

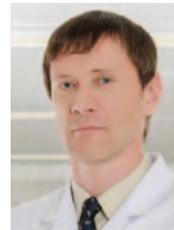
Бактериальный кератит. Часть 2. Актуальные аспекты лечения



О.В. Шиловских



В.О. Пономарев



В.Н. Казайкин

К.А. Ткаченко

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(1):24–32

Бактериальный кератит (БК) представляет собой угрожающее состояние для анатомии и функции глазного яблока и требует незамедлительного комплекса лечебных мероприятий. Эффективное лечение, сохраняющее анатомический и функциональный результат органа зрения с применением различных нехирургических и хирургических методов, является основой лечения БК. Медикаментозная терапия включает в себя прежде всего массивную этиотропную терапию, которая представлена, как правило, антибиотиками широкого спектра действия, антисептиками и противовоспалительными препаратами. Данные комбинации позволяют конкурентно воздействовать на все звенья патологического процесса, проявляя аддитивный эффект. Перспективными нехирургическими средствами в борьбе с бактериальной инфекцией роговицы, в частности с резистентными микроорганизмами, являются квантовые точки, митомицин С, матриксные металлопротеиназы. В основе наиболее радикальных хирургических методов лечения лежит лечебная кератопластика, целью которой является иссечение инфекционного очага роговицы и восстановление ее прозрачности за счет трансплантации донорской роговичной ткани, но данный метод сопряжен с рядом недостатков и ограничений в выполнении. Аутокоњунктивальная кератопластика является старейшим методом лечения прогрессирующих язв роговицы, и данный метод стоит рассматривать скорее как временный или подготовительный перед сквозной кератопластикой из-за отсутствия зрительных функций. Наименее радикальными и актуальными хирургическими методами лечения БК на сегодня являются кросслинкинг роговицы, микродиатермокоагуляция, применение цианоакрилатного клея, трансплантация амниотической мембраны. Расширение арсенала методов воздействия на микробный процесс роговицы и их дальнейшее изучение позволит быстро реагировать в ответ на бурно развивающуюся антибиотикорезистентность.

Ключевые слова: бактериальный кератит, роговица, лечение бактериального кератита, квантовые точки, матриксные металлопротеиназы, кератопластика, кросслинкинг, микродиатермокоагуляция, цианоакрилатный клей, трансплантация амниотической мембраны

Для цитирования: Шиловских О.В., Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Ткаченко К.А. Бактериальный кератит. Часть 2. Актуальные аспекты лечения. *Офтальмология*. 2023;20(1):24–32. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-1-24-32>

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

Конфликт интересов отсутствует

Bacterial Keratitis. Part 2. Topical Aspects of Treatment

O.V. Shilovskikh, V.O. Ponomarev, V.N. Kazaykin, K.A. Tkachenko

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Academician Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation



ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2023;20(1):24–32**

Bacterial keratitis (BK) is a threatening condition for the anatomy and function of the eyeball and requires an immediate complex of therapeutic measures. Effective treatment that preserves the anatomical and functional result of the organ of vision, including various non-surgical and surgical methods, is the basis for the treatment of CD. Drug therapy includes, first of all, massive etiotropic therapy, which is usually represented by broad-spectrum antibiotics, antiseptics and anti-inflammatory drugs. These combinations make it possible to competitively influence all links of the pathological process, showing an additive effect. Promising non-surgical means in the fight against bacterial infection of the cornea, in particular with resistant microorganisms, is the use of Quantum dots, Mitomycin C, Matrix metalloproteinases. The most radical surgical methods of treatment are based on therapeutic keratoplasty, the purpose of which is to excise the infectious focus of the cornea and restore its transparency through transplantation of donor corneal tissue, but this method has a number of disadvantages and limitations in its implementation. Autoconjunctival keratoplasty is the oldest method of treatment of progressive corneal ulcers and this method should be considered rather as temporary or preparatory before through keratoplasty, due to the lack of visual functions. The least radical and relevant surgical methods of CD treatment today are the use of Corneal Crosslinking, Microdiathermocoagulation, Cyanoacrylate glue, Amniotic membrane transplantation. The expansion of the arsenal of methods of influencing the microbial process of the cornea and their further study will allow for a quick response in response to the rapidly developing antibiotic resistance in the world.

