

ОБЛУЧЕНИЕ РОГОВИЦЫ UVA-СВЕТОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ РОГОВИЦЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

Национальный Центр Офтальмологии имени академика З.Алиевой, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *облучение роговицы UVA-светом, кросслинкинг*

При кератоконусе и других заболеваниях роговицы, связанных с прогрессирующим истончением стромы, в том числе и кератэктазиях после лазерного кератомилеза *in situ* (ЛАЗИК) и пеллюцидной маргинальной дегенерации, необходимо проведение терапевтических и хирургических методов лечения. До недавнего времени, доступные методы лечения вышеперечисленных заболеваний включали в себя контактную коррекцию, эпикератопластику, имплантацию интрастромальных полуколец, пересадку роговицы. Ни в одном случае лечение не было направлено на основные молекулярные механизмы патогенеза эктазии роговицы. В результате клинико-лабораторных исследований, проведенных за предыдущие десятилетия, в 1999 году впервые в клинике был применен метод роговичного коллагенового кросслинкинга [1].

Ранние экспериментальные исследования, проведенные Канноном и Фостером [2], показали, что деградация нормального коллагена или синтез аномального коллагена, может играть роль в патогенезе кератоконуса. Эта гипотеза была подтверждена дальнейшими клинико-экспериментальными исследованиями. Кератоконус характеризуется прогрессирующим истончением стромы и эктазией [3] в результате повышенной экспрессией лизосомальных и протеолитических ферментов [4-7] и снижением концентрации ингибиторов протеаз [5, 8]. Это приводит к истончению роговицы и изменению конфигурации коллагеновых пластин роговицы [9, 10].

В связи с тем, что кератоконус развивается во второй декаде жизни пациентов и имеет прогрессирующий характер, заболевание оказывает негативное влияние на качество их жизни [11]. При продолжительных наблюдениях пациентов с кератоконусом, не получавших какого-либо лечения (в течение 8 лет), обнаружили значительное снижение остроты зрения, увеличение степени астигматизма, развитие субэпителиальных рубцовых изменений и истончение роговицы [12, 13]. В последние десятилетия кератоконус был самым частым показанием к кератопластике [14].

Идея терапевтически ориентированного лечения, основанного на патогенетических механизмах развития кератоконуса, была предложена в 1990 году Хадемом с соавторами [15]. Авторы преследовали цель выяснить влияние активации тепла и света на увеличение сопротивления стромального коллагена по принципу биологического склеивания коллагеновых волокон. Было обнаружено, что вследствие окислительных механизмов, ассоциирующих высвобождение гидроксильных радикалов, происходит эффект склеивания пластин коллагена. Подобный механизм активного гликозирования возрастного тропоколлагена происходит при старении роговицы [16]. Впервые в 1991 году Клигманом и Гебре было сообщено о феномене сшивания коллагена (кросслинкинга) после ультрафиолетового облучения (УФО). Авторы обнаружили биохимические изменения в коже выбритых мышей после продолжительного постоянного УФО. Экспериментальными исследованиями было доказано, что после УФО коллаген обладал высокой устойчивостью к пепсину.

Последующие исследования на роговичной ткани показали идентичное влияние УФО на коллаген роговицы [18]. В экспериментальных исследованиях на роговицах кроликов и свиней было показано, что сочетанное применение рибофлавина и ультрафиолетового облучения увеличило ригидность роговицы на 70% по сравнению с необработанной роговицей [19]. После разработки УФО с фотосенсибилизированным рибофлавином (аналогично фотополимеризации в полимерах) [20] в 1998 году Волленсак с соавторами впервые сообщили о клиническом применении УФО с рибофлавином для сшивания коллагена роговицы на слепых глазах. Впоследствии была проведена серия клинических испытаний у пациентов с кератоконусом [1].

Ультрафиолетовое облучение и рибофлавин.

Спектр солнечного излучения представляет собой диапазон различных длин волн, включая UVC (ультрафиолет С, коротковолновый диапазон) – от 220 до 290 нм, UVB (ультрафиолет В, средневолновый диапазон) – от 290 до 320 нм, UVA (ультрафиолет А, длинноволновый диапазон) – от 320 до 340 нм, инфра-

красное излучение и видимый свет. Практически весь UVC и приблизительно 90% UVB поглощаются озоном, а также водяным паром, кислородом и углекислым газом при прохождении солнечного света через земную атмосферу. Излучение из диапазона UVA достаточно слабо поглощается атмосферой. Поэтому радиация, достигающая поверхности Земли, в значительной степени содержит ближний ультрафиолет UVA и в небольшой доле – UVB. UVA излучение само по себе может вызвать повреждение клеток эндотелия роговицы после относительно высокой дозы поверхностного облучения в 42,5 Дж/см² [21, 22]. Основываясь на исследовании [23], было показано, что поверхностная доза облучения, используемая для кросслинкинга составляет только 5,4 Дж/см², полученная в течении 15-20 минут пребывания под солнцем в летний день.

