



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-164-168>

Применение кросслинкинга роговицы у детей с кератоконусом. Обзор литературы

Г.Х. Зайнутдинова✉, Г.М. Казакбаева, А.В. Инсапова, Д.А.Тимербулатова, Р.И. Багманов

Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Минздрава России ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Представлен анализ данных литературы о результатах применения кросслинкинга (CXL) роговицы для лечения кератоконуса (КК) у пациентов детского возраста. Сообщения о результатах CXL роговицы у детей с КК достаточно многочисленны, однако в основном исследования проведены в небольших когортных группах, имеют короткий период наблюдения, мнения об эффективности разных протоколов данной процедуры разноречивые. Результаты всех исследований свидетельствуют о том, что CXL останавливает или замедляет прогрессирование КК у детей. Ввиду быстрого прогрессирования КК в детском возрасте некоторые авторы предлагают применение CXL роговицы даже при отсутствии документального подтверждения признаков прогрессии. Разработка наиболее оптимального протокола CXL роговицы с высокой эффективностью и безопасностью для детей различных возрастных групп остается важной проблемой, что требует продолжения исследований.

Ключевые слова: кератоконус; кросслиндинг; детский возраст.

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Благодарность: работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 24-75-10073, <https://rscf.ru/project/24-75-10073/>

Для цитирования: Зайнутдинова Г.Х., Казакбаева Г.М., Инсапова А.В., Тимербулатова Д.А., Багманов Р.И. Применение кросслинкинга роговицы у детей с кератоконусом. Обзор литературы. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 164-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-164-168>

Corneal crosslinking in children with keratoconus. Literature review

Guzel Kh. Zainutdinova✉, Gyulli M. Kazakbaeva, Anastasia V. Insapova, Diana A. Timerbulatova, Radmir I. Bagmanov

Ufa Eye Research Institute of Bashkir State Medical University, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia
gusel.zai@yandex.ru

The article presents a review of the literature data on the results of corneal crosslinking (CXL) for the treatment of keratoconus (KC) in pediatric patients. There are many reports on the results of corneal CXL in children with KC, but most studies were conducted in small cohort groups, have a short follow-up period, and there are conflicting opinions on the effectiveness of different protocols for this procedure. The use of this procedure in the treatment of pediatric KC stops or slows down its progression according to the results of all studies. Due to the rapid progression of KC in childhood, some authors suggest the use of corneal CXL even in the absence of documentary evidence of disease progression. The development of the most optimal corneal CXL protocol with high efficiency and safety for children of different age groups remains an important problem, which requires further research.

Keywords: keratoconus; crosslinking; children

Conflict of interest: There is no conflict interests.

Financial disclosure: none of the authors has a financial interest in the submitted materials or methods.

Acknowledgment: The work was carried out with the support of a grant from the Russian Science Foundation № 24-75-10073, <https://rscf.ru/project/24-75-10073/>

Обзор литературы выполнен с использованием баз данных PubMed и Scopus по рефератам статей с 2003 по 2024 г. Использованы следующие ключевые слова: cross linking, crosslinking, keratoconus, keratectasia. Электронные ссылки были тщательно изучены на основе заголовков и рефератов. Затем были проверены полные тексты статей на основе их релевантности теме. В обзор включены русско- и англоязычные публикации.

Кератоконус (КК) относится к заболеваниям с многогранным этиопатогенезом, включая факторы риска его развития, такие как трение глаз, воздействие ультрафиолетового света и ношение контактных линз, что приводит к сложным взаимосвязанным и взаимозависимым изменениям на клеточном уровне в строме роговицы. Поэтому гипотезы развития и прогрессирования КК включают генетические, экологические, биомеханические и клеточные факторы [1]. Распространенность этой патологии во многих странах в значительной степени зависит от этнической принадлежности, достигая в различных популяциях по всему миру 0,9–3,3 % случаев [2], примерно 1 человек на 2000 населения [3–5]. КК характеризуется прогрессированием невоспалительных изменений стромального коллагена, что приводит к выпячиванию и изменению центральной и парацентральной зон роговицы сначала в одном глазу, позже — и на втором глазу [6–8]. Однако в недавних исследованиях показана роль медиаторов воспаления в патогенезе КК [9].