Keywords: bacterial keratitis, cornea, treatment of bacterial keratitis, quantum dots, matrix metalloproteinases, keratoplasty, crosslinking, microdiathermocoagulation, cyanoacrylate glue, amniotic membrane transplantation

For citation: Shilovskikh O.V., Ponomarev V.O., Kazaykin V.N., Tkachenko K.A. Bacterial Keratitis. Part 2. Topical Aspects of Treatment. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(1):24–32. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-1-24-32>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

«Золотым стандартом» лечения БК является использование различных путей доставки антибактериальных препаратов (АБП) широкого спектра действия, как правило, назначаемых эмпирически и не требующих идентификации возбудителя, а также глюкокортикостероидов (ГКС) и кератопротекторов [1].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Местная антибактериальная терапия должна быть незамедлительной. Возможны различные варианты ее применения: монотерапия фторхинолонами (ципрофлоксацин 0,3 %, офлоксацин 0,3 % или левофлоксацин 0,5 %) или комбинированная (цефазолин или ванкомицин 25–50 мг/мл + тобрамицин 0,3 % или гентамицин 0,3 %). Для старта предпочтительнее инстилляцией комбинированных антибиотиков, особенно при значительной инфильтрации роговицы [2]. Наряду с хорошей клинической эффективностью современных АБП нельзя не отметить нарастающую устойчивость к ним патогенной микрофлоры, причем неоднородную у разных штаммов. Например, в исследовании К. Termote и соавт. при ретроспективном анализе 238 случаев БК было выявлено, что чувствительность грамотрицательных бактерий к антибиотикам широкого спектра действия с течением времени не менялась и оставалась высокой, в то время как грамположительные бактерии оставались к ним менее восприимчивыми и чаще мутировали [3]. В исследовании Н. Jin и соавт. при ретроспективном анализе 96 случаев БК все грамотрицательные микроорганизмы (35; 36,8 %) оказались чувствительными к цефтазидиму, тобрамицину и фторхинолонам, в то время как грамположительные микроорганизмы (57,1 %) проявили к ним широкий спектр устойчивости, включая 4 случая идентифицированных коагулазонегативных стафилококков (из 15; 27 %), резистентных даже к фторхинолонам (левофлоксацину) [4].

Частота инстилляций АБП зависит от тяжести кератита: при небольших неокрашивающихся периферических

язвах закапывание начинают с 2–6-часовыми интервалами, при воспалительной реакции в передней камере — через каждые 30–60 минут круглосуточно. При тяжелых язвах используется пульс-терапия в виде инстилляций с 5-минутным интервалом в течение 30 минут и дальнейшим снижением частоты закапывания до стандартной в зависимости от клинического ответа — обычно до 4–5 раз в сутки в течение 7–10 дней [2].

Недостатком топической антибиотикотерапии является частота инстилляций для поддержания необходимой концентрации лекарственного препарата. При закапываниях со слезной жидкостью теряется около 80 % лекарственного вещества. Для решения этой проблемы при риске внутриглазного распространения инфекции эффективны мягкие контактные лечебные линзы (МКЛ) с фторхинолонами. При их использовании в камерной влаге достигаются более высокие концентрации антибактериального препарата и обеспечивается более длительный лечебный эффект [5].

При глубоком распространении инфекции могут быть эффективны антибактериальные лекарственные пленки (с гентамицином, неомицином, левофлоксацином, моксифлоксацином). В работе Г.Я. Гайсиной на модели экспериментального воспаления глаз лабораторных животных установлено, что применение глазных пленок с моксифлоксацином на основе поливинилового спирта продемонстрировало высокую эффективность в отношении купирования признаков воспалительного процесса, а также обеспечивало длительное (в течение 20 ч) поддержание в передней камере концентрации антибиотика [5].