Экспериментальные исследования на животных показали, что порог дозы токсичности для эндотелиальных клеток составляет 0,65 Дж/см² [24]. В настоящее время параметры устанавливаются таким образом, чтобы UVA облучение воздействовало на передние слои стромы (в пределах 250-350 мкм), предотвращая повреждение эндотелия [25]. При использовании данной дозы облучения на роговицы тоньше 400 мкм, возможно токсическое влияние на эндотелий [24]. В таких случаях используют гипоосмолярный раствор рибофлавина, для увеличения пахиметрии роговицы [26]. Гипоосмолярный 0,1% раствор рибофлавина готовят путем разбавления витамина B2 (riboflavin-5-phosphate, 0,5%) с физиологическим раствором (sodium chloride, 0,9%) для достижения осмолярности 310 мОсмоль/л [26]. Для приготовления изоосмолярного раствора витамин B2 разбавляют с декстраном T500 (20%), с целью достижения осмолярности в 402,7 м Осмоль/л.

Рибофлавин играет важную роль во время воздействия UVA облучения на роговицу. Насыщение роговицы рибофлавином увеличивает поглощение ультрафиолетовых лучей до 95% [19] по сравнению с 32% [27] поглощения – без рибофлавина. Таким образом, с одной стороны повышается эффект сшивания коллагеновых волокон в строме роговицы, с другой – снижается воздействие UVA облучения на эндотелий и подлежащие структуры глазного яблока. Кросслинкинг приводит к увеличению биомеханической резистентности (жесткости) роговицы. В литературе указано, что это связано с увеличением диаметра волокна коллагена в результате образования интрафибриллярных сращений [28]. Эффект кросслинкинга является самым сильным в передних слоях стромы роговицы (300 мкм), которые играют важную роль в поддержании показателей передней кривизны роговицы. [30] Следовательно, кросслинкинг коллагена приводит к уплощению роговицы и снижает сферические аномалии.

Механизм кросслинкинга полностью непонятен. Рибофлавин, как известно, генерирует активные формы кислорода (синглетный кислород (1O₂) и супероксидные анионные радикалы (O₂⁻)), которые способствуют инактивации энзимов [31, 32]. Тем не менее, Като с соавторами показали, что активные формы кислорода, не способствуют сшиванию коллагена [33]. Напротив, рибофлавин-сенсibilизированная модификация коллагена. Это ответ на агрегацию коллагена, который сопровождается потерей тирозина и формированием дитирозина [33]. Другие исследователи показали, что фотоокисленный гистидин и лизин могут также способствовать сшиванию коллагена [34]. Таким образом, существует много противоречивых мнений в механизме и роли влияния рибофлавина и UVA облучения на повышение резистентности роговицы в результате сочетанного их воздействия.

Клиническое применение кросслинкинга.

Кератоконус. В 2003 году Уолленсак с соавторами сообщили о первых клинических результатах применения кросслинкинга у пациентов с прогрессирующим кератоконусом [1]. Авторы показали, что в результате применения процедуры удалось не только остановить прогрессирование кератоконуса на всех глазах (регресс был отмечен на 70% глаз), но и снизить средний показатель кератометрии на 2,01 дптр и среднее уменьшение рефракции на 1,14 дптр в течение среднего периода наблюдения в 23 месяца. Эти клинические наблюдения были подтверждены и другими многочисленными исследованиями [35-51].

Капоросси с соавторами показали, что через 6 месяцев наблюдения после кросслинкинга некорригированная острота зрения повысилась на 3,6 линии, а корригированная острота зрения – на 1,66 линий. Авторы показали, что кератометрические показатели снизились на 2,1 дптр в центре роговицы в диаметре 3 мм, а средний сферозэквивалент снизился на 2,5 дптр [38].

На большом клиническом материале (272 пациента, 480 глаз) применения кросслинкинга при кератоконусе и длительном наблюдении (до 6-ти лет), коллективом авторов сообщено о том, что в течение не менее 3-х лет наблюдения идет тенденция к снижению средних кератометрических данных: на 2,68 дптр в первый год, 2,21 дптр во второй год и 4,84 дптр в третьем году. Улучшение корригированной остроты зрения было отмечено в 53%, 57%, 58% в течение первого, второго и третьего года после операции соответственно. Также отмечено, что у двух пациентов, несмотря на проведенное лечение кератоконус прогрессировал, и потребовалось повторное применение кросслинкинга роговицы [37].

Результаты рандомизированных исследований, проведенных другими авторами, показали, что после кроссликинга роговицы в течение года происходит снижение средних показателей кератометрии роговицы: через 3 месяца – на 0,74 дптр, через 6 месяцев – на 0,92 дптр и через 12 месяцев на 1,45 дптр. В контрольной группе, наоборот, наблюдалось постепенное увеличение этих показателей на 1,28 дптр в течение года [36].

При клиническом наблюдении 102 пациентов после кроссликинга роговицы Гревал с соавторами сообщили, что ни у одного пациента не наблюдалось прогрессирования заболевания. Результаты исследований показали снижение сферического эквивалента, кератометрических данных и повышение некорригированной остроты зрения в среднем. Однако ни один из параметров не показал статистическую значимость по сравнению с дооперационными показателями. Также были изучены центральная пахиметрия роговицы, объем роговицы, плотность хрусталика, толщина фовеолярной области и слой нервных волокон сетчатки. Ни один из вышеперечисленных параметров не показал статистически значимых изменений в течение 1 года после операции. Важно отметить, что исследователи указывают на снижение толщины фовеолярной области, что следует изучить более подробно [35].