В настоящее время появились современные технологии диагностики КК, которые позволяют визуализировать ранние симптомы и проводить мониторинг заболевания [10, 11]. Применение таких высокотехнологических диагностических технологий, как кератотопография, оптическая когерентная томография и конфокальная биомикроскопия, позволяют выявлять тонкие изменения в роговице уже на ранних стадиях развития КК.

КК в основном диагностируется и прогрессирует в возрастной группе 20–30 лет. Однако в последние годы этот диагноз все чаще встречается в практике детских офтальмологов, что требует от них настороженности. Особенностью КК в детском возрасте является бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях, что затрудняет своевременную его диагностику [11]. Поэтому при подозрении на КК дети обязательно должны быть обследованы с применением современных методов диагностики.

КК у детей характеризуется более агрессивным течением, чем у взрослых, и быстрым прогрессированием до поздних стадий, что усложняет лечение [12, 13]. Сообщается о прогрессировании данного заболевания почти у всех наблюдаемых детей через 1 год после верификации диагноза [14]. Прогрессирование КК у детей в 7 раз повышает риск необходимости пересадки роговицы [15].

Вследствие быстрого прогрессирования КК у детей диагноз чаще устанавливается на поздней стадии заболевания. Так, по данным ряда исследований, КК IV стадии выявляется у детей в 3,5 раза чаще, чем у взрослых (27,8% против 7,8%). По данным S. Léoni-Mesplé и соавт. [15] КК прогрессирует статистически чаще у мальчиков с диагнозом «аллергия». При наличии аллергии у пациента большое значение придается трению глаз как одного из риск-факторов разви-

тия КК [16, 17]. Этот факт поддерживает и гипотезу о роли воспаления в патогенезе данного заболевания, что подтверждается увеличением в прекорнеальной пленке таких маркеров воспаления, как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , матриксная металлопротеиназа-13 [18, 19]. При генетических системных заболеваниях, протекающих с атопией, таких как трисомия 21 и синдром Тернера [20], также выше риск развития КК.

Анализ результатов исследований биомеханических и топографических параметров роговицы в 3 группах детей — с КК, субклиническим КК и здоровых, проведенный S. Ren и соавт. [21], показал, что диагностические параметры роговицы при КК и других эктазиях роговицы у детей не соответствуют значениям, применяемым у взрослых пациентов с этой офтальмопатологией. Поэтому критерии комплексной оценки данных кератотопографии и биомеханики роговицы у детей для раннего выявления субклинических форм КК еще находятся на стадии разработки.

Прорывом в стратегии лечения КК стало внедрение нового метода — кросслинкинга роговицы (CXL, corneal collagen cross-linking), предложенного в 2003 г. немецким ученым G. Wollensak и соавт. [22]. Данный метод основан на фотохимической реакции между рибофлавином и ультрафиолетовым излучением А-диапазона, вследствие чего образуются дополнительные ковалентные связи между молекулами коллагена в строме роговицы. Поперечное сшивание коллагена увеличивает прочность роговицы [23], предотвращая дальнейшее истончение и эктазию, что в итоге приводит к замедлению или остановке прогрессирования КК. На сегодняшний день CXL стал основным методом лечения, направленным на остановку прогрессирования эктазии роговицы. Рандомизированные контролируемые исследования показали эффективность CXL в остановке прогрессирования КК у подавляющего числа пролеченных взрослых пациентов [24, 25].

В ряде исследований для диагностики прогрессирования КК используются такие показатели, как увеличение максимального значения кератометрии и уменьшение толщины роговицы в центральной зоне, рефракционные показатели миопии и/или астигматизма [26]. Увеличение максимального значения кератометрии на 1 дптр или более (≥ 1 D) остается наиболее часто используемым показателем прогрессирования КК [27, 28].

Для достижения консенсуса по вопросам диагностики и лечения КК и других эктазий роговицы группа мировых экспертов-офтальмологов по эктатическим заболеваниям предложила документировать прогрессирование данной офтальмопатологии при наличии у пациента двух из трех показателей: увеличение преломляющей силы, радиуса кривизны передней или задней поверхности роговицы, ее истончение [29].