При угрозе распространения инфекции на склеру применяется субконъюнктивальное введение антибиотиков: гентамицина (4 %, 0,5 мл 1–2 раза в сутки) или линкомицина (1–2 раза в сутки). Как при склеральном и внутриглазном распространении инфекции, так

и при риске перфорации или системной инфекции может быть использована системная антибактериальная терапия [2].

Вопрос применения местных ГКС в настоящее время является дискуссионным. С одной стороны, кортикостероиды могут подавлять воспаление и препятствуют последующему рубцеванию роговицы. С другой стороны, способствуют рецидиву инфекции, локальной иммуносупрессии и ингибированию синтеза коллагена, что предрасполагает к кератомалиции. Кроме того, длительное применение кортикостероидов зачастую приводит к повышению внутриглазного давления. Хотя, по мнению большинства авторов, добавление кортикостероидов к местной антибактериальной терапии не демонстрировало серьезных различий относительно клинических исходов лечения [5]. Так, в исследовании SCUT (Steroids for Corneal Ulcers Trial) дополнительное применение 1 % преднизолона фосфата к терапии антибиотиками широкого спектра не влияло на эффективность лечения БК, как, впрочем, и на выраженность побочных эффектов, характерных для кортикостероидов [6]. А в исследовании K.J. Ray и соавт. отсроченное использование местных кортикостероидов — в сроки 48–72 часа после начала антибиотикотерапии — приводило к улучшению остроты зрения на 1 строку через 3 месяца наблюдения по сравнению с группой плацебо [7]. При подгрупповом анализе SCUT эффективности лечения кератита, вызванного *P. aeruginosa*, дополнительное применение кортикостероидов также выявило улучшение зрительных функций при повторном осмотре через 3 месяца. При кератите, вызванном грамположительными бактериями рода *Nocardia*, по данным того же SCUT и P. Lalitha и соавт., введение кортикостероидов в схему лечения приводило к ухудшению зрения [6, 8].

При терапии местными кортикостероидами (инстилляцией / субконъюнктивальными инъекциями) важен принцип минимального дозирования, необходимого для достижения контроля воспаления. Оптимальное использование кортикостероидов во многом зависит от индивидуальной реакции на терапию, тщательного наблюдения и своевременной коррекции лечения этими препаратами. При лечении бактериальных язв применение кортикостероидов ограничено до тех пор, пока микроорганизм не будет идентифицирован, эпителиальный дефект не заживет и/или язва не консолидируется [9]. В любом случае применения кортикостероидов следует избегать в случаях инфицирования *Acanthamoeba* и *Nocardia*.

Несмотря на широкий арсенал достаточно эффективных местных АБП, существуют резистентные формы БК, трудно поддающиеся консервативному лечению. Кроме того, в составе АБП, применяемых в виде глазных капель и мазей, содержатся консерванты, негативно влияющие на состояние роговицы и слезной пленки. Консерванты могут способствовать повреждению переднего эпителия роговицы, препятствовать ее регенерации (особенно при длительном использовании), а также обуславливать

угнетение таких факторов неспецифической защиты слезной жидкости, как лизоцим, лактоферрин, β -лизин, и факторов иммунологической реактивности — иммуноглобулинов А, G, M, D и E [10]. Учитывая аспекты антибиотикорезистентности, дальнейшего подбора подходящего АБП и характера течения микробного процесса, при прогрессировании БК существует риск перфорации роговицы, а также распространения инфекции на склеру или глубже лежащие структуры глаза с высокой вероятностью необратимых функциональных нарушений или анатомической гибели глаза. При отсутствии эффекта от проводимой консервативной терапии, прогрессировании патологического процесса необходим своевременный переход в лечении на другие лекарственные средства или выполнение оперативного вмешательства [11].