Джошкунсевен с соавторами провели сравнительные отдаленные результаты после проведения кроссликинга роговицы при кератоконусе. В сравнении с контрольной группой было обнаружено значительное улучшение как корригированной, так и некорригированной остроты зрения, значительное снижение сферического эквивалента и астигматизма у пациентов после процедуры в течение 9 месяцев наблюдения [40]. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [41, 42, 43]. Исследователями были получены статистически достоверные данные повышения корригированной и некорригированной остроты зрения и снижения кератометрических показателей в отличие от результатов, полученных Гревалом с соавторами [35]. В течение первых 6-9-ти месяцев послеоперационного наблюдения не были отмечены существенные изменения волнового фронта роговицы [43, 44], но значительные изменения были выявлены через год после наблюдения [42]. С другой стороны, значительное снижение показателей комы наблюдалось уже к 6-му месяцу наблюдения [43].

Были изучены результаты комбинированных вмешательств на роговице при кератоконусе и сравнительные результаты проведения трансэпителиального роговичного кроссликинга (также называемого С3-R) с имплантацией и без имплантации интрастромальных роговичных полуколец Intacs [45, 46]. Они обнаружили, что у пациентов, получивших сочетанное вмешательство, снижение цилиндрического компонента было достоверно выше.

Джошкунсевен с соавторами провели клиническое исследование в двух группах пациентов [47]. В первой группе имплантацию интрастромальных полуколец производили до кроссликинга роговицы, во второй – после. Интервал между вмешательствами, в среднем, составил 7 месяцев. Результаты исследований показали, что в первой группе пациентов наблюдались более высокие средние показатели повышения корригированной остроты зрения, снижения сферозэквивалента рефракции и кератометрических данных.

Для лечения пациентов с кератоконусом совместно с кроссликингом роговицы также применяется фоторефрактивная кератэктомия (ФРК). Каннеллопулус с соавторами провели сравнительное исследование применения ФРК через 6 месяцев после кроссликинга и одномоментного вмешательства ФРК+Кроссликинг. При одномоментном вмешательстве получены статистически значительно лучшие результаты: повышение остроты зрения и снижение кератометрических показателей [48]. Другие исследователи также отметили лучшие результаты при одномоментных вмешательствах [49, 50]. В отличие от вышеперечисленных исследований применение одномоментно кондуктивной кератопластики с кроссликингом привело к регрессии уже через 3 месяца после операций [51].

Эктазия роговицы после ЛАЗИК.

Впервые Кохлхаас с соавторами сообщили о стабилизации регресса кератоконуса после кроссликинга у пациента после операции Лазик [52]. Позднее Хафези с соавторами сообщили о результатах применения кроссликинга роговицы у пациентов с кератэктазией после Лазик [53]. Исследователи отметили, что прогрессирование кератоконуса было купировано у 5 пациентов, а у остальных 5-ти пациентов регресс наблюдался до 25 месяцев после кроссликинга. Согласно другому представленному клиническому случаю, у пациента с кератэктазией после Лазик были имплантированы интракорнеальные полукольца, но процесс успешно купировался только после применения кроссликинга роговицы [54].

Инфекционные кератиты.

Лабораторные исследования показали, что облучение UVA-светом в сочетании с рибофлавином уничтожает большое количество разнообразных микроорганизмов [55-60]. Фактически, облучение – эта технология используется в клинике для стерилизации продуктов крови и уничтожения бактерий, вирусов и

простейших. Несколько публикаций об исследовании применения UVA-света с рибофлавином у больных с инфекционными кератитами свидетельствуют о том, что процесс прогрессирования язвы роговицы приостанавливается, но разрешение инфекционного процесса и реэпителизации не наблюдалось [61-63]. При обсуждении влияния действия UVA-света с рибофлавином на роговицу при инфекционных кератитах предполагают несколько гипотез: 1) при фотохимическом процессе происходит ингибирование протеолитических ферментов коллагеназы; 2) укрепление связей между коллагеновыми волокнами стромы роговицы приводит к повышению устойчивости к инфекционным процессам; 3) прямая стерилизация при воздействии UVA-света с рибофлавином.

Показания при других заболеваниях.

Показанием к проведению кросслинкинга роговицы является персистирующий отек роговицы [64-69]. На начальном этапе после применения метода наблюдалось снижение пахиметрических данных роговицы, увеличение прозрачности роговицы и уменьшение болевых ощущений. Но в течение нескольких месяцев после операции происходит регресс полученного эффекта, поэтому процедура у больных с отеком роговицы имеет непродолжительный эффект. Несмотря на это процедура может применяться как альтернатива для пациентов с выраженным болевым синдромом и низкими функциональными показателями [69].

Также отмечены положительные результаты применения ФРК в сочетании с кросслинкингом при пеллюцидной маргинальной дегенерации роговицы [70]. Исследователи отметили значительное повышение некорригированной остроты зрения у всех пациентов вошедших в исследование.