Общеизвестными противопоказаниями к проведению CXL роговицы являются центральная толщина роговицы менее 400 мкм, а также перенесенный герпетический кератит (ГК). Тем не менее, показатель толщины роговицы менее 400 мкм стал в последние годы относительным противопоказанием для проведения CXL роговицы, так как предложены альтернативные методы, позволяющие безопасно

провести данную процедуру с использованием гипоосмолярного раствора рибофлавина или контактной линзы [30, 31].

Противопоказание к проведению CXL роговицы у пациентов с наличием ГК в анамнезе обусловлено тем, что ультрафиолетовый свет может стимулировать реактивацию латентной герпесвирусной инфекции, в частности, вируса простого герпеса. В литературе описано достаточно много клинических случаев развития герпетических и бактериальных кератитов после проведенного CXL у пациентов с КК без наличия в анамнезе кератита [32–36]. Поэтому некоторые исследователи предлагают проводить профилактику развития ГК назначением противовирусных препаратов [37]. Тогда как по мнению других офтальмологов, следует лишь наблюдать за пациентами, так как вопрос профилактического применения противовирусной терапии у бессимптомных пациентов после CXL роговицы остается спорным и требует дальнейших исследований [38].

Данных о развитии ГК как осложнения CXL роговицы у детей в доступной литературе мы не обнаружили. При этом одним из наиболее опасных осложнений в детском возрасте был микробный кератит. G. Steinwender и соавт. [39] и P. Maharana и соавт. [40] сообщили о случаях такого осложнения как после процедуры стандартного, трансэпителиального, так и ускоренного протокола CXL. При этом авторы отмечали сопоставимую частоту осложнений у детей и взрослых в течение 6-летнего периода наблюдения.

Положительные результаты применения CXL роговицы при прогрессирующем КК взрослых способствовали его значительно более быстрому внедрению у детей. Однако CXL роговицы при КК у детей имеет свои особенности, поскольку необходимо учитывать возрастные параметры строения роговицы, высокую регенеративную способность тканей и поведенческие факторы. Так, согласно данным R. Aroa и соавт. [41], у детей после CXL роговицы отмечается относительно меньший болевой синдром и более быстрое восстановление, чем у взрослых пациентов из-за высокой регенеративной способности тканей.

В долгосрочных исследованиях у детей с КК доказана эффективность дрезденского протокола CXL роговицы в замедлении или остановке прогрессирования данной офтальмопатологии [42–44]. Некоторые авторы рекомендуют, не дожидаясь документального подтверждения прогрессирования КК у детей и подростков, проводить CXL роговицы сразу после постановки диагноза. Однако, по мнению ряда авторов, эффект процедуры может быть не таким продолжительным, требуется более длительное наблюдение [45].

Об эффективности использования CXL роговицы у детей с КК свидетельствуют результаты когортных нерандомизированных исследований [46–48]. P. Padmanabhan и соавт. [49] наблюдали стабилизацию или уплощение Kmax в 85 % глаз через 2 года и в 76 % глаз — через 4 года после CXL роговицы. Стабилизация или улучшение остроты зрения с очковой коррекцией отмечались в 80,1 % случаев через 2 года и в 69,1 % — через 4 года. Уплотнение Kmax было более выраженным при умеренно развитом и центральном КК. В сроки наблюдения более 4 лет авторы отмечали снижение эффективности CXL роговицы в отдельных глазах.

Для подтверждения безопасности и эффективности применения CXL роговицы в лечении прогрессирующих форм КК в детской возрастной группе в 2019 г. проведено первое рандомизированное контролируемое, слепое, многоцентровое исследование KERALINK [50]. Показано, что CXL останавливает прогрессирование КК у большинства лиц моложе 18 лет. Эту процедуру следует рассматривать как первоочередное лечение при прогрессировании заболевания.

Если прогрессирование КК приостанавливается, то эффект сохранится в течение длительного периода [51].

Эффективность модификаций стандартной методики — ускоренный и трансэпителиальный CXL роговицы у детей с КК показана в многочисленных исследованиях [52–56]. Рандомизированное контролируемое сравнение результатов ускоренного и традиционного протоколов CXL у детей с КК установило равнозначную эффективность обоих протоколов в замедлении прогрессирования, уменьшении показателей кератометрии и аберраций волнового фронта заболевания через 1, 2 и 3 года после операции. Ни в одном случае авторы не наблюдали прогрессирования КК в течение 36 мес [57].