Потенциальным методом лечения тяжелых бактериальных заболеваний глаза является использование ингибиторов матриксных *металлопротеиназ*. Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству внеклеточных протеиназ и играют важную роль в физиологических и патологических процессах, таких как эмбриогенез, репарация тканей, неопластический ангиогенез, опухолевая трансформация и метастазирование при различных злокачественных заболеваниях. Эти ферменты способны разлагать все виды белков внеклеточного матрикса, в частности коллаген. Ингибиторы ММП применяются в качестве терапевтических средств в ревматологии, онкологии, неврологии, кардиологии [12]. В офтальмологии ингибиторы ММП были предложены в конце 1980-х годов в качестве дополнительной терапии при лечении язв роговицы, поскольку предполагалось использование их потенциальной способности предотвращать стромальное разрушение в роговице, хотя каких-либо рандомизированных когортных исследований для доказательства их эффективности при бактериальном кератите до настоящего времени не проводилось. Доксициклин (полусинтетический тетрациклин, бактериостатический антибиотик широкого спектра действия) — единственный ингибитор ММП, который использовался в различных экспериментальных исследованиях, например при рецидивирующих эрозиях роговицы и микробном кератите у людей. А.М. McElvanney и соавт. сообщили о двух случаях эффективного лечения бактериального кератита, вызванного *P. Aeruginosa*, при пероральном приеме доксициклина 100 мг два раза в день в дополнение к инстилляциям офлоксацина 0,3 % и цефтазидима 5 %. В обоих случаях наблюдалась стабилизация кератомалиции [13]. Пероральный прием доксициклина и витамина С в настоящее время рассматривается, как возможное дополнительное средство в тяжелых случаях при риске кератолиза [14].

Еще одним лекарственным средством, которое изучалось для возможной борьбы с бактериальной инфекцией роговицы, является Митомицин С (ММС). Это антиметаболит, выделенный из актинобактерии *Streptomyces caespitosus*, который превращается в тканях

в алкилирующий агент и приводит к алкилированию ДНК на всех фазах клеточного цикла, обуславливая нарушение структуры клетки, подавляя ее митоз, запуская в поврежденной клетке механизм апоптоза [15]. ММС использовался в рефракционной хирургии для уменьшения послеоперационного помутнения роговицы и рубцевания из-за его антифибробластной активности [16]. В.W. Kwan и соавт. обнаружили, что ММС обладает также антимикробной активностью широкого спектра действия в отношении множества бактерий, включая *E. coli*, *S. aureus* и *P. aeruginosa*, в любых питательных средах [17]. В настоящее время воздействие ММС на инфекционный процесс в роговице является малоизученным, исследования весьма ограничены, и для объективного понимания возможного использования ММС требуются дальнейшие исследования.

В настоящее время для лечения резистентных инфекционных воспалительных заболеваний роговицы особый интерес представляют перспективы применения флуоресцентных полупроводниковых нанокристаллов, называемых квантовыми точками (КТ). КТ представляют собой полиморфные многослойные кристаллы сферической, эллиптической и других форм размером от 2 до 10 нм [18], которые обычно синтезируются из элементов групп II–VI или III–V Периодической системы химических элементов. Для повышения активности КТ обычно применяется структура «ядро/оболочка». Оболочка, выполняемая из другого полупроводника, значительно увеличивает активность и химическую устойчивость КТ.

Функционализация КТ определяет их биосовместимость и проводится тиолированными молекулами полиэтиленгликоля, полиэтиленамина др. Под действием источников света различной длины волны КТ приобретают повышенные реакционные свойства [19]. Способность КТ к образованию активных форм кислорода (супероксидных радикалов), которые обладают высокоспецифичным действием на возбудителей инфекционных заболеваний, предполагает дальнейшую перспективу их применения. Последние исследования использования КТ при инфекционных заболеваниях глаза продемонстрировали их высокую эффективность, определены концентрации, при которых они не оказывают токсическое воздействие на ткани глаза, поэтому дальнейшее изучение возможности применения квантовых точек в офтальмологии можно рассматривать как одно из перспективных направлений в борьбе с БК [20–23].

