

ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОГОВОЙ ОБОЛОЧКИ

Хамраева Лола Салимовна - к.м.н., доцент

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт (Ташкент, Узбекистан)

Алиярова Фазилат Тайировна - врач-офтальмолог,

Городской Детский Консультативно-Диагностический Центр

Аннотация. Воспалительные заболевания роговицы являются одной из наиболее распространенных причин слепоты во всем мире. В последние годы появилось множество современных методов лечения заболеваний роговой оболочки, включающих помимо традиционных консервативных современные хирургические методы, такие как аутоконъюнктивальная пластика, трансплантация амниотической мембраны, лечебная кератопластика, покрытие роговицы корнеосклеральным лоскутом, микродиатермокоагуляция и кросслинкинг роговицы. Перспективное направление в лечении патологии роговицы имеет терапия стволовыми клетками и клеточная терапия.

Ключевые слова: аутоконъюнктивальная пластика, амниотическая мембрана, лечебная кератопластика, микродиатермокоагуляция, кросслинкинг роговицы, стволовые клетки

SHOX PARDA KASALLIKLARINI DAVOLASH USULLARI EVOLYUTSIYASI

Xamraeva Lola Salimovna - t.f.n, dosent

ToshkentPediatriya Tibbiyot Instituti (Toshkent, O'zbekiston)

Aliyarova Fazilat Tayirovna - oftalmolog

Toshkentshahar bolalar maslahat diagnostika markazi

Izoh. Shox pardaning yallig'lanish kasalliklari butun dunyo bo'ylab ko'rlikning eng keng tarqalgan sabablaridan biridir. So'nggi yillarda shox parda kasalliklarini davolashning ko'plab zamonaviy usullaripaydo bo'ldi, jumladan, an'anaviy konservativ usullardan tashqari, zamonaviy jarrohlik usullari, masalan, avtokon'yunktival plastika, amniotik membranani transplantatsiya qilish, terapevtik keratoplastika, shox pardani shox parda qopqog'i bilan qoplash, mikrodiatermokoagulyatsiya, va shox pardaning o'zaro bog'lanishi. Kornea patologiyasini davolashda istiqbolliyo'nalish ildiz hujayralari terapiyasi va hujayra terapiyasi hisoblanadi.

Kalit so'zlar: avtokonjunktival plastika, amniotik membrana, terapevtik keratoplastika, mikrodiatermokoagulyatsiya, shoxpardaning o'zaro bog'lanishi, ildizhujayralari.

Введение. По-прежнему сохраняет актуальность проблема диагностики и лечения бактериального кератита, тяжелой воспалительной патологии роговицы, которая приводит к нарушению ее структуры, формированию различной степени помутнений и, как результат, снижению зрения [21,22,23,58]. В 5-48,9% случаев заболевание имеет осложненное течение: абсцесс роговицы, десцеметоцеле, перфорация, эндофтальмит [31]. По данным M.D. Green, частота

неблагоприятных исходов достигает 54,2% [39], а в 1,2-23,7% заболевание заканчивается энуклеацией или эквисцерацией, что существенно снижает качество жизни пациентов и затрудняет их социальную адаптацию [31,39].

Общие принципы лечения кератитов.

Лечение кератита, как правило, проводится в стационарных условиях и

осуществляется по нескольким направлениям: антибактериальная и противовирусная терапия (местная и общая).

1. Этиотропная терапия. На первом этапе лечения назначают антибактериальные или противовирусные препараты в зависимости от этиологии воспалительного процесса. При гнойном (бактериальном) кератите назначают антибиотики, в соответствии с характером микрофлоры и чувствительности к антибиотикам [30,32,33]. Так, при кератитах, вызванных грамположительной микрофлорой (пневмококк, стафилококк, стрептококк), наиболее перспективными являются антибиотики широкого спектра действия: ампицилин, линкомицин, оксациллин, фторхинолоны для системного и местного применения: ломефлоксацин (ксенаквин), ципрофлоксацин. При кератитах, вызванных грамотрицательной флорой (синегнойная палочка, протей, кишечная палочка), — гентамицин, цефалоспорины (кефзол, цефобид и др.). Антибиотики назначают в виде капель (6-8 раз в день), в виде мазей (3-4 раза в день) и в виде инъекций под конъюнктиву глазного яблока или парабульбарно (1-2 раза в день). Общее назначение лекарственных форм (внутримышечное, пероральное) применяется в случаях тяжелых форм кератитов. При кератитах вирусной этиологии на первом этапе показаны специфические противовирусные препараты в комплексе с интерфероном и индукторы интерферонаобразования (полудан, пирогенал, полиакриламид, продигозан), иммуномодуляторы ацикловир (зовиракс), валциоловир (валтрекс). Широко применяют химиотерапевтические противовирусные препараты ацикловир, зовиракс, виroleкс, валтрекс, а также иммуномодуляторы: декарис (левамизол), Т-активин, гамма-глобулин, противогерпетическую поливакцину. Кератиты другой этиологии (туберкулезные, сифилитические, грибковые и др.) начинают лечить специфическими препаратами.

