

2. Lee R., Wong T.Y., Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015; 30(2):17.

3. Webb J.G. The kallikrein/kinin in ocular function. *J Ocular Pharmacol Ther*. 2011; 27:6:539-543.

4. Luft F.C. Aneurysm formation and bradykinin. *J Mol Med (Berl)*. 2009; 87(10):941-943.

5. Abdouh M., Talbot S., Couture R., Hasséssian H. Retinal plasma extravasation in streptozotocin-diabetic rats mediated by kinin B(1) and B(2) receptors. *Br J Pharmacol*, 2008; 154(1):136-143.

6. Kedzierska K., Ciechanowski K., Gołębiewska E., Safranow K., Ciechanowicz A., Domański L., Myślak M., Różański J. Plasma prekallikrein as a risk factor for diabetic retinopathy. *Arch Med Res*. 2005; 36(5):539-543.

**Нероев В.В.¹, Яни Е.В.¹, Иомдина Е.Н.¹,
Хорошилова-Маслова И.П.¹, Голикова В.А.¹, Кириухин А.В.²**

Эффективность лечения экспериментальных язв роговицы с помощью локального ультрафиолетового кросслинкинга

¹ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ, г. Москва;

²Научно-Технический центр АО «Елатомский приборный завод», г. Рязань

Роговичный кросслиндинг, разработанный G. Wollensak et al. для лечения кератоконуса [1], в настоящее время занимает ведущее место среди нехирургических способов лечения кератэктазий различного генеза. В последнее время показания к корнеальному кросслинкингу расширяются. Этот подход применяется при эктазиях роговицы после эксимерлазерной кераторефракционной хирургии, при буллезной кератопатии, а также язвенных поражениях роговицы, в том числе инфекционного характера. Как известно, высокий процент неудовлетворительных исходов консервативного лечения бактериальных язв роговицы обусловлен главным образом

трудностью выбора адекватной антибактериальной терапии или индивидуальной антибиотикорезистентностью пациента. В тех случаях, когда язвы роговицы длительно не реагируют на консервативную терапию, в последние годы предлагается использовать альтернативный метод лечения – кросслиндинг роговичного коллагена, который демонстрирует хорошие результаты [2-5]. Установлено, что УФА и фотоактивированный рибофлавин обладают бактерицидным и бактериостатическим действием в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов, это послужило основанием для применения УФА-кросслинкинга при лечении кератитов бактериальной этиологии [6, 7]. В настоящее время нет единого мнения о наиболее адекватном протоколе лечения бактериальных язв роговицы с помощью коллагенового кросслинкинга [8, 9]. Недавно в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России совместно с Елатомским приборным заводом было разработано новое устройство для УФА-кросслинкинга роговицы («Кросскор») с техническими характеристиками излучения, соответствующими Дрезденскому протоколу (длина волны – 365 нм, мощность излучения – 3,0 мВт/см²), которое позволяет варьировать продолжительность и кратность его проведения, а также площадь зоны воздействия, поскольку снабжено специальными сменными насадками, предназначенными для ее формирования в зависимости от размера пораженного участка роговицы (заявка на патент РФ № 2020118884 от 01.06.2020). В отличие от существующего протокола проведения УФА кросслинкинга при кератоконусе или при гнойной язве роговицы, согласно которому процедура проводится с помощью стационарной светодиодной установки в условиях операционной и предусматривает неподвижное горизонтальное положение пациента (положение лежа), а воздействие направлено в основном на центральную зону роговицы и продолжается при использовании стандартного Дрезденского протокола 30 мин., разработанное портативное устройство позволяет в амбулаторных условиях в ручном режиме целенаправленно осуществлять кросслиндинг зоны язвенного поражения любой локализации и существенно сократить продолжительность воздействия для достижения терапевтического эффекта.

Цель: сравнительное клинико-морфологическое экспериментальное изучение эффективности лечения язв роговицы с помощью антибиотикотерапии и локального УФА кросслинкинга с применением нового устройства «Кросскор».