Циклоплегия при БК рекомендуется в случаях значительной воспалительной реакции в передней камере для купирования боли и предотвращения образования задних синехий. Гипотензивная терапия проводится только при повышении ВГД.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Кросслинкинг роговичного коллагена. В качестве перспективного метода лечения микробных кератитов в настоящее время рассматривается процедура

кросслинкинга. Кросслинкинг роговичного коллагена (Corneal Cross-Linking — CXL) широко и успешно используется при прогрессирующих кератэктазиях. Антибактериальный эффект CXL объясняется действием рибофлавина и ультрафиолетового излучения. При фотоактивации рибофлавина высвобождаются активные формы кислорода, воздействующие на нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) и клеточные мембраны микроорганизмов. Ультрафиолетовое излучение также обладает выраженным антимикробным действием, повреждая ДНК и РНК микроорганизмов и препятствуя их размножению. За счет увеличения количества интра- и интерфибрилярных ковалентных связей межклеточного матрикса при CXL повышается устойчивость стро-мы к воздействию протеолитических ферментов [24].

Первоначально CXL роговицы использовался при патологической эктазии роговицы, например при кератоконусе: CXL увеличивает биомеханическую прочность роговицы и помогает остановить прогрессирование кератоконуса [25]. Позже метод кросслинкинга был использован при лечении язв роговицы, которые не поддавались медикаментозной терапии. Исключением является герпетическая язва роговицы, при которой кросслинкинг противопоказан. L. Muller и соавт. выявили, что CXL может улучшить заживление роговицы у пациентов с кератомалацией при инфекционном кератите, связанном с ношением мягких контактных линз [26]. Н.Р. Iseli и соавт. в группе из 5 пациентов с резистентным к антибиотикам БК продемонстрировали стабилизирующий эффект CXL при прогрессирующем расплавлении роговицы [27]. В исследовании Makdoui и соавт. после применения CXL была достигнута стабилизация кератомалации и полная эпителизация роговицы во всех случаях в группе из 7 пациентов [28]. В исследовании Makdoui и соавт. CXL был успешно применен у пациентов с БК в качестве основного метода лечения. Только двум пациентам из 16 потребовалось применение антибиотикотерапии; еще одному — трансплантация амниотической мембраны [29]. Ferrari и соавт. сообщили об эффективном применении CXL при БК, вызванном *Escherichia coli*, который длительно и безуспешно лечили с применением местных и системных антибиотиков [30].

F. Hafezi и соавт. оптимизировали методику CXL, применив так называемый фотоактивированный рибофлавин и акселерированный кросслинкинг, при котором рибофлавин инстиллировали на деэпителизованную роговицу в процессе облучения. Фотоактивированный рибофлавин при этом выступал в качестве дополнительного дезинфицирующего средства, снижая микробную нагрузку на поверхности и в передних слоях роговицы. Этот протокол проведения КРЛ был назван PASC-CXL (Photo-Activated Chromophore for Keratitis — Corneal Cross- Linking) [31].

Кnyazer и соавт. продемонстрировали эффективность PASC-CXL в качестве дополнительного метода лечения БК, резистентного к стандартной антибактериальной

терапии, в виде капель при лечении бактериальных язв роговицы размером 2,63–4,50 мм [32]. В свою очередь, S. Saini и соавт., рассматривая РАСК-СХЛ в качестве дополнительного метода лечения при недельной неэффективности антибактериальных капель и при дальнейшем прогрессировании симптоматики, на примере 11 пациентов с микробным и грибковым кератитом отметили улучшение остроты зрения в среднем с 0,05 до 0,3 при реэпителизации роговицы в течение 17 дней и полное заживление в течение 33 дней [33]. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе Ting и соавт. продемонстрировали, что РАСК-СХЛ ускорял разрешение инфильтратов при бактериальном и потенциально грибковом кератите, хотя не сокращал время заживления роговицы [34].