В литературе имеются сообщения о неэффективности трансэпителиального CXL в младшей возрастной группе детей с КК, и, напротив, эффективности данной процедуры в течение 2 лет наблюдения у детей старшего возраста. У детей младшей возрастной группы остановка прогрессирования КК была достигнута только после повторного проведения стандартного CXL с деэпителизацией роговицы (epi-OFF) [58]. В 3-летнем сравнительном исследовании результатов CXL роговицы при КК в детской возрастной группе показано, что протокол epi-OFF приводит к остановке прогрессирования заболевания в 75 % случаев, тогда как трансэпителиальный — лишь к замедлению прогрессирования в 50 % случаев, в основном это происходило у пациентов с самыми высокими значениями кератометрии и парацентрального конусом [59].

По результатам 12-месячного [60], а затем 2-летнего [61] и 5-летнего наблюдения остановка прогрессирования КК у детей отмечалась как при проведении ускоренного, так и стандартного CXL, при этом последний оказался более безопасным и эффективным [61]. В то же время в другом 2-летнем исследовании у детей с КК установлена сопоставимая эффективность стандартного и ускоренного протоколов CXL [63].

По данным S. Saleh и соавт. [64], CXL роговицы у детей безопасен и хорошо переносится. Результатом процедуры является не только стабилизация заболевания, но в некоторых случаях и улучшение визуальных и роговичных параметров у детей и молодых пациентов с КК в период наблюдения до 24 мес.

Систематический обзор и метаанализ результатов лечения КК у детей, проведенный группой японских исследователей [65], установил эффективность всех методов CXL роговицы в замедлении или остановке прогрессирования заболевания хотя бы на один год. Выявленное повышение остроты зрения у детей обнаружено после стандартного и ускоренного CXL. В то же время ряд авторов после анализа литературных источников за 13-летний период пришли к выводу, что у детей после CXL роговицы, независимо от его протокола, могут наблюдаться более высокие показатели прогрессирования заболевания [66].

Таким образом, только комплексный подход с оценкой анамнеза, объективных данных обследования может привести к постановке диагноза и правильного выбору метода и протокола лечения пациента. Учитывая более тяжелое течение и быстрое прогрессирование КК у детей, проведение CXL роговицы представляется перспективным методом его лечения в детской популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика КК у детей является весьма важной для своевременного проведения лечения и сохранения зрительных функций. В настоящее время CXL роговицы является эффективным методом предотвращения про-

грессирования КК у детей. Традиционный «Дрезденский протокол» CXL остается стандартом лечения КК у детей, ускоренный — также эффективен, при этом требует меньше времени на проведение процедуры, тем не менее требуется изучение долгосрочных результатов. Трансэпителиальный протокол CXL является более безопасной процедурой для детей, но менее эффективной, чем вышеприведенные протоколы. Несмотря на многочисленные сообщения о результатах CXL роговицы в педиатрической практике, в перспективе необходимой и очень важной задачей остается разработка алгоритмов выявления наиболее значимых показателей прогрессирования КК у детей и индивидуального протокола CXL для детей различных возрастных групп, что требует дальнейшего анализа, обсуждения его результатов и продолжения исследований. Актуально изучение CXL роговицы как профилактического метода у детей даже без документального подтверждения признаков прогрессирования заболевания.

Lumepamypa/References

- Vohra V, Tuteja S, Gurnani B, Chawla H. Collagen Cross linking for keratoconus. 2023 Jun 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
- Prasher P, Sharma A, Sharma R, Vig VK., Nirankari VS. Paediatric cornea crosslinking current strategies: A review. *Advances in Ophthalmology Practice and Research*. 2023; 3,2: 55–62. doi: 10.1016/j.aopr.2022.11.002
- Xu L, Wang YX, Guo Y, et al. Prevalence and associations of steep cornea/keratoconus in greater Beijing. The Beijing Eye Study. *PLoS One*. 2012; 7(7): e39313. doi: 10.1371/journal.pone.0039313
- Shehadeh MM, Diakonis VF, Jalil SA, et al. Prevalence of keratoconus among a palestinian tertiary student population. *Open Ophthalmol J*. 2015; (9): 172–6. doi: 10.2174/1874364101509010172
- Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, et al. Age-specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study. *Am J Ophthalmol*. 2017; 175: 169–2. doi: 10.1016/j.ajo.2016.12.015
- Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазия роговицы. Москва: Изд-во «Офтальмология». 2011. [Bikbov M.M., Bikbova G.M. Corneal ectasia. Moscow: "Oftalmologiya". 2011 (In Russ.).]
- Халимов А.Р., Суркова В.К., Казакбаева Г.М. Строение и функции роговицы. Обзор литературы *Точка зрения. Восток — Запад*. 2022; 1: 45–50. [Khalimov A.P., Surkova V.K., Kazakbaeva G.M. The structure and function of the cornea. Literature Review. *Point of View. East — West*. 2022; 1: 45–50 (In Russ.).] <https://east-west-journal.ru/index.php/east-west/article/view/32>
- Tur VM, MacGregor C, Jayaswal R, et al. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol*. 2017; 62 (6): 770–83. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.06.009
- Wisse RP, Kuiper JJ, Gans R, et al. Cytokine expression in keratoconus and its corneal microenvironment: a systematic review. *Ocul Surf*. 2015; 13 (4): 272–83. doi: 10.1016/j.jtos.2015.04.006
- Singh RBr, Koh S, Sharma N, et al. Keratoconus. *Nat Rev Dis Primers*. 2024; 1 (1): 81. doi: 10.1038/s41572-024-00565-3
- Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg*. 2012; 28 (11): 753–8. doi: 10.3928/1081597X-20121011-01
- McAnena L, Doyle F, O'Keefe M. Cross-linking in children with keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2017; 95 (3): 229–39. doi: 10.1111/aos.13224
- Polido J, Araújo ME, Dos XS, Alexander JG, et al. Pediatric Crosslinking: Current Protocols and Approach. *Ophthalmol. Ther*. 2022; 11: 983–99. doi: 10.1007/s40123-022-00508-9
- Chang CY, Hersh PS. Corneal collagen cross-linking. *Eye Contact Lens*. 2014; 40 (6): 345–52. doi: 10.1097/ICL.000000000000094
- Léoni-Mesplé S, Mortemousque B, Touboul D, et al. Scalability and severity of keratoconus in children. *Am J Ophthalmol*. 2012; 154: 6–62.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.01.025
- Ahuja P, Dadachanji Z, Shetty R, et al. Relevance of IgE, allergy and eye rubbing in the pathogenesis and management of Keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2020; 68: 2067–74. doi: 10.4103/ijo.IJO_1191_19
- Galvis V, Tello A, Carreño NI, Berrospi RD, Niño CA. Risk factors for keratoconus: Atopy and eye rubbing. *Cornea*. 2017; 36: e1. doi: 10.1097/ICO.0000000000001052
- Peyman A, Namgar M, Feizi A, Ganjalikhani M. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels in tear film of Keratoconus patients. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2021; 26 (1): 75. doi: 10.4103/jrms.jrms_35_21
- Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MD. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90: e303–9. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02369.x
- Macsai M, Maguen E, Nucci P. Keratoconus and Turners syndrome. *Cornea*. 1997; 16 (5): 534–6.
- Ren S, Yang K, Xu L, et al. Machine learning analysis with the comprehensive index of corneal tomographic and biomechanical parameters in detecting pediatric subclinical keratoconus. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023; 11: 1273500. doi: 10.3389/fbioe.2023.1273500
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135: 620–7. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