2. С целью предотвращения распространения воспалительного очага (язвы) роговицы края и дно язвы прижи-

гают 1% спиртовым раствором бриллиантового зеленого, 5-10% спиртовым раствором йода, а также применяются криоапликация, термо-, диатермо- и лазеркоагуляция.

3. Профилактика (или купирование) осложнений со стороны радужной оболочки и цилиарного тела (ирита, иридоциклита) обеспечивается главным образом применением мидриатиков: закапывание 1% раствора атропина сульфата, 10% раствора ирифрина, 1% раствора цикломеда, подконъюнктивальным введением 1% раствора мезатона. Показана также отвлекающая (пиявки на висок, горячие ножные ванны) и противовоспалительная терапия: индометацин, бутадион, диклофенак и др.

4. Для восстановления ткани роговицы и эпителизации дефекта назначают кератопластические препараты и препараты трофического действия: тауфон, ретинола — ацетат, метилурацил, витамины группы В, облепиховое масло, желе (мазь) солкосерила или актовегина, ксеро-формная мазь 3%, оковидит и др.

5. Для уменьшения явлений рубцевания в роговице и осуществления возможного рассасывания помутнений применяют: 2-5% раствор йодистого калия, кортикостероиды (дексаметазон 0,1%, дексазон 1%); ферменты (лидаза, фибринолизин, трипсин), капельно вводят физиотерапевтическим методом (фонофарез, магнитофарез) [33].

6. По показаниям — лечебная кератопластика [26].

7. При сформировавшихся стойких рубцовых помутнениях (бельмо) показано хирургическое лечение: оптическая кератопластика, кератопротезирование.

Ю. Ф. Майчук следующим образом обобщил современные алгоритмы лечения язвы роговицы различного происхождения (1999- 2003). Принципы фар-

макотерапии при инфекционной язве роговицы [10]:

1. Специфическая терапия
 - противовирусная
 - антибактериальная -противогрибковая -антипаразитарная
2. Патогенетическая терапия
 - противовоспалительная
 - антиаллергическая
 - иммуномодулирующая
 - метаболическая- гипотензивная

Помимо консервативных методов лечения применяются и хирургические. Основная цель хирургического лечения — сохранение структурной целостности глазного яблока и купирование инфекционного процесса. Согласно данным литературы, неотложную операцию приходится выполнять в 7,5% случаев при бактериальных кератитах, в 12—38% — при грибковых, в 7—28% — при акантамебных [25,28,45,49,50].

Аппликация мягких контактных линз.

Для лечения кератитов применяют глазные капли и мази. Однако современными исследователями подчеркиваются недостаточная всасываемость и малая концентрация медикамента, поступающего в ткани глаза при этих методах введения, происходящие вследствие мигательного движения век и вымывания медикамента рефлексно выделяющейся слезной жидкостью. Одним из возможных способов увеличения времени воздействия медикамента на глаз является аппликация мягких контактных линз, пропитанных лекарственным веществом. Они удлиняют время воздействия лекарственного препарата на роговичную ткань, а также защищают роговую оболочку глаза от повреждающих факторов внешней среды, оказывая бандажное действие. В современной медицине всё большее распространение получают глазные лекарственные плёнки (ГЛП), которые используют с целью замены частых инстилляций глазных капель и пролонгирования действия ле-

карственных веществ за счёт удлинения времени контакта плёнки с поверхностью ткани конъюнктивального мешка, что позволяет снизить дозы лекарственного вещества и уменьшить побочные эффекты [2,6,8,9,13].

Аутоконъюнктиволастика роговицы.

Аутоконъюнктивальная пластика — простой и эффективный способ лечения прогрессирующих язв роговицы, особенно периферической локализации. Первые описания метода, сделанные Н. Scholer, датированы 1877 г., позднее подобные описания встречаются в работе Н. Kuhnt. В 1958 г. Т. Gundersen усовершенствовал и популяризировал аутоконъюнктивальную пластику. Существует несколько разновидностей техники операции. При глубоких язвах лоскут может включать в свой состав и теңонову оболочку.

В.Е. Abdulhalim и соавт. [26] в большом проспективном рандомизированном исследовании сравнили результаты пластики роговичного дефекта аутоконъюнктивой на двух ножках и трансплантации АМ в лечении резистентных к медикаментозной терапии невирусных инфекционных кератитов (бактериальных, грибковых и акантамебных). Эффективность обоих хирургических методов была сравнимой и достигала 90%. Аутоконъюнктивальный лоскут является для язвенного дефекта источником кровеносных и лимфатических сосудов, что позволяет локально усилить воздействие клеточного и гуморального иммунитета, транспортировать питательные вещества к поверхности роговицы, уменьшить уровень местных провоспалительных медиаторов и протеаз, обеспечить зону поражения факторами роста, необходимыми для адекватной регенерации. Аутоконъюнктивальная пластика роговицы чаще применяется при герпетических язвах роговицы, нейротрофической кератопатии, тяжелых краевых аутоиммунных язвах и химических ожогах, реже — при резистентных бакте-

риальных и грибковых изъязвлениях [53]. Как возможные осложнения аутоконъюнктивопластики описываются ретракция лоскута (его сползание с зоны дефекта) и прогрессирование инфекции под ним [25,61].