Помимо антимикробного эффекта и усиления биомеханической прочности роговицы, проведение кросс-линкинга повышает ее устойчивость к бактериальным ферментам, ответственным за разрушение коллагена. Все перечисленные механизмы обеспечивают ослабление симптомов БК: уменьшается болевой синдром, отечность роговицы и признаки воспаления. Внедрение данного метода в практику может способствовать снижению числа осложнений, позволит избежать проведения экстренной кератопластики, улучшит исход заболевания. Методика требует дальнейшего изучения клинической эффективности и тактики применения в лечении кератитов.

Микродиатермокоагуляция (МДК) — прижигание тканей переменным током высокой частоты, при котором, в отличие от термокоагуляции, процесс заживления роговицы протекает значительно быстрее, а образующийся рубец морфологически близок к нормальной структуре. Для лечения воспалительных заболеваний роговицы МДК применяется с 50-х гг. XX века. В зарубежной литературе информация по данной методике весьма ограничена. В отечественной литературе, по данным О.А. Варенко, активная тактика лечения больных с вирусными, бактериальными и туберкулезными поражениями роговицы в сочетании с МДК значительно улучшала и ускоряла выздоровление пациентов. Диатермокоагуляция предпочтительнее в лечении гнойной инфекции, развившейся самостоятельно или на фоне вирусного кератита, и при прогрессирующем распространении язвы в глубокие слои роговицы [35]. В исследовании Е.А. Каспаровой у 42 пациентов (42 глаза) с поверхностной гнойной язвой роговицы (размер инфильтрата не превышал 5 мм), которые получали частые инстилляции современных антибиотиков (фторхинолоны последней генерации и аминогликозиды) и антисептиков в сроки от 7 дней до 1,5 месяца без положительной динамики, подключение к лечению метода МДК позволило в течение 7 дней уменьшить роговичный синдром, а через 11–21 день добиться полной эпителизации раневого дефекта с восстановлением объема роговичной ткани в зоне МДК с последующим формированием нежного помутнения и существенным

повышением остроты зрения. Коагуляция зоны инфильтрации и механическое удаление образовавшегося детрита с раневой поверхности позволяет добиться эрадикации инфекции и ускорения регенерации поврежденного участка роговицы [36, 37]. Показанием для МДК может являться большой риск прогрессирования заболевания и отсутствие эффекта от консервативного лечения в течение 3 дней. Авторы сообщают, что срок лечения достоверно ($p < 0,05$) сократился в 1,3 раза — с $25,6 \pm 3,2$ дня (при использовании только антибактериальной терапии) до $18,6 \pm 1,9$ (комбинированное применение антибактериальной терапии и МДК) при лечении начальных стадий гнойной язвы роговицы (не более 3–5 мм в диаметре и до 30 % глубины стромы) [38].

При всей несомненной эффективности МДК применение метода ограничивается глубиной изъязвления до 30 % толщины роговицы и не более 5 мм в диаметре. При язвах, захватывающих более 50 % толщины стромы, возрастает риск повреждения глубоких слоев, развития десцеметоцеле и перфорации, а МДК может привести к истощению регенерационных механизмов, проблемной и неэффективной регенерации и рецидивам заболевания. С помощью микродиатермопластики (МДП) эти показания удалось несколько расширить. Суть МДП состоит в коагуляции всего патологического очага оригинальным ложкообразным электродом, что, в отличие от МДК, позволяет формировать гладкие стенки дефекта и ложе со сглаженными краями, обуславливая лучшее заживление, более быструю эпителизацию и резорбцию очагов воспаления. Однако, как в случае с МДК, «лимит» метода также сохраняется [36].