Материал и методы. Исследование включало 15 кроликов (30 глаз) породы шиншилла весом до 3 кг. Каждому кролику на двух глазах была смоделирована бактериальная язва роговицы. Модель бактериальной язвы была ранее разработана в отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца. В эксперименте использовался штамм *Staphylococcus aureus*. Экспериментальное лечение начинали через 24 часа после моделирования. Кролики были рандомно разделены на 3 группы (две опытные и одну контрольную) по 5 особей (10 глаз) в каждой группе. В группе контроля использовали только антибактериальное лечение (АБ): 4 раза в сутки антибиотик из группы аминогликозидов в каплях – тобрамицин 0,3% и 4 раза в сутки антибиотик из группы фторхинолонов – мазь офлоксацин 3 мг/г в течение 14 дней. В 1-й опытной группе применяли только кросслинкинг роговицы (УФА+рибофлавин) с помощью устройства «Кросскор»; во 2-й опытной группе дополнительно к кросслинкингу (УФА+рибофлавин) применяли такое же антибактериальное лечение, как и в контрольной группе: 4 раза в сутки антибиотик из группы аминогликозидов в каплях – тобрамицин 0,3% и 4 раза в сутки антибиотик из группы фторхинолонов – мазь офлоксацин 3 мг/г в течение 14 дней. Для проведения УФА кросслинкинга «Кросскор» использовали в следующих режимах: в соответствии с размером язвы для первой процедуры была выбрана насадка световода с диаметром 6 мм и предустановлена продолжительность воздействия в 5 минут; для второй процедуры, которая была проведена через 3 дня после первой, была выбрана насадка световода с диаметром 6 мм и предустановлена продолжительность – 6 минут; через три дня была проведена заключительная – третья процедура, для которой в связи с сократившейся площадью язвенного поражения была выбрана насадка меньшего диаметра – 4 мм и предустановлена продолжительность 6 минут. Перед проведением кросслинкинга (за 30 мин. до его начала) и в течение самой процедуры каждые 1-2 мин. проводили инстилляцию 0,1% рибофлавина с декстраном (Декстранлинк).

Для оценки воспалительных изменений нами была разработана количественная балльная система. Расчет проводился по следующим параметрам: раздражение глаза (отек век, инъекция, отделяемое) – максимально 3 балла, увеальные явления – 3 балла, диаметр язвенного дефекта – 5 баллов (максимальный суммарный балл – 11). В ходе клинического наблюдения отдельно оценивали

язвенный дефект. Интенсивность помутнения роговицы в исходе, а также степень ее васкуляризации в исходе также оценивали по шкале в баллах (максимально 3 балла). Оценку структурных изменений тканей глаз проводили путем патогистологического исследования.

Результаты. Приведенные в *табл. 1* данные свидетельствуют о достоверно более ранней эпителизации язвенного дефекта в 1-й группе экспериментального лечения с применением нового портативного устройства для локального УФА кросслинкинга роговицы («Кросскор») по сравнению с контролем (АБ) и 2-й опытной группой (УФА кросслинкинг + АБ).

Средний суммарный балл оценки воспалительных изменений переднего отдела глаза на 9-е сутки в контрольной группе по данным *табл. 2* составил $3,7 \pm 0,4$ балла, во 1-й группе – $0,8 \pm 1,3$ балла, во 2-й группе – $3,6 \pm 0,8$ балла, что свидетельствует о достоверно

Таблица 1

**Динамика изменений диаметра
язвенного дефекта в эксперименте**

Сутки лечения	Диаметр язвенного дефекта, мм ($M \pm m$)		
	контрольная группа, n=10	1-я группа (УФА- кросслинкинг), n=10	2-я группа (УФА- кросслинкинг+АБ), n=10
1 сутки	$4,5 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,2$
2 сутки	$4,2 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,0$	$4,0 \pm 0,0$
3 сутки	$3,6 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,4$
5 сутки	$3,8 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,4^*$	$2,0 \pm 0,2^*$
7 сутки	$2,8 \pm 0,4$	$0,2 \pm 0,4^*$	$2,0 \pm 0,4^*$
9 сутки	$1,9 \pm 0,3$	0*	$1,6 \pm 0,5^*$
11 сутки	$0,9 \pm 0,3$	0*	$1,4 \pm 0,5^*$
14 сутки	0	0	$0,6 \pm 0,8^*$

Примечание: n – количество глаз, * – различие с группой контроля достоверно, $p < 0,05$ (сравнение проведено по U-критерию Mann – Whitney).