Трансплантация амниотической мембраны.

Трансплантация амниотической мембраны (АМ) является одним из эффективных методов, связанных с ускорением процесса регенерации при заживлении ран. Первое упоминание принадлежит J. Davis (1910), который использовал АМ во время трансплантации кожи. В 1940 г. трансплантация АМ была с успехом выполнена при лечении персистирующих язв роговицы. АМ содержит высокоорганизованный коллаген, противовоспалительные цитокины, иммуномодуляторы, факторы роста и матриксные белки, обладает противовоспалительными, антиангиогенными, иммуномодулирующими, антибактериальными свойствами. Она низко иммуногенна, способна предотвращать процессы грубого рубцевания. Трансплантация АМ улучшает заживление дефектов эпителия, поскольку АМ служит базальной мембраной для роста эпителиальных клеток, а также обеспечивает растущий эпителий факторами роста и цитокинами, которые стимулируют адгезию клеток, дифференцировку и подавляют апоптоз в кератоцитах. В лечении инфекционных язв роговицы в зависимости от глубины поражения возможно применение как однослойного, так и многослойного трансплантата. Для фиксации могут быть использованы либо швы, либо фибриновый клей. АМ постепенно интегрируется в роговичную ткань [48, 56]. Считается, что при лечении инфекционных язв в дополнение к продолжающемуся противомикробному консервативному лечению трансплантация АМ способна уменьшить боль, воспаление, обеспечить эпителизацию роговичного дефекта. Тем не менее некото-

рые авторы не рекомендуют применять трансплантацию АМ на фоне выраженной инфильтрации роговицы [56]. В таких случаях возможно сочетание трансплантации АМ и микродиатермокоагуляции.

Лечебная кератопластика.

Наиболее радикальный метод борьбы с инфекционным кератитом — выполнение лечебной сквозной или послойной кератопластики. Лечебная кератопластика — неотложное органосохраняющее хирургическое вмешательство, основной целью которого является иссечение инфекционного очага роговицы и ее восстановление за счет трансплантации донорской роговичной ткани [35]. Согласно данным глазных банков за 2016 г., 20% всех трансплантаций роговицы были выполнены по поводу инфекционного кератита; инфекционные кератиты стали ведущим показанием к кератопластике в 24% стран [36]. Абсолютным показанием к проведению лечебной кератопластики является прогрессирование инфекционного процесса с риском развития эндофтальмита, прогрессирующее изъязвление с угрозой перфорации, десцеметоцеле или перфорация. По данным разных источников, успешность проведения кератопластики в борьбе с бактериальным кератитом составляет свыше 90%. N. Sharma и соавт. [54] оценили результаты лечебной сквозной кератопластики, выполненной по поводу инфекционного кератита на 506 глазах при прогрессирующем поражении роговицы с перфорацией и без нее. Органосохраняющий эффект был достигнут на 454 глазах (89,7%), при этом у пациентов с бактериальным кератитом — в 94% случаев, с грибковым кератитом — в 89%, при выявлении кератита смешанного генеза показатель успешности составил 71%. Ряд авторов считают, что сквозная кератопластика обеспечивает лучшую санацию, чем послойная. Несмотря на то что сквозная кератопластика остается «золотым стандартом» в лечении фармакорезистент-

ных форм инфекционного кератита, послойная кератопластика все чаще используется в лечении поверхностных инфекций. W. Shi и соавт. [55] опубликовали результаты проведенного исследования, где пациентам с грибковым кератитом, устойчивым к этиотропной терапии, выполняли послойную пересадку. Купирование грибковой инфекции было достигнуто у 64 (94%) пациентов, в 4 случаях (6%) отмечали рецидивы. E. Sarnicola и соавт. [2] выполняли переднюю послойную кератопластику на 11 глазах с акантамебным кератитом, при этом не отмечали ни рецидивов инфекционного процесса, ни отторжения кератотрансплантата. A. Anshu и соавт. [29] сравнили терапевтический эффект лечебной послойной и сквозной кератопластики. В исследование было включено 126 глаз с фармакорезистентным инфекционным кератитом бактериальной, грибковой и акантамебной этиологии. Купирование инфекционного процесса при выполнении лечебной послойной кератопластики было достигнуто в 84,6% случаев, в группе сквозной кератопластики — в 88%. Авторы пришли к выводу, что послойная кератопластика может обеспечить аналогичный лечебный эффект. При этом риск послеоперационных осложнений, включая реакцию тканевой несовместимости, будет существенно меньше.

Покрывание роговицы корнеосклеральным трансплантатом.

Лечение инфекционных кератитов послойным донорским корнеосклеральным трансплантатом (метод Н.А. Пучковской) в качестве покрытия пораженной роговицы способствует стабилизации патологического процесса и стимулирует регенерацию роговичной ткани [25]. В отличие от аутоконъюнктивальной пластики метод позволяет сохранить собственную конъюнктиву пациента интактной. Он чаще используется при центральных поражениях. Для его выполнения необходим консервированный корнеосклеральный лоскут донора,

который позволяет, пусть и недостаточно четко, контролировать течение патологического процесса под ним. Качество эндотелиального слоя донорского лоскута при проведении таких операций не имеет значения. Для длительного хранения лоскута можно использовать метод высушивания на силикогеле либо криоконсервацию. Обычно приготовленную таким образом ткань фиксируют 4—6 узловыми швами к эписклере трансконъюнктивально. Как и при аутоконъюнктивальной пластике, целесообразно сочетанное проведение диатермокоагуляции зоны инфильтрации. В среднем лоскут удерживается на роговице реципиента 2—4 мес, постепенно частично рассасываясь, и в дальнейшем должен быть удален.