Цианоакрилатный клей. Цианоакрилаты — сложные эфиры цианоакриловой кислоты, которые используются в качестве тканевого клея при закрытии угрожающих или открытых перфораций роговицы для того, чтобы избежать или отсрочить проведение сквозной кератопластики [39]. Клей применяют при небольших перфорациях (<2 мм) (наряду с применением лечебных контактных линз). Сложные эфиры цианоакрилата существуют в виде мономеров в вязком жидком состоянии. При нанесении на биологическую ткань мономеры взаимодействуют с анионами последней, что запускает реакцию полимеризации и адгезии клея. Согласно данным Sh. Bhende и соавт., полученным *in vitro*, побочным продуктом полимеризации клея является формальдегид, который обладает антимикробной активностью, обусловленной алкилированием химических групп в белках и нуклеиновых кислотах бактериальных организмов [40]. Наряду с антимикробной активностью, как показало исследование N. Kiyoo, цианоакрилаты также подавляют активность полиморфноядерных лейкоцитов и локально ингибируют эпителиальную коллагеназу, предотвращая кератомалицию [41].

Р.А. Eiferman и соавт. сообщили о бактериостатическом действии бутил-2-цианоакрилатного клея *in vivo* и *in vitro* в отношении грамположительных бактерий.

Активность этого клея, по данным авторов, в отношении грамотрицательных микроорганизмов отсутствовала [42]. В исследовании R.P. De Almeida Manzano и соавт. была выявлена хорошая бактерицидная активность этилцианоакрилата *in vitro* на *Str. pneumoniae*, в отношении других видов она была слабой, при этом отсутствовала при взаимодействии со всеми штаммами *P. aeruginosa* [43].

R.B. Singh и соавт. привели данные лечения 67 пациентов с БК, осложненным истончением/перфорацией роговицы, которым требовалось проведение неотложной лечебной сквозной кератопластики, но по ряду общесоматических и логистических факторов эти пациенты нуждались в переносе операции. Исследование продемонстрировало умеренную краткосрочную протекторную эффективность цианоакрилатного клея, которая позволяла отсрочить кератопластику на 6 месяцев. По данным тех же авторов, применение цианоакрилатного клея позволило использовать местные кортикостероиды для подавления активного воспалительного процесса и последующего рубцевания роговицы [44]. Подобные результаты были получены группой авторов под руководством Jia Yin при лечении 137 пациентов с БК, также осложненным истончением/перфорацией роговицы. Авторы отметили, что целостность клеевой пленки со временем нарушалась, это в некоторых случаях исправлялось дополнительными аппликациями [45].

Трансплантация амниотической мембраны (АМ). АМ является внутренней плодной оболочкой, обладает высокой биосовместимостью, антибактериальной активностью, угнетает ангиогенез, фиброз и воспаление, содержит несколько факторов роста, которые делают ее отличным естественным кандидатом для ускорения регенерации и заживления ран [46]. В офтальмохирургии АМ впервые применили в 40-е годы XX века при лечении ожогов глаз A. De Roth и A. Sorsby. Затем амнион стал применяться для пластики склеры при проникающих ранениях. Современное применение АМ в офтальмохирургии основано на использовании консервированной АМ. Способ консервации АМ был разработан S. Tseng и соавт. и в настоящее время считается стандартным во многих офтальмологических клиниках мира [47]. В настоящее время АМ успешно используется для лечения ожогов глаз, язв роговицы, при буллезной кератопатии, персистирующих эрозиях роговицы, синдроме Стивенса — Джонсона, рецидивирующем птеригиуме, симблефароне, реконструкции конъюнктивы и др. Амниотическая мембрана служит базальной мембраной для роста эпителиальных клеток, обеспечивает растущий эпителий противовоспалительными цитокинами, а также факторами роста, стимулирующими адгезию клеток, их дифференцировку, и подавляет апоптоз в кератоцитах.

При лечении инфекционных язв роговицы в зависимости от глубины поражения нашли применение как однослойные, так и многослойные трансплантаты АМ. Для ее фиксации используют швы или фибриновый клей, при этом мембрана со временем постепенно

интегрируется в роговичную ткань [48]. В нескольких исследованиях освещалось стимулирующее влияние АМ на заживление ран при бактериальном кератите. Chen и соавт., проведя ретроспективный анализ результатов применения АМ при БК, вызванном *P. aeruginosa*, в 5 случаях из 6 выявили ускорение реэпителизации роговицы и только в одном случае пришлось делать сквозную кератопластику [49]. J.J. Gicquel и соавт. в проспективном исследовании при лечении 12 пациентов с БК во всех случаях достигли полной реэпителизации роговицы после одно- или двукратной трансплантации. АМ. Mohan и соавт. провели аналогичное исследование на 28 глазах, в течение 1 месяца была достигнута полная реэпителизация в 25 случаях (82 %), причем в глазах, на которых планировали проведение кератопластики [50].