Осложнения.

Несмотря на то, что применение UVA-света с рибофлавином считается безопасной и хорошо переносимой процедурой, отмечаются случаи возникновения осложнений: образование стомального помутнения роговицы [71, 72]; развитие инфекционных кератитов: бактериальный кератит [63, 73-76], акантомебный кератит [77], герпетический кератит и увеит [78]; развитие стерильного воспалительного процесса: кератит и помутнение роговицы [79], стромальный инфильтрат [80, 81], диффузный стромальный кератит [82].

При хирургии роговицы всегда присутствует риск цитотоксичности эндотелия роговицы. Экспериментальные исследования на роговичной оболочке животных показали, что при толщине роговицы менее 400 мкм, облучение по стандартной дозе 5,4 Дж/см² (3 мВт/см²), уровень цитотоксичности эндотелия может достигнуть высокой степени ($\geq 0,65$ Дж/см²=0,36 мВт/см²) и привести к выраженному некрозу и апоптозу эндотелиальных клеток в течение 24 часов после процедуры [24]. Поэтому необходим более щадящий подход к проведению процедуры у пациентов с тонкой роговицей, а именно, применение гипотонического раствора рибофлавина (для увеличения пахиметрии во время процедуры) или уменьшение дозы облучения. Однако необходимо учитывать, что минимальная терапевтическая доза облучения для получения эффекта повышения ригидности роговицы [83] и повышения устойчивости к ферментативному расщеплению [18], составляет 2 мВт/см². Самый оптимальный уровень облучения, наименее цитотоксичный для эндотелия составляет 5,4 Дж/см² (3 мВт/см²) при пахиметрии роговицы выше 400-420 мкм.

По данным исследования проведенном на 117 глазах 99 пациентов (после проведения кросслинкинга роговицы с удалением эпителия), у 2,9% пациентов наблюдалось снижение остроты зрения и у 7,6% пациентов наблюдалось прогрессирование кератоконуса [39]. Значимыми факторами риска развития осложнений являются возраст пациентов старше 35 лет и дооперационная некорригированная острота зрения выше 20/25. Дооперационные показатели кератометрии выше 58,0 дптр составляют более высокий риск развития осложнений и несостоятельности процедуры. Интересным фактором является то, что эффект операции выше у пациентов мужского пола, чем женского. Стерильные инфильтраты отмечены в 7,6% случаев, центральные стромальные помутнения в 2,8% случаев. Исследователи выявили, что при кератометрии выше 58,0 дптр снижается эффект процедуры на 3%, а при возрасте младше 35 лет снижается частота осложнений до 1%.

При проведении кросслинкинга роговицы примерно 7% UVA-света проходит сквозь роговицы [1]. Интраокулярно UVA-свет поглощается главным образом хрусталиком, в котором также содержится рибофлавин, и процесс кросслинкинга в хрусталике потенциально может произойти. Однако, насколько нам известно, в литературе на протяжении более десяти лет со времени использования процедуры ни одного случая развития кросслинк-индуцированной катаракты не сообщалось. В качестве факторов риска прогрессирования кератоконуса, несмотря на проведение кросслинкинга, отмечают беременность [84] и нейродермит [37].

После проведения UVA-облучения с рибофлавином отмечают развитие роговичной субэпителиальной фиброплазии, не влияющей на остроту зрения [71]. Тем не менее, сообщалось о наличии значительных помутнений роговицы с инфильтратами или без. Согласно одному исследованию на 163 глазах, клинически

значимое помутнение стромы роговицы сохранялось в течение 1 года после проведения кросслинкинга [72]. Исследователи предположили, что факторами риска развития стойких помутнений роговицы являются высокие показатели кератометрии и низкие показатели пахиметрии до операции. В другом исследовании авторы сообщили об образовании белых стромальных инфильтратов и цилиарной инъекции у 4-х пациентов. Процесс был купирован субконъюнктивальными инъекциями и инстилляциями стероидных препаратов [79]. У двух пациентов это привело к снижению остроты зрения. В нескольких исследованиях отмечено, что после процедуры кросслинкинга образовавшиеся стерильные инфильтраты привели к расплавлению роговицы [80, 81]. Кроме того, было также отмечено развитие диффузного стромального кератита после проведения кросслинкинга у пациента с кератэктазией после ЛАЗИК [82].

Развитие инфекционных кератитов является довольно распространенным осложнением, связанным с эпителиальными дефектами роговицы или ношением контактных линз. Как правило, оба эти фактора присутствуют при проведении традиционной методики кросслинкинга роговицы с удалением эпителия. В исследованиях отмечен спектр микроорганизмов, вызывающих инфекционный кератит после кросслинкинга, включая бактерии [63, 73-76], акантомебу [77] и вирус простого герпеса [78].

Заключение.