Микродиатермокоагуляция.

Простым, доступным в амбулаторных условиях подходом в лечении инфекционных кератитов герпетической, бактериальной, грибковой и смешанной этиологии является метод микродиатермокоагуляции. За счет коагуляции зоны инфильтрации и механического удаления образованного детрита с раневой поверхности удается добиться эрадикации инфекции с ускорением регенерации поврежденного участка роговицы.

Микродиатермокоагуляция оказалась эффективной и безопасной в лечении периферических и парацентральных поверхностных инфильтратов и язв передних слоев стромы роговицы. Также метод может быть применен и при длительно текущих процессах в центральной зоне роговицы, когда формирование помутнения неизбежно. При глубоких язвах и инфильтратах, резистентных к консервативному лечению, метод следует применять с крайней осторожностью, учитывая риск вероятной перфорации. Этот риск может быть оправдан, когда имеется возможность выполнить ургентную кератопластику в случае перфорации. При диатермокоагуляции глубоких язв и инфильтратов для стимуляции процессов регенерации целесооб-

разно сочетание метода с аутоконтрактивной пластикой зоны поражения либо с покрытием роговицы реципиента корнеосклеральным лоскутом [17,18].

Терапия стволовыми клетками.

Терапия стволовыми клетками - новое перспективное направление в лечении некоторых заболеваний роговицы. «Похоже, что стволовые клетки действительно могут помочь при кератоконусе и ряде дистрофий роговицы, - заметил Jorge L. Alio MD, PhD в своем выступлении в рамках World Ophthalmology Congress в Барселоне. - Основываясь на полученных нами данных, можно предположить, что стволовые клетки, полученные из жировой клетчатки взрослых (adipose-derived adult stem cells, ADASC), могут служить источником для стромальной регенерации и репопуляции клеток при заболеваниях роговицы. Техника ADASC представляет собой имплантацию в строму роговицы аутологичных стволовых клеток, полученных из жировой ткани. Стволовые клетки жировой ткани идеальны для поставленной задачи. Они легки в получении и достаточно эффективны. При этом сохраняется возможность аутологичного применения. Первым этапом научных исследований доктора Alio и его команды стал поиск оптимального носителя для стволовых клеток. Затем были проведены экспериментальные операции на животных, целью которых было изучение способности имплантированных с избранным носителем стволовых клеток продуцировать роговичный коллаген «in situ». После успешного завершения исследований на животных были проведены первые исследования у пациентов с далеко зашедшими стадиями заболеваний стромы роговицы (тяжелый кератоконус). В пилотном клиническом исследовании по терапии кератоконуса стволовыми клетками приняли участие 15 человек. Первой группе пациентов (5 человек) выполнялась интрастромальная инъекция аутологичных ADASC. Второй группе пациентов (5 человек) выполня-

лась интрастромальная имплантация пластинки децеллюляризованной стромы роговицы человека. Третьей группе пациентов (5 человек) выполнялась интрастромальная имплантация пластинки рецеллюляризованной стромы роговицы человека с аутологичными стволовыми клетками ADASC. Стволовые клетки были получены из жировой ткани каждого пациента путем липосакции. Пациентам второй и третьей групп в ходе операции выполнялось создание интрастромального кармана диаметром 9,5 мм при помощи фемтосекундного лазера. Пациентам третьей группы при помощи канюли выполнялась имплантация более 1 миллиона клеток в стромальный роговичный карман. Через 6 месяцев после операции у пациентов второй и третьей групп были получены схожие результаты в отношении остроты зрения и данных кератометрии. При обследовании через год после операции прозрачность роговицы оставалась очень хорошей. Отмечалось улучшение остроты зрения в большинстве случаев со стабильными показателями кератометрии и толщины роговицы. При конфокальной микроскопии было обнаружено значительное увеличение количества клеток. Осложнений хирургического вмешательства не наблюдалось [34].

Применение клеточной терапии в лечении патологии роговицы.

Заболевания роговой оболочки составляют %-% часть глазной патологии. Причинами их развития являются различные воспалительные и дистрофические процессы, травмы и ожоги роговицы и т. д. С целью коррекции данных патологических процессов в настоящее время активно используются цитокины - биологически активные вещества [11,19].