- Wollensak G, Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking. *Acta Ophthalmol*. 2009 Feb; 87 (1): 48–51. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01190.x
- O'Brart DPS, Chan E, Samaras K, et al. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95: 1519–24. doi: 10.1136/bjo.2010.196493
- Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, et al. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus. *Ophthalmology*. 2014; 121: 812–21. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.10.028
- Galvis V, Tello A, Ortiz AI, Escaf LC. Patient selection for corneal collagen cross-linking: an updated review. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11: 657–68. doi: 10.2147/OPTH.S101386
- Суркова В.К., Халимов А.Р., Казакбаева Г.М. Кератэктазии и современные методы их лечения. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2022; 2: 84–8. [Surkova V., Khalimov A., & Kazakbaeva G. Keratectasias and modern methods of their treatment. *Point of View. East — West*. 2022; 2: 84–8 (In Russ.).] <https://east-west-journal.ru/index.php/east-west/article/view/116>
- Hersh P, Greenstein S, Fry K. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2011; 37 (1): 149–60. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.07.030
- Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, et al. Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015; 34 (4): 359–69. doi: 10.1097/ICO.0000000000000408
- Hafezi F. Limitation of collagen crosslinking with hypo-osmolar riboflavin solution: failure in extremely thin corneas. *Cornea*. 2011; 30 (8): 917–9. doi: 10.1097/ICO.0b013e31820143d1
- Koç M, Uzel M, Koban Y, et al. Accelerated corneal crosslinking with hypo-osmolar riboflavin solution in keratoconus thin corneas: short-term results. *Cornea*. 2016; 35 (3): 350–4. doi: 10.1097/ICO.00000000000000701
- Zamora KV, Males JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report. *Cornea*. 2009; 28 (4): 474–6. doi: 10.1097/ICO.0b013e31818d381a
- Sharma N, Maharana P, Singh G, Tritiya JS. Pseudomonas keratitis after collagen crosslinking for keratoconus: case report and review of literature. *J Cataract Refract Surg*. 2010; 36 (3): 517–20. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.08.041
- Al-Qarni A, AlHarbi M. Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-a for keratoconus. *East Afr J Ophthalmol*. 2015; 22 (3): 389–92. doi: 10.4103/0974-9233.159777
- Yuksel N, Bilgihan K, Hondur AM. Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A for progressive keratoconus. *Int Ophthalmol*. 2011; 31 (6): 513–5. doi: 10.1007/s10792-011-9489-x
- Ferrari G, Iuliano L, Viganò M, Rama P. Impending corneal perforation after collagen cross-linking for herpetic keratitis. *J Cataract Refract Surg*. 2013; 39 (4): 638–41. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.02.006
- Sitaula S, Singh SK, Gurung A. Bilateral viral keratitis following corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2019; 9 (1): 16. doi: 10.1186/s12348-019-0185-8
- Wang L, Deng Y, Ma K, et al. Herpetic keratitis following corneal crosslinking for keratoconus: A case series. *Infect Drug Resist*. 2022; 15: 6555–62. doi: 10.2147/IDR.S389920
- Steinwender G, Perl L, El-Shabrawi Y, et al. Complications from corneal cross-linking for keratoconus in pediatric patients. *J Refract Surg*. 2016; 32 (1): 68–9. doi: 10.3928/1081597X-20151210-03
- Maharana PK, Sahay P, Sujeeth M, et al. Microbial keratitis after accelerated corneal collagen cross-linking in keratoconus. *Cornea*. 2018; 37 (2): 162–7. doi: 10.1097/ICO.0000000000001439
- Arora R, Simalandhi P, Goyal JL, Gupta D. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg*. 2012; 11: 759–62. doi: 10.3928/1081597X-20121011-02
- Padmanabhan P, Reddi SR, Rajagopal R, et al. Corneal collagen cross-linking for keratoconus in pediatric patients — long term results. *Cornea*. 2017; 36 (2): 138–3. doi: 10.1097/ICO.0000000000001102
- Zotta PG, Diakonis VF, Kymionis GD, et al. Long-term outcomes of corneal cross-linking for keratoconus in pediatric patients. *J AAPOS*. 2017; 21 (5): 397–401. doi: 10.1016/j.jaapos.2017.07.205

44. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet a light for pediatric keratoconus: ten-year results. *Cornea*. 2018; 37 (5): 560–6. doi: 10.1097/ICO.0000000000001505
45. Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric [corrected] corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg*. 2012; 28 (11): 753–8. doi: 10.3928/1081597X-20121011-01
46. Vinciguerra P, Albé E, Frueh BE, et al. Two-year results of corneal crosslinking in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2012; 154:520–6. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.020.
47. Godefrooij DA, Soeters N, Imhof SM, et al. Corneal crosslinking in childhood keratoconus: long-term results. *Cornea*. 2016; 35: 954–8. doi: 10.1097/ICO.0000000000000819
48. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Усубов Э.Л., Лукьянова Е.Э., Оганисян К.Х. Результаты лечения кератоэктазий методом кроссликинга роговицы у детей и подростков. *Офтальмохирургия*. 2015; (3): 43–6. [Bikbov M.M., Zainutdinova G.C., Usubov E.L., Lukyanova E.E., Oganisyan K.C. Results of treatment of keratactasia by the corneal cross-linking method in children and teenagers. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2015; (3): 43–6 (In Russ.)].
49. Padmanabhan P, Reddi SR, Rajagopal R, et al. Corneal collagen cross-linking for keratoconus in pediatric patients-long-term results. *Cornea*. 2017; 36 (2): 138–3. doi: 10.1097/ICO.0000000000001102
50. Chowdhury K, Dore C, Burr JM, et al. A randomised, controlled, observer-masked trial of corneal cross-linking for progressive keratoconus in children: the KERALINK protocol. *BMJ Open*. 2019 Sep 12; 9 (9): e028761. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028761
51. Larkin DFP, Chowdhury K, Burr JM, et al. KERALINK Trial Study Group. Effect of corneal cross-linking versus standard care on keratoconus progression in young patients: The KERALINK randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2021; 128 (11): 1516–6. doi: 10.1016/j.optha.2021.04.019
52. Nicula CA, Rednik AM, Bulboacă AE, et al. Comparative results between “Epi-Off” conventional and accelerated corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in pediatric patients. *Therapeut Clin Risk Manag*. 2019; 15: 1483–90. doi: 10.2147/TCRM.S224533
53. Nath S, Shen C, Koziarz A, et al. Transepithelial versus epithelium-off corneal collagen cross-linking for corneal ectasia: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021; 128 (8): 1150–60. doi: 10.1016/j.optha.2020.12.023
54. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Суркова В.К., Зайнуллина Н.Б. Клинические результаты лечения кератоконуса методом трансэпителиального кроссликинга роговичного коллагена. *Офтальмология*. 2016; 13 (1): 4–9. [Bikbov M.M., Surkova V.K., Bikbova G.M., Zainullina N.B. Clinical results of transepithelial corneal collagen crosslinking in patients with keratoconus. *Ophthalmology in Russia*. 2016; 13 (1): 4–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-1-4-9>
55. Singh T, Taneja M, Murthy S, et al. Evaluation of safety and efficacy of different protocols of collagen cross linking for keratoconus. *Rom J Ophthalmol*. 2020 Apr-Jun; 64 (2): 158–67. PMID: 32685782.
56. Маркова Е.Ю., Авакянц Г.В., Кечин Е.В. Кератоконус у детей. Современные возможности лечения. *Офтальмология*. 2021; 18 (4): 840–4. [Markova E.Yu., Avakants G.V., Kechin E.V. Keratoconus in children. Modern treatment options.current trends in the treatment of keratoconus in children. *Ophthalmology in Russia*. 2021; 18 (4): 840–4 (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2021-4-840-844
57. Eissa SA, Yassin A. Prospective, randomized contralateral eye study of accelerated and conventional corneal cross-linking in pediatric keratoconus. *Int Ophthalmol*. 2019; 39 (5): 971–9. doi: 10.1007/s10792-018-0898-y
58. Oliverio GW, Vagge A, Gargano R, Aragona P, Roszkowska AM. Clinical results of accelerated iontophoresis-assisted epithelium-on corneal cross-linking for progressive keratoconus in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2024; 61 (1): 44–50. doi: 10.3928/01913913-20230421-01
59. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, et al. Iontophoretic transepithelial collagen cross-linking versus epithelium-off collagen cross-linking in pediatric patients: 3-year follow-up. *Cornea*. 2019; 38 (7): 859–63. doi: 10.1097/ICO.0000000000001965
60. Henriquez MA, Rodríguez AM, Izquierdo LJr. Accelerated epi-on versus standard epi-off corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in pediatric patients. *Cornea*. 2017; 36 (12): 1503–8. doi: 10.1097/ICO.0000000000001366
61. Iqbal M, Elmassry A, Saad H, et al. Standard cross-linking protocol versus accelerated and transepithelial cross-linking protocols for treatment of paediatric keratoconus: A 2-year comparative study. *Acta Ophthalmol*. 2020; 98: e352–e362. doi: 10.1111/aos.14275
62. Henriquez MA, Hernandez-Sahagun G, Camargo J, Izquierdo JrL. Accelerated epi-on versus standard epi-off corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in pediatric patients: Five years of follow-up. *Cornea*. 2020; 39 (12): 1493–8. doi: 10.1097/ICO.0000000000002463
63. Sarac O, Caglayan M, Uysal BS, Uzel AGT, Tanriverdi B, Cagil N. Accelerated versus standard corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus patients: 24 months follow-up results. *Cont Lens Anterior Eye*. 2018; 41 (5): 442–7. doi: 10.1016/j.clae.2018.06.001
64. Saleh S, Koo EB, Lambert SR, Manche EE. Outcomes after corneal crosslinking for keratoconus in children and young adults. *Cornea*. 2022; 41 (4): 408–16. doi: 10.1097/ICO.0000000000002730
65. Kobashi H, Hieda O, Itoi M, et al. The Keratoconus Study Group of Japan. Corneal cross-linking for paediatric keratoconus: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021; 10 (12): 2626. doi: 10.3390/jcm10122626
66. Cehelyk EK, Syed ZA. Long-term outcomes of corneal crosslinking. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2024; 35 (4): 315–21. doi: 10.1097/ICU.0000000000001054