Аутоконъюнктивальная пластика (АП) — простой и эффективный способ лечения прогрессирующих язв роговицы, особенно периферической локализации. При наличии дефекта в оптической зоне данный метод стоит рассматривать из-за отсутствия зрительных функций скорее как временный или подготовительный перед сквозной кератопластикой. АП является одним из старейших методов лечения перфорации роговицы в тех случаях, когда выполнение сквозной кератопластики не представляется возможным. Впервые АП была предложена Pagenstecher в 1847 году. Kuhnt в 1889 году разработал различные способы конъюнктивального покрытия роговицы и определил показания к их применению [51]. В начале XX века АП была основным методом хирургической обработки проникающих ранений глазного яблока.

Многие авторы рассматривают конъюнктивальный лоскут, как биологический пластырь из-за его защитных, трофических и обезболивающих свойств. A. Khodadoust и соавт. представили результаты ретроспективного исследования по лечению хронических язв роговицы у 50 пациентов методом АП, при этом в 19 случаях наблюдалась перфоративная язва роговицы, а в 11 случаях язва была ассоциирована с бактериальным кератитом. При диспансерном наблюдении в течение 2 лет после АП стабильный конъюнктивальный лоскут наблюдался в 94 % случаев, в 61 % отсрочка сквозной кератопластики стала возможной на срок 6–24 месяца [52].

Лечебная кератопластика (КП). Наиболее радикальный метод борьбы с инфекционным кератитом — сквозная лечебная (СКП) или послойная кератопластика (ПКП). Возможно проведение и оптической КП — для восстановления или улучшения зрения путем замещения помутневшей ткани роговицы прозрачной, но в стадии выздоровления. Лечебная КП — неотложное органосохраняющее хирургическое вмешательство, основной целью которого является иссечение инфекционного очага роговицы и восстановление ее прозрачности за счет трансплантации донорской роговичной ткани. Показаниями для проведения срочной лечебной КП при развитых инфекционных кератитах являются:

1) неконтролируемое прогрессирование гнойного инфильтрата роговицы, несмотря на максимально активное медикаментозное лечение; 2) распространение гнойной инфекции на лимб с воспалением склеры; 3) угроза перфорации или перфорация роговицы [53]. Несомненно, выбор вида КП зависит от стадии гнойного язвенного процесса и от вида патогена, вызвавшего его [54]. Так, прогрессирование гнойной язвы роговицы, вызванной синегнойной палочкой, через 24–48 часов после начала активного консервативного лечения служит неотложным показанием для проведения СКП [55]. В исследовании S. Malik и G. Singh при лечении 36 больных с синегнойной язвой роговицы использовалась послойная (8 глаз) и сквозная (28 глаз) лечебная КП. После выполнения ПКП во всех 8 случаях произошли рецидивы синегнойного кератита, один глаз был энуклеирован. В группе, в которой была выполнена СКП, только в 4 случаях из 28 наблюдались рецидивы [56].

N. Sharma и соавт. также считают, что при выполнении СКП, в отличие от ПКП, возможно полностью удалить инфицированную ткань, токсины и ферменты, влияющие на прогрессирование кератита, и в сочетании с консервативной терапией потенциально снизить условия для рецидива гнойного заболевания [57].

Другим важным аспектом показаний к лечебной СКП, помимо глубины и площади поражения роговицы, является вовлечение в процесс лимба и склеры, поскольку гнойный склерит трудно поддается лечению вследствие плохого проникновения антимикробных средств в некротически измененную склеру. