — MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Refractive Disorders, ORCID iD 0000-0002-8124-4001.

Scientific Research Institute of Eye Diseases. 11A, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation.

Contact information: Irina A. Bubnova, e-mail: bubnovai@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 18.12.2019.