В последнее время кросслинкинг роговицы занимает лидирующие позиции в методах лечения кератоконуса. Соблюдение норм использования облучения снижает риск развития осложнений. Процедура является безопасной, эффективной, хорошо переносимой, что позволило внедрить ее в широкую клиническую практику. Одним из усовершенствований является сохранение интактности эпителия роговицы [45, 46, 85, 86], которое вероятно приведет к снижению риска инфекционных кератитов и стромальных рубцов, а также к увеличению комфорта пациентов после операции. Доставка рибофлавина в роговицу сквозь неповрежденный эпителий может стать альтернативой стандартной методике проведения процедуры.

Сокращение времени процедуры также может способствовать повышению комфорта для пациента. Недавно, в качестве альтернативы, в экспериментальных исследованиях был изучен метод "flash-linking" [87]. При этом методе при общепринятой мощности и длине волны ультрафиолета, использование кастомизированного фотоактивного кросслинкинг-агента позволяет снизить время экспозиции до 30 секунд. Эффект ригидности роговицы был аналогичен. Еще одно исследование посвящено изменению состава используемого рибофлавина. В недавних экспериментах было предложено приготовление раствора рибофлавина в оксиде дейтерия (deuterium oxide). Таким образом, снижается концентрация рибофлавина, а эффект может быть повышен за счет того, что оксид дейтерия увеличивает период полураспада синглетного кислорода [88].

В результате применения препаратов, индуцирующих кросслинкинг, возможно усовершенствовать технологию и эффективность процедуры [89, 90, 91, 92].

В рефракционной хирургии, которая считается элективной и обязывающей для получения высоких клинико-функциональных результатов и максимально безопасной, потеря корригированной остроты зрения на 2 и более строчки Снеллена в течение 6-12 месяцев после операции считается осложнением [93]. Рефракционная хирургия считается безопасной, если частота осложнений ниже 5% [94]. Хотя частота осложнений после кросслинкинга является достаточно низкой, процедура должна считаться методом выбора в лечении пациентов с прогрессирующим кератоконусом. В настоящее время это единственный метод, позволяющий замедлить или приостановить прогрессирование кератоконуса [39].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus // *Am. J. Ophthalmol.*, 2003, v.135, p.620-627.
2. Cannon D.J., Foster C.S. Collagen crosslinking in keratoconus // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1978, v.17, p.63-65.
3. Krachmer J.H., Feder R.S., Belin M.W. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders // *Surv. Ophthalmol.*, 1984, v.28, p.293-322.
4. Rehany U., Lahav M., Shosan S. Collagenolytic activity in keratoconus // *Ann. Ophthalmol.*, 1982, v.14, p.751-754.
5. Kao V.W.-Y., Vergnes J.-P., Ebert J. et al. Increased collagenase and gelatinase activities in keratoconus // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1982, v.107, p.929-936.

6. Sawaguchi S., Yue B.Y.J.T., Sugar J. et al. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus // *Arch. Ophthalmol.*, 1989, v.107, p.1507-1510.
7. Zhou L., Sawaguchi S., Twining S.S. et al. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1989, v.39, p.1117-1124.
8. Kenney M.C., Nesburn A.B., Burgeson R.E. et al. Abnormalities of the extracellular matrix in keratoconus corneas // *Cornea*, 1997, v.16, p.345-351.
9. Daxer A., Fratzl P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1997, v.38, p.121-129.
10. Meek K.M., Tuft S.J., Huang Y. et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2005, v.46, p.1948-1956.
11. Kymes S.M., Walline J.J., Zadnik K. et al. Quality of life in keratoconus: the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) study group // *Am. J. Ophthalmol.*, 2004, v.138, p.527-535.
12. Barr J.T., Wilson B.S., Gordon M.O. et al. Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: the CLEK Study Group // *Cornea*, 2005, v.25, p.16-25.
13. Davis L.J., Schechtman K.B., Wilson B.S. et al. Longitudinal changes in visual acuity in keratoconus; the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: the CLEK Study Group // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2006, v.47, p.489-500.
14. Maeno A., Naor J., Lee H.M. et al. Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics // *Cornea*, 2000, v.19, p.7-11.
15. Khadem J., Truong T., Ernest J.T. Photodynamic biologic tissue glue // *Cornea*, 1994, v.13, p. 406-410.
16. Daxer A., Misof K., Grabner B. et al. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1998, v.39, p.644-648.
17. Klingman L.H., Gebre M. Biochemical changes in hairless mouse skin collagen after chronic exposure to ultraviolet-A radiation // *Photochem. Photobiol.*, 1991, v.54, p.233-237.
18. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of riboflavin/UVA-treated cornea against enzymatic digestion // *Curr. Eye Res.*, 2004, v.29, p.35-40.
19. Spoerl E., Schreiber J., Hellmund K. et al. Experimental strengthening of rabbit cornea // *Ophthalmologie*, 2000, v.97, p.203-206.
20. Hettlich H.J., Lucke K., Kreiner C.F. Light induced endocapsular polymerization of injectable lens refilling materials // *Ger. J. Ophthalmol.*, 1992, v.1, p.346-349.
21. Pitts D.G., Gullen A.P., Hacker P.D. Ocular effects of ultraviolet radiation from 295 to 365 nm // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1977, v.16, p.932-939.
22. Ringvold A., Davanger M., Olsen E.G. Changes of the cornea endothelium after ultraviolet radiation // *Acta Ophthalmol.*, 1982, v.60, p.41-53.
23. Kimlin M.G., Prisi A.V., Downs N.J. Human UVA exposures estimated from ambient UVA measurements // *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2003, v.2, p.365-369.
24. Wollensak G., Spoerl E., Wilsch M. et al. Endothelial cell damage after riboflavin- ultraviolet-A treatment in the rabbit // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2003, v.29, p.1786-1790.
25. Spoerl E., Mrochen M., Sliney D. et al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea // *Cornea*, 2007, v.26, p.385-389.
26. Hafezi F., Mrochen M., Iseli H.P. et al. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2009, v.35, p.621-624.
27. Michael R. Development and repair of cataract induced by ultraviolet radiation. // *Ophthalmic Res.*, 2000, v.32(1), p.1-44.
28. Wollensak G., Seiler T., Wilsch M. et al. Collagen fiber-diameter after riboflavin/UVA induced collagen crosslinking in the rabbit cornea // *Cornea*, 2004, v.23, p.503-507.
29. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2003, v.29, p.1781-1785.
30. Muller L.J., Pels E., Vrensen G.F.J.M. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature // *Br. J. Ophthalmol.*, 2001, v.85, p.437-443.
31. Krass W., Schiebel G., Eberl D. et al. Blue light induced reversible inactivation of the tonoplast-type H⁺-ATPase from corn coleoptiles in the presence of flavins // *Photochem. Photobiol.*, 1987, v.45, p.837-844.