Вклад авторов в работу: Г.Х. Зайнутдинова, Г.М. Казакбаева — сбор и анализ литературы, написание и редактирование статьи; А.В. Инсапова, Д.А. Тимербулатова, Р.И. Багманов — сбор и анализ литературы.

Authors' contribution: G.Kh. Zainutdinova, G.M. Kazakbaeva — collection and analysis of literature, writing and editing the article; A.V. Insapova, D.A. Timerbulatova, R.I. Bagmanov — collection and analysis of literature.

Поступила: 27.03.2025. *Переработана:* 01.04.2025. *Принята к печати:* 02.04.2025
Originally received: 27.03.2025. *Final revision:* 01.04.2025. *Accepted:* 02.04.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Минздрава России ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Гузель Халитовна Зайнутдинова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела организации научных исследований и разработок, ORCID 0000-0001-9578-8635

Гюлли Мухаррамовна Казакбаева — канд. мед. наук, заведующая отделом офтальмологической и медицинской эпидемиологии, ORCID 0000-0002-0569-1264

Анастасия Валерьевна Инсапова — научный сотрудник, отдел офтальмологической и медицинской эпидемиологии, ORCID 0009-0008-6246-0826

Диана Артуровна Тимербулатова — научный сотрудник, отдел офтальмологической и медицинской эпидемиологии, ORCID 0009-0003-4415-4124

Радмир Ильшатovich Багманов — врач-офтальмолог 1-го микрохирургического отделения, ORCID 0009-0003-3958-2255

Для контактов: Гузель Халитовна Зайнутдинова, gusel.zai@yandex.ru

Ufa Eye Research Institute of Bashkir State Medical University, 90 Pushkin St., Ufa, 450008, Russia

Guzel K. Zainutdinova — Dr. of Med. Sci., senior researcher of the scientific and educational department, ORCID 0000-0001-9578-8635

Gyulli M. Kazakbaeva — Cand. of Med. Sci., head of the department of ophthalmological and medical epidemiology, ORCID 0000-0002-0569-1264

Anastasia V. Insapova — researcher, department of ophthalmological and medical epidemiology, ORCID 0009-0008-6246-0826

Diana A. Timerbulatova — researcher, department of ophthalmological and medical epidemiology, ORCID 0009-0003-4415-4124

Radmir I. Bagmanov — ophthalmologist, 1st microsurgical department, ORCID 0009-0003-3958-2255

For contacts: Guzel K. Zainutdinova, gusel.zai@yandex.ru