В ФГБНУ «НИИ глазных болезней» (Москва) в течение многих лет при лечении воспалительных и дегенеративных заболеваний глаза различной этиологии успешно применяется метод локальной

экспресс-аутоцитокинотерапии - ЛЭАЦКТ, в основе которого лежит применение естественного комплекса аутологичных цитокинов, получаемого при соединении аутологичной крови больного и раствора полудана [1,4,12]. Аутологичный цитокиновый комплекс воздействует по сетевому принципу, обеспечивая синергическое и антагонистическое действие, контролируя и регулируя процессы воспаления и регенерации. Различают наружный и интракамеральный виды ЛЭАЦКТ [12,14,15]. Показаниями для наружной ЛЭАЦКТ служат эпителиально-стромальные поражения роговицы герпетической и аденовирусной этиологии, термохимические ожоги роговицы I—II степени, а также длительно незаживающие эрозии роговицы после рефракционных операций. Методика предполагает паралимбальное введение 2,0-3,0 мл смеси аутологичной крови больного и раствора полудана с последующими инстилляциями данной смеси 4-6 раз в день. В зависимости от динамики клинической картины выполняют от 1 до 4 сеансов с интервалом 4-5 дней. Методика интракамеральной ЛЭАЦКТ выполняется при эндотелиальных формах герпетических кератоувеитов, остром кератоконусе и буллезной кератопатии [14]. Во избежание имбибии роговицы кровью в переднюю камеру вводится смесь аутоплазмы больного, получаемой при центрифугировании цельной крови, с полуданом. По данным клинических наблюдений, на фоне применения ЛЭАЦКТ отмечается выраженный терапевтический эффект в результате значительного уменьшения отёка и инфильтрации стромы роговицы, нормализации величины её оптического среза, восстановления прозрачности и улучшения остроты зрения [14,15,16]. Для лечения язвенных стромальных кератитов различной этиологии на кафедре офтальмологии СибГМУ разработан метод, заключающийся в интрастромальном введении аутологичных моноклеаров. Применение данного метода способствует

сокращению сроков очищения язвенного дефекта от некротических масс в 1,8-2,2 раза и ускорению рассасывания перифокального отёка и инфильтрации стромы роговой оболочки в 2 раза по сравнению с традиционной фармакотерапией.

Ещё одним направлением применения клеточных технологий при лечении патологии роговицы, в частности сосудистых белым, является использование биоинженерных конструкций в комбинации с прогенераторными клетками. Под руководством профессора С.А. Борзенка разработан биокератопротезный комплекс, на опорную пластину которого в виде монослоя предварительно наносится суспензия культивированных аутофибробластов [7]. Далее, после сквозной трепанации бельма, кератопротез имплантируется в строму роговой оболочки. Согласно клиническим наблюдениям, применение данной биоинженерной конструкции характеризуется более прочной и надёжной фиксацией протеза в ткани роговицы за счёт ускорения созревания соединительной ткани вокруг опорной пластины. Это, в свою очередь, препятствует протрузии кератопротеза. Развитие биомедицины позволяет внедрять в клиническую практику врача-офтальмолога патогенетически ориентированные методы клеточной терапии, приводящие к улучшению состояния, а в ряде случаев - полному восстановлению роговой оболочки глаза. Кроме того, в настоящее время получены убедительные данные фундаментального характера, определяющие продолжение научного поиска в направлении развития клеточных технологий для лечения патологии переднего отрезка глаза.

Кросслинкинг роговицы.

В последние годы для лечения воспалительных заболеваний роговицы бактериального генеза стал применяться кросслинкинг роговичного коллагена, индуцированный ультрафиолетом А-диапазона (УФА). Данная техноло-

гия изначально была разработана для стабилизации процесса кератэктазии при кератоконусе [22,59] и в настоящее время широко применяется для лечения этого заболевания, в том числе и у детей [40,47]. Кросслинкинг роговицы (CXL) на сегодняшний день широко и успешно используется при прогрессирующих кератэктазиях. Еще одно направление его эффективного применения — микробные кератиты. Известен и ряд других патологических изменений роговицы, при которых возможно использование данного метода [5,24,37,44]. Роговичный кросслинкинг — фотополимеризация стромальных волокон коллагена — является результатом комбинированного влияния фотосенсибилизирующего вещества (раствора рибофлавина — витамина B2) и УФ-излучения с длиной волны 365-370 нм. При фотоактивации рибофлавина высвобождаются активные формы кислорода, воздействующие на нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) и клеточные мембраны микроорганизмов. Ультрафиолетовое излучение, в свою очередь, также обладает выраженным антимикробным действием, повреждая ДНК и РНК микроорганизмов и препятствуя их размножению. Кроме того, за счет увеличения количества ковалентных связей межклеточного матрикса при CXL повышается устойчивость стромы к воздействию протеолитических ферментов [38,46,51,52,57]. Р. Iseli и соавт. [42] в 2008 г. провели первое клиническое исследование применения CXL в лечении инфекционных кератитов различной этиологии. Включенные в данное исследование пациенты в дальнейшем не нуждались в экстренной кератопластике.

На 9-м Международном конгрессе по кроссликингу роговицы (9th International Congress of Corneal Cross-Linking) в 2013 г. была предложена новая терминология, касающаяся применения CXL при инфекционных кератитах, — PACK-CXL (Photo-Activated Chromophore for Keratitis — Corneal

Cross-Linking) [41]. Применение PACK-CXL в лечении инфекционных кератитов возможно как в качестве первой линии лечения, так и в случаях, резистентных к консервативной терапии.

Возможные осложнения, развивающиеся после проведения процедуры PACK-CXL, проявляются в виде усиления конъюнктивальной инъекции, опалесценции влаги передней камеры, появления или увеличения уровня гипопиона. Описаны случаи прогрессирования микробного кератита, включающие перфорацию роговицы или обострение герпетического кератита. При глубоких язвах существует потенциальный риск потери эндотелиальных клеток и усиления отека роговицы.

Стандартная технология проведения УФА-кроссликинга роговицы для лечения кератоконуса описана в 2003 г. в Дрезденском протоколе [59]. Оптимальными являются следующие этапы процедуры: предварительное насыщение дезэпителизированной роговицы 0,1 % раствором рибофлавина в течение 20-30 мин и последующие его инстилляции каждые 1-2 мин в течение 30 мин УФА-воздействия при длине волны излучения 370 нм и мощности 3 мВт/см². В последние годы для лечения кератоконуса и язвенных поражений роговицы стала применяться ускоренная процедура кроссликинга, при которой снижение продолжительности УФА-облучения (до 5-10 мин) компенсируется пропорциональным повышением его мощности (до 9-10 мВт/см²) [41,43]. Неоспоримыми преимуществами устройства для локального УФА-кроссликинга являются компактность, мобильность, удобство применения, а также, что немаловажно в педиатрической практике, отсутствие необходимости лежачего положения пациента при проведении процедуры.

Заключение. Таким образом, для лечения кератитов применяют как консервативные, так и хирургические методы лечения. При отсутствии эффекта от проводимой медикаментозной тера-

пии, прогрессировании патологического процесса необходим своевременный переход к оперативному вмешательству, методы которого должны быть адаптированы к каждому конкретному случаю.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов С.Э., Каспаров А.А. Лечение вирусных и невирусных заболеваний переднего отрезка глаза методом локальной экспресс-аутоцитокинотерапии с использованием комплексных клеточных препаратов аутологичных клеток периферической крови, активированных полиА:полиУ // Сб. статей науч.-практ. конф. «Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры». М., 2007; 2: 174-183.

2. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А., Черненко Н.А., Тюрина А.А. Влияние слезной пленки на результаты прямой оценки чувствительности роговицы. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (2): 81-85.

3. Азнабаев М.Т., Гайсина Г.Я., Азаматова Г.А., Габидуллин Ю.З. Оценка эффективности методов предоперационной антибиотикопрофилактики в полостной офтальмохирургии. Медицинский вестник Башкортостана. 2015; 10(2): 85-8.

4. Акберова С.И., Тазулахова Э.Б. Влияние индуктора интерферона на продукцию цитокинов у больных с герпетическими кератитами. Сб. статей науч.-практ. конф. «Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры». 2007; 2:193-197.

5. Астахов С.Ю., Рикс И.А., Папанян С.С., Новиков С.А., Джалишвили Г.З. О новом подходе к хирургическому лечению эндотелиальной дистрофии роговицы. Офтальмологические ведомости. 2018;11(1): 78-84.

6. Батырбеков Е.О., Утельбаева З.Т., Умерзакова М.Б., Исмаилова А.Б., Бейшанова М.Ф., Ботабекова Т.К. Релиз лекарственных препаратов из полимер-

ных глазных пленок. Фундаментальные исследования. 2011; (7): 233-4.

7. Борзенко С.А., Васильев А.В., Шипунова А.В. и др. Новый тип тканеинженерной конструкции кератопротеза на основе аллогенной модифицированной донорской роговицы и культивированных фибробластов кожи человека. Экспериментальные исследования. 2011; 3 (13): 67-72.

8. Гайсина Г.Я., Азаматова Г.А., Азнабаев М.Т. Глазная лекарственная пленка как оптимальная лекарственная форма для предоперационной профилактики инфекционных осложнений в офтальмохирургии. В кн.: Сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии». Оренбург; 2013: 8-16.

9. Гайсина Г.Я., Азнабаев М.Т., Азаматова Г.А., Габидуллин Ю.З. Изучение терапевтического эффекта глазных лекарственных пленок с моксифлоксацином на модели экзогенного бактериального воспаления глаз. Медицинский вестник Башкортостана. 2015; 10(2): 126-9.

10. Деев Л.А., Ярцева Н.С. Лечение заболеваний роговой оболочки глазного яблока. Российская офтальмология онлайн. 2011; 3. <https://eyepress.ru/repository/record.aspx?oai: eyepress.ru: article 9360>

11. Дениско М.С., Кривошеина О.И., Сергеева Т.М. Применение клеточной терапии в лечении патологии роговицы (обзор литературы). Точка зрения. Восток - Запад. 2018; 4:118-119.

12. Зайцев А.В. Сочетанное применение микродиатермокоагуляции наружной локальной экспресс-аутоцитокинотерапии в лечении инфекционных язв. Тезисы докладов IX съезда офтальмологов России. М. 2010; 352-353.

13. Иванова А.М., Имомалиева К.М., Наровлянский А.Н., Измestьева А.В., Сарымсаков А.А., Билалов Э.Н., Ершов Ф.И. Глазные лекарственные плёнки в лече-

нии экспериментального герпетического кератоконъюнктивита. Вопросы вирусологии. 2019; 64(5): 238-245.