32. Gotor C., Marquez A.J., Vega J.M. Studies on in vitro O₂-dependent inactivation of NADH-glutamate synthetase from *Chlamydomonas reinhardtii* stimulated by flavins // *Photochem. Photobiol.*, 1987, v.46, p.353-358.
33. Kato Y., Uchida K., Kawakishi S. Aggregation of collagen exposed to UVA in the presence of riboflavin: a plausible role of tyrosine modification // *Photochem. Photobiol.*, 1994, v.59, p.343-349.
34. Dillon J., Chiesa R., Wang H. et al. Molecular changes during the photooxidation of α -crystallin in the presence of uroporphyrin // *Photochem. Photobiol.*, 1993, v.57, p.526-530.
35. Grewal D.S., Brar G.S., Jain R. et al. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: one-year analysis using Scheimpflug imaging // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2009, v.35, p.425-432.
36. Wittig-Silva C., Whiting M., Lamoureux E. et al. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results // *J. Refract. Surg.*, 2008, v.24, p.S720-S725.
37. 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, v.34, p.796-801.
38. Caporosi A., Baiocchi S., Mazzotta C. et al. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen? preliminary refractive results in an Italian study // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2006, v.32, p.837-845.
39. Koller T., Mrochen M., Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2009, v.35, p.1358-1362.
40. Coskunseven E., Jankov M.R. II, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen crosslinking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus // *J. Refract. Surg.*, 2009, v.25, p.371-376.
41. Vinciguerra P., Albe E., Trazza S. et al. Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus // *Arch. Ophthalmol.*, 2009, v.127, p.1258-1265.
42. Vinciguerra P., Albe E., Trazza S. Refractive, topographic, tomographic and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking // *Ophthalmology*, 2009, v.116, p.369-378.
43. Agrawal V.B. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet – a light for keratoconus in Indian eyes // *Indian J. Ophthalmol.*, 2009, v.57, p.111-114.
44. Baumeister M., Klaproth O.K., Gehmlich J. et al. Changes in corneal first-surface wavefront aberration after corneal collagen cross-linking in keratoconus // *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, 2009, v.226, p.752-756.
45. Chan C.C.K., Sharma M., Boxer Wachler B.S. Effect of inferior-segment Intacs with and without C3-R on keratoconus // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2007, v.33, p.75-80.
46. Ertan A., Karacal H., Kamburoglu G. Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with intacs // *Cornea*, 2009, v.28, p.719-723.
47. Coskunseven E., Jankov M.R., Hafezi F. et al. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2009, v.35, p.2084-2091.
48. Kanellopoulos A.J. Comparison of sequential versus same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus // *J. Refract. Surg.*, 2009, v.25, p.S812-S818.
49. Kymionis G.D., Kontadakis G.A., Kounis G.A. et al. Simultaneous topography-guided PRK followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus // *J. Refract. Surg.*, 2009, v.25, p.S807-S811.
50. Kanellopoulos A.J., Binder P.S. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty // *Cornea*, 2007, v.26, p.891-895.
51. Kymionis G.D., Kontadakis G.A., Naoumidi T.L. et al. Conductive keratoplasty followed by collagen cross-linking with riboflavin-UV-A in patients with keratoconus // *Cornea*, 2010, v.29, p.239-243.
52. Kohlhaas M., Spoerl E., Speck A. et al. A new treatment of keratectasia after LASIK by using collagen with riboflavin/UVA light cross-linking // *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, 2005, v.222, p.430-436.
53. Hafezi F., Kanellopoulos J., Wiltfang R. et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2007, v.33, p.2035-2040.
54. Kamburoglu G., Ertan A. Intacs implantation with sequential collagen cross-linking treatment in postoperative LASIK ectasia // *J. Refract. Surg.*, 2008, v.24, p.S726-S729.
55. Cardo L.J., Salata J., Mendez J. et al. Pathogen inactivation of *Trypanosoma cruzi* in plasma and platelet concentrates using riboflavin and ultraviolet light // *Transfus. Apher. Sci.*, 2007, v.37, p.131-137.