Таблица 2

Динамика воспалительного процесса в эксперименте

Сутки лечения	Суммарный балл оценки воспалительного процесса в переднем отделе глаза ($M \pm m$)		
	контрольная группа, n=10	1-я группа (УФА-кросслинкинг), n=10	2-я группа (УФА-кросслинкинг+АБ), n=10
1 сутки	10,1±0,7	8,8±0,8	8,6±1,1
2 сутки	9,7±0,9	8,0±0,7	8±0,7
3 сутки	8,9±1,1	6,8±1,3	6,8±1,3
5 сутки	8,1±0,7	4,2±1,6	5,2±1,0
7 сутки	6±0,4	2±1,7	4,4±1,1
9 сутки	3,7±0,4	0,8±1,3	3,6±0,8
11 сутки	1±0,6	0,4±0,8	2,8±1,4
14 сутки	0	0,4±0,8	1,8±1,6

Примечание: n – количество глаз, * – различие с группой контроля достоверно, $p < 0,05$ (сравнение проведено по U-критерию Mann – Whitney).

более высокой эффективности проводимого лечения в 1-й опытной группе. Обнаружено, что в 1-й опытной группе на 9-е сутки во всех случаях сформировалось легкое помутнение, оцениваемое по шкале в 0-1 балл. Во 2-й опытной группе и в группе контроля в 90% случаев на 9-е сутки в проекции язвенного дефекта наблюдалось грубое помутнение с васкуляризацией, которое соответствовало 3 баллам.

Световая микроскопия роговицы глаз контрольной группы (АБ терапия) на 14-е сутки наблюдения: эпителий роговицы неравномерный, под ним грубая рубцовая ткань из разнонаправленных волокон с новообразованными сосудами, очагами некротических изменений. Сохраняется инфильтрация клеточными элементами глубоких слоев роговицы. В отличие от группы контроля, морфологическая картина роговицы глаз 1-й опытной группы (УФА-кросслинкинг) характеризуется достаточно упорядоченным

расположением фибрилл в рубце с небольшой разрыхленностью новообразованной ткани. Воспалительные элементы единичны. Выявляется обилие новообразованных кератоцитов. В зоне, окружающей язвенный дефект, отмечаются некротические изменения. Морфологическая картина роговицы глаз 2-й опытной группы (УФА-кросслинкинг+АБ) на 14 сутки наблюдения характеризуется определенными отличиями от 1-й опытной группы, коррелирующими с клиническими особенностями течения язвенного кератита в этой группе. В новообразованной рубцовой ткани в зоне язвенного дефекта визуализируются отечные разволокненные фибриллы, единичные сосуды. Отмечается обилие кератоцитов в строме роговицы и отек роговичных пластин.

Заключение. Полученные результаты показали высокую эффективность локального УФА-кросслинкинга в лечении бактериальных язв роговицы, вызванных *Staphylococcus aureus*. Три процедуры, проведенные с помощью нового устройства «Кросскор» с интервалом в три дня в течение одной недели общей продолжительностью в 17 мин. (5, 6 и 6 мин. соответственно), позволили достаточно быстро (на 9 сутки) купировать воспалительный процесс и достичь эпителизации язвенного дефекта роговицы, при этом в исходе воспаления отмечалось только легкое помутнение роговицы, в то время как при антибиотикотерапии в 90% случаев в проекции язвенного дефекта даже на 14 день наблюдалось грубое помутнение с васкуляризацией. Впервые проведенное сравнительное морфологическое изучение постъязвенных рубцов, образовавшихся после УФА-кросслинкинга и после антибиотикотерапии, показало, что только после кросслинкинга сформировались бессосудистые рубцы роговицы с упорядоченным расположением фибрилл и мономорфным волокнистым строением новообразованной фиброзной ткани, что имеет большое значение для поддержания прозрачности роговицы. Углубленные морфологические исследования процесса заживления язвенного дефекта на ранних и поздних стадиях течения инфекционного кератита после локального кросслинкинга будут обязательно продолжены.