14. Каспаров А.А. Локальная экспресс-аутоцитокиноterapia (комплекс цитокинов) в лечении вирусных и невирусных поражений глаз. Вестник офтальмологии. 2001. 3: 45-47.

15. Каспаров А.А., Павлюк А.С. Интракамеральное введение аутологичных мононуклеарных клеток периферической крови, активированных Полуданом с лечебной целью при послеоперационной ранней буллезной кератопатии. Сб. статей науч.-практ. конф. «Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры». М., 2007; 2: 56-63.

16. Каспарова Е.А. К вопросу о теоретическом обосновании методики локальной экспресс-аутоцитокинотерапии. Вестник офтальмологии. 2002; 3: 25-27.

17. Каспарова Е.А. Современные методы лечения гнойных язв роговицы. Вестник офтальмологии. 2016; 132 (5): 125-135.

18. Каспарова Е.А., Зайцев А.В., Каспарова Евг.А., Марченко Н.Р. Сочетанное применение микродиатермокоагуляции и локальной экспрессаутоцитокинотерапии в лечении поверхностных инфекционных язв роговицы. Вестник офтальмологии. 2012;128(6):50-53.

19. Левченко Н.А., Кривошеина О.И., Запускалов И.В. Воспалительно-репаративная регенерация роговицы при интрастромальном введении мононуклеаров крови (экспериментальное исследование). Невские горизонты - 2010. Материалы юбилейной научной конференции. Санкт-Петербург. 2010; 350-355.

20. Майчук Ю.Ф. Левофлоксацин (Таваник) в лечении язвенных поражений роговицы. Антибиотики и химиотерапия. 2003; 6: 6 — 19.,

21. Майчук Ю.Ф. Терапевтические алгоритмы при инфекционных язвах роговицы. Вестн. офтальмол. 2000; № 3: 35

— 37.

22. Мамакаева И.Р., Плескова А.В., Иомдина Е.Н., Катаргина Л.А. Применение локального УФА-кросслинкинга при язве роговицы у ребенка. Клинический случай. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 123-7,

23. Нугуманова А.М., Самойлов А. Н. Лечение воспалительных заболеваний роговой оболочки глаза с применением терапевтических контактных линз. Казанский медицинский журнал. 2011; 6(92): 876-879.

24. Папанян С.С., Рикс И.А., Новиков С.А. Функциональная реабилитация пациентки с кератоконусом после коллагенового кросслинкинга с модифицированными параметрами. Офтальмологические ведомости. 2016;9(2):106-111.

25. Труфанов С.В., Шахбазян Н.П., Зайцев А.В., Розина В. Н. Хирургические методы лечения инфекционных кератитов. Вестник офтальмологии. 2021;137(4):128-135.

26. Abdulhalim BE, Wagih MM, Gad AA, Boghdadi G, Nagy RR. Amniotic membrane graft to conjunctival flap in treatment of non-viral resistant infectious keratitis: a randomised clinical study. Br J Ophthalmol. 2015;99(1): 59-63.

27. Abshire R, Cockrum P, Crider J. Topical antibacterial therapy for mycobacterial keratitis: potential for surgical prophylaxis and treatment. Clin. Ther. 2004;26(2):191-196

28. Al-Shehri A, Jastaneiah S, Wagoner MD. Changing trends in the clinical course and outcome of bacterial keratitis at King Khaled Eye Specialist Hospital. Int Ophthalmol. 2009;29(3):143-152.

29. Anshu A, Parthasarathy A, Mehta JS, Htoon HM, Tan DT. Outcomes of therapeutic deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for advanced infectious keratitis: a comparative study. Ophthalmology. 2009;116(4): 615-623.

30. Bryant K, Chang T, Chen S, Rosenberg J, Hammond R, McConnell K, et al. Acanthamoeba keratitis - multiple states, 2005-2007. Morbidity and Mortality

Weekly Report. 2007; 56: 532-4,

31. Butler T.K.H. [et al.] Infective keratitis in older patients: a 4 year review, 1998-2002. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89: 591-596.

32. Callegan MC, Booth MC, Gilmore MS. In vitro pharmacodynamics of ofloxacin and ciprofloxacin against common ocular pathogens. *Cornea.* 2000;19(4):539-545.

33. Constantinou M, Daniell M, Snibson GR, et al. Clinical efficacy of moxifloxacin in the treatment of bacterial keratitis: a randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2007;114:1622-9.

34. Dermot McGrath. Using stem cell therapy: new approaches show exciting potential for stromal regeneration as a treatment of keratoconus // *Eurotimes.* 2018; 9 (23): 20.

35. Donnenfeld ED, Solomon R. Therapeutic keratoplasty. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2005; 2: 1695-1705

36. Gain P, Jullienne R, He Z, et al. Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:167-173

37. Gkika M, Labiris G, Kozobolis V. Corneal collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-A irradiation: A review of clinical and experimental studies. *Int Ophthalmol.* 2011;31:309-319.

38. Goodrich RP, Edrich RA, Li J, Seghatchian J. The Mirasol PRT system for pathogen reduction of platelets and plasma: an overview of current status and future trends. *Transfus Apher Sci.* 2006;35(1):5-17.

39. Green M.D. [et al.] Clinical outcomes of keratitis. *Clin. and Exper. Ophthalmol.* 2007; 35: 421-426.

40. Greenstein S. A., Hersh P. S. Corneal crosslinking for progressive keratoconus and corneal ectasia: summary of US Multicenter and Subgroup Clinical Trials. *Translational Vision Science & Technology.* 2021; 10 (5): 13.

41. Hafezi F, Randleman B. PACK-CXL: defining CXL for infectious keratitis. *J Re-*

fract Surg. 2014;30(7):438-439.

42. Iseli HP, Thiel MA, Hafezi F, Kampmeier J, Seiler T. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea.* 2008;27:590-594.

43. Knyazer B., Krakauer Y., Baumfeld Y., et al. Accelerated PACK-CXL for moderate therapy-resistant infectious keratitis. *Cornea.* 2018; 37: 528-31.

44. Kolli S, Aslanides IM. Safety and efficacy of collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9:949-957.

45. Manikandan P, Varga J, Kocsube S, et al. Mycotic keratitis due to *Aspergillus nomius*. *J Clin Microbiol.* 2009;47(10):3382-3385.

46. Marschner S, Goodrich R. Pathogen Reduction Technology Treatment of Platelets, Plasma and Whole Blood Using Riboflavin and UV Light. *Transfus Med Hemother.* 2011;38(1):8-18.

47. McAnena L., O'Keefe M. Corneal collagen crosslinking in children with keratoconus. *JAPSO.* 2015; 19: 228-32.

48. Nubile M, Dua HS, Lanzini M, et al. In vivo analysis of stromal integration of multilayer amniotic membrane transplantation in corneal ulcers. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:809-822.

49. Perez-Balbuena AL, Vanzzini-Rosano V, Valadez-Virgen Jde J, Campos-Moller X. *Fusarium* keratitis in Mexico. *Cornea.* 2009;28(6):626-630.

50. Por YM, Mehta JS, Chua JL. *Acanthamoeba* keratitis associated with contact lens wear in Singapore. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):7-12.

51. Reddy HL, Dayan AD, Cavagnaro J, Gad S, Li J, Goodrich RP. Toxicity testing of a novel riboflavin-based technology for pathogen reduction and white blood cell inactivation. *Transfus Med Rev* 2008;22:133-153.

52. Ruane PH, Edrich R, Gampp D, Keil SD, Leonard RL, Goodrich RP. Photochemical inactivation of selected viruses and bacteria in platelet concentrates using riboflavin and light. *Transfusion.* 2004;44:877-885.

53. Sharma A, Mohan K, Sharma R, Niranankari VS. Repositioning of pedicle conjunctival flap performed for refractory corneal ulcer. Middle East Afr J Ophthalmol. 2014;21(1):89-9.
54. Sharma N, Sachdev R, Jhanji V, Titiyal JS, Vajpayee RB. Therapeutic keratoplasty for microbial keratitis. Curr Opin Ophthalmol. 2010;21(4):293-300
55. Shi W, Li S, Xie L. Treatment of fungal keratitis with partial lamellar keratoplasty. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2002;38(6):347-350.
56. Stamate AC, Tataru CP, Zemba M. Update on surgical management of corneal ulceration and perforation. Rom J Ophthalmol. 2019;63(2):166-173
57. Tsugita A, Okada Y, Uehara K. Photosensitized inactivation of ribonucleic acids in the presence of riboflavin. Biochim Biophys Acta. 1965;103(2):360-363.
58. Whitcher J.P., Srinivasan M., Upadhyay M.P. Corneal blindness: a global perspective // Bull. World Health Organization. 2001; 3 (79): 214 — 221.
59. Wollensak G., Sporl E., Seiler T. Treatment of keratoconus by collagen crosslinking. J. Ophthalmology. 2003; 100 (1): 44-9.
60. Yuan X, Wilhelmus KR, Matoba AY, Alexandrakis G, Miller D, Huang AJ. Pathogenesis and outcome of Paecilomyces keratitis. Am J Ophthalmol. 2009; 147(4):691-696.
61. Zhou Q, Long X, Zhu X. Improved conjunctival transplantation for corneal ulcer. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2010;35(8):814-818.

THE EVOLUTION OF TREATMENT METHODS FOR CORNEA DISEASES

Khamraeva Lola Salimovna - C.M.Sc., associate professor
Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan)

Aliyarova Fazilat Tayirovna - ophthalmologist
City Children's Consultative and Diagnostic Center

Annotation. *Inflammatory diseases of the cornea are one of the most common causes of blindness worldwide. In recent years, many modern methods of treating diseases of the cornea have appeared, including, in addition to traditional conservative methods, modern surgical methods, such as autoconjunctival plasty, amniotic membrane transplantation, therapeutic keratoplasty, corneal covering with a corneoscleral flap, microdiathermocoagulation, and corneal crosslinking. A promising direction in the treatment of corneal pathology is stem cell therapy and cell therapy.*

Keywords: *autoconjunctival plasty, amniotic membrane, therapeutic keratoplasty, microdiathermocoagulation, corneal crosslinking, stem cells.*