56. Reddy H.L., Dayan A.D., Cavagnaro J. et al. Toxicity testing of a novel riboflavin-based technology for pathogen reduction and white blood cell inactivation // *Transfus. Med. Rev.*, 2008, v.22, p.133-153.
57. Ruane P.H., Edrich R., Gampp D. et al. Photochemical inactivation of selected viruses and bacteria in platelet concentrates using riboflavin and light // *Transfusion*, 2004, v.44, p.877-885.
58. Kumar V., Lockerbie O., Keil S.D. et al. Riboflavin and UV-light based pathogen reduction: extent and consequence of DNA damage at the molecular level // *Photochem. Photobiol.*, 2004, v.80, p.15-21.
59. Martins S.A., Combs J.C., Noguera G. et al. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365nm) in vitro for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2008, v.49, p.3402-3408.
60. Sauer A., Letscher-Bru V., Speeg-Schatz C. et al. In vivo efficacy of antifungal treatment using riboflavin UV-A (365 nm) combination and amphotericin B // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010, v.51, p.3950-3953.
61. Iseli H.P., Thiel M.A., Hafezi F. et al. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts // *Cornea*, 2008, v.27, p.590-594.
62. Moren H., Malmsjo M., Mortensen J. et al. Riboflavin and ultraviolet a crosslinking of the cornea for the treatment of keratitis // *Cornea*, 2010, v.29, p.102-104.
63. Micelli Ferrari T., Leozappa M., Lorusso M. et al. Escherichia coli keratitis treated with ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking: a case report // *Eur. J. Ophthalmol.*, 2009, v.19, p.295-297.
64. Krueger R.R., Ramos-Esteban J.C., Kanellopoulos A.J. Staged intrastromal delivery of riboflavin with UVA-cross-linking in advanced bullous keratopathy: laboratory investigation and first clinical case // *J. Refract. Surg.*, 2008, v.24, p.S730-S736.
65. Ghanem R.C., Santhiago M.R., Berti T.B. et al. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A in eyes with pseudophakic bullous keratopathy // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2010, v.36, p.273-276.
66. Bottos K.M., Hofling-Lima A.L., Barbosa M.C. et al. Effect of collagen cross-linking in stromal fibril organization in edematous human corneas // *Cornea*, 2010, v.29, p.789-793.
67. Cordeiro Barbosa M.M., Barbosa J.B.Jr, Hirai F.E. et al. Effect of cross-linking on corneal thickness in patients with corneal edema // *Cornea*, 2010, v.29, p.613-617.
68. Ehlers N., Hjortdal J. Riboflavin-ultraviolet light induced cross-linking in endothelial decompensation // *Acta. Ophthalmol.*, 2008, v.86, p.549-551.
69. Wollensak G., Aurich H., Wirbelauer C. et al. Potential use of riboflavin/UVA cross-linking in bullous keratopathy // *Ophthalmic. Res.*, 2009, v.41, p.114-117.
70. Kymionis G.D., Karavitaki A.E., Kounis G.A. et al. Management of pellucid marginal corneal degeneration with simultaneous customized photorefractive keratectomy and collagen crosslinking // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2009, v.35, p.1298-1301.
71. Mazzotta C., Balestrazzi A., Baiocchi S. et al. Stromal haze after combined riboflavin- UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation [letter] // *Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2007, v.35, p.580-582.
72. Raiskup F., Hoyer A., Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus // *J. Refract. Surg.*, 2009, v.25, p.S824-S828.
73. Pollhammer M., Cursiefen C. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2009, v.35, p.588-589.
74. Sharma N., Maharana P., Singh G. et al. Pseudomonas keratitis after collagen crosslinking for keratoconus: case report and review of literature // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2010, v.36, p.517-520.
75. Perez-Santonja J.J., Artola A., Javaloy J. et al. Microbial keratitis after corneal collagen crosslinking // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2009, v.35, p.1138-1140.
76. Zamora K.V., Males J.J. Polymicrobial keratitis after a collagen crosslinking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report // *Cornea*, 2009, v.28, p.474-476.
77. Rama P., Di Matteo F., Matuska S. et al. Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal collagen crosslinking and bandage contact lens // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2009, v.35, p.788-791.
78. Kymionis G.D., Portaliou D.M., Bouzoukis D.I. et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2007, v.33, p.1982-1984.
79. Koppen C., Vryghem J.C., Gobin L. et al. Keratitis and corneal scarring after UVA/ riboflavin cross-linking for keratoconus // *J. Refract. Surg.*, 2009, v.25, p.S819-S823.