Литература

1. Wollensak G., Sporn E., Seiler T. Treatment of keratoconus by collagen cross linking. *J Ophthalmology*. 2003; 100(1):44–49. doi: 10.1007/s00347-002-0700-3

2. Нероев В.В., Петухова А.Б., Данилова Д.Ю., Селиверстова К.Е., Гундорова Р.А. Кросслинкинг роговичного коллагена в лечении трофических и бактериальных язв роговицы. Российский медицинский журнал. 2013; 2:25-28.

3. Pot S.A., Gallhöfer N.S., Matheis F.L. et al. Corneal collagen cross-linking as treatment for infectious and noninfectious corneal melting in cats and dogs: results of a prospective, nonrandomized, controlled trial. *Vet Ophthalmol.* 2014; 17:250–260. doi: 10.1111/vop.12090

4. Tabibian D., Richo O., Riat A., Schrenzel J., Hafezi F. Accelerated photoactivated chromophore for keratitis-corneal collagen cross-linking as a first-line and sole treatment in early fungal keratitis. *J Refract Surg.* 2014; 30(12):855-857. doi: 10.3928/1081597X-20141113-06

5. Alio J.L., Abbouda A., Valle D. et al. Corneal crosslinking and infectious keratitis: a systematic review with a meta-analysis of reported cases. *J. Ophthalmic Inflamm Infect.* 2013; 3:47. doi: 10.1186/1869-5760-3-47

6. Иомдина Е.Н., Сотникова Л.Ф., Гончарова А.В., Кабанова Е.И., Чечнева А.В., Сапего Н.Ю., Яни Е.В. Применение ультрафиолетового корнеального кроссликинга при язвах роговицы и других кератопатиях у животных. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12(3):51-57. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-51-57>

7. Makdoui K., Mortensen J., Sorkhabi O., Malmvall B.E., Crafoord S. UVA-Riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250:95–102. doi: 10.1007/s00417-011-1754-1

8. Papaioannou L., Miligkos M., Papathanassiou M. Corneal collagen cross-linking for infectious keratitis: a systematic review and meta-analysis. *Cornea.* 2016; 35(1):62-71. doi: 10.1097/ICO.0000000000000644

9. Chan T.C., Lau T.W., Lee J.W. et al. Corneal collagen cross-linking for infectious keratitis: an update of clinical studies. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93(8):689-696. doi: 10.1111/aos.1275

Павленко Т.А.¹, Чеснокова Н.Б.¹, Безнос О.В.¹, Нодель М.Р.^{2,3}, Ким А.Р.⁴, Угрюмов М.В.⁴, Кухарский М.С.⁵

Биохимические и физиологические изменения в глазу как биомаркеры системных и локальных нейродегенеративных процессов

¹ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ, г. Москва;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), г. Москва;

³РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Российский геронтологический научно-клинический центр, г. Москва;

⁴Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, г. Москва;

⁵Институт физиологически активных веществ РАН, пос. Черноголовка

Количество людей, страдающих нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ), неуклонно растет, а лечение и уход за такими больными представляет всё большую социальную и медицинскую проблему. Так, по данным ВОЗ к 2030 году число больных нейродегенеративными заболеваниями в мире возрастет до 75,5 млн, а к 2050 превысит 135 млн [1, 2]. Поиск биомаркеров для выявления ранних симптомов болезни, а также оценка адекватности проводимой терапии НДЗ актуальны до сих пор. НДЗ, имеющие сходный патогенез, включающий процессы патологической агрегации белков, депонирования фибриллярных нерастворимых структур в виде гистопатологических включений в нервной ткани, объединяют в группу с общим названием протеинопатии. К ним относятся: болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз и т.д. [1, 2].

Результаты молекулярно-биологических исследований последних десятилетий показали ведущую роль в патогенезе НДЗ белков-предшественников амилоида, тау белка и α , β , γ -синуклеина. Например, при БА выявляются β -амилоидные сенильные бляшки и внутриклеточные нейрофибриллярные клубки, БП характеризуется присутствием телец Леви в кортикальных и субкортикальных нейронах, при этом отмечается важная роль в патогенезе данных заболеваний фосфорилированного тау-протеина и α -синуклеина, нарушающих функционирование нейронов [3]. Обнаружено изменение уровня β -амилоида и