80. Angunawela R.I., Arnalich-Montiel F., Allan B.D.S. Peripheral sterile corneal infiltrates and melting after collagen crosslinking for keratoconus // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2009, v.35, p.606-607.
81. Eberwein P., Auw-Hadrach C., Birnbaum F. et al. Corneal melting after cross-linking and deep lamellar keratoplasty in a keratoconus patient // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, 2008, v.225, p.96-98.
82. Kymionis G.D., Bouzoukis D.I., Diakonis V.F. et al. Diffuse lamellar keratitis after corneal collagen crosslinking in a patient with post-laser in situ keratomileusis corneal ectasia // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2007, v.33, p.2135-2137.
83. Spoerl E., Huhle M., Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue // *Exp. Eye Res.*, 1998, v.66, p.97-103.
84. Hafezi F., Iseli H.P. Pregnancy-related exacerbation of iatrogenic keratectasia despite corneal collagen crosslinking // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2008, v.34, p.1219-1221.
85. Kissner A., Spoerl E., Jung R. et al. Pharmacological modification of the epithelial permeability by benzalkonium chloride in UVA/Riboflavin corneal collagen cross-linking // *Curr. Eye Res.*, 2010, v.35, p.715-721.
86. Kanellopoulos A.J. Collagen cross-linking in early keratoconus with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket: initial clinical results // *J. Refract. Surg.*, 2009, v.25, p.1034-1037.
87. Rocha K.M., Ramos-Esteban J.C., Qian Y. et al. Comparative study of riboflavin-UVA crosslinking and "flash-linking" using surface wave elastometry // *J. Refract. Surg.*, 2008, v.24, p.S748-S751.
88. McCall A.S., Kraft S., Edelhauser H.F. et al. Mechanisms of corneal tissue cross-linking in response to treatment with topical riboflavin and long-wavelength ultraviolet radiation (UVA) // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010, v.51, p.129-138.
89. Avila M.Y., Navia J.L. Effect of genipin collagen crosslinking on porcine corneas // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2010, v.36, p.659-664.
90. Doillon C.J., Watsky M.A., Hakim M. et al. A collagen-based scaffold for a tissue engineered human cornea: physical and physiological properties // *Int. J. Artif. Organs.*, 2003, v.26, p.764-773.
91. Wollensak G., Iomdina E. Crosslinking of scleral collagen in the rabbit using glycerinaldehydes // *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2008, v.34, p.651-656.
92. Paik D.C., Wen Q., Braunstein R.E. et al. Initial studies using aliphatic beta-nitro alcohols for therapeutic corneal cross-linking // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2009, v.50, p.1098-1105.
93. Stulting R.D., Carr J.D., Thompson K.P. et al. Complications of laser in situ keratomileusis for the correction of myopia // *Ophthalmology*, 1999, v.106, p.13-20.
94. US Food and Drug Administration. Center for Devices and Radiological Health. Checklist of information usually submitted in an investigational device exemptions (IDE) application for refractive surgery. Available at: www.fda.gov/cdrh/ode/2093.html.

Abduləliyeva F.İ.

BUYNUZ QIŞANIN MÜXTƏLİF XƏSTƏLİKLƏRİNDƏ UVA-İŞIQLA İŞIQLANDIRILMASI (ƏDƏBİYYAT İCMALI)

Akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., Azərbaycan

Açar sözlər: *krosslinkinq, buynuz qişanın UVA-ışıqla işıqlandırılması*

XÜLASƏ

Məqalədə UVA-ışığın köməyi ilə buynuz qişa krosslinkinqinin tətbiqi müasir ədəbiyyatdakı məlumatları ətraflı göstərilərək icmal olunmuşdur. Buynuz qişanın müxtəlif xəstəliklərində qeyd olunan üsulların effektivliyi təhlil olunmuşdur. Şüalanmanın istifadəsində normaya düzgün riayət ağırlaşmaların riskini azaldır. Prosedurun təhlükəsizliyi, effektivliyi, dözümlülüyü klinik praktikada həyata keçirmək üçün geniş imkan yaradır. Ədəbiyyat məlumatlarının təhlilinə əsasən bu metodun hal-hazırda keratokonusun inkişafını dayandıran və ləngidən yeganə üsul olması qənaətinə gəlinmişdir.

IRRADIATION OF THE CORNEA WITH UVA-LIGHT FOR VARIOUS CORNEAL DISEASES(LITERATURE REVIEW)

National Centre of Ophthalmology named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan

Key words: *irradiation of the cornea with UVA-light, cross-linking*

SUMMARY

The article provides a detailed overview of the current literature dealing with methods of application of corneal cross-linking using UVA- light. The analysis have been implemented of the effectiveness methods for various diseases of the cornea. Compliance with the use of irradiation reduces the risk of complications. The procedure is safe, effective, well-tolerated, allowing to implement it in clinical practice. According to the analysis of literature data it was concluded that at present it is the only method capable of slowing down or halt the progression of keratoconus.

Для корреспонденции:

Абдулалиева Фарах Ингилаб кызы, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела хирургии и трансплантации роговицы Национального Центра Офтальмологии им. академика З.А.Алиевой;

Адрес: AZ1114, ул.Джавадхана, 32/15

Телефон: 596 09 47

E-mail: farah-dr@mail.ru; administrator@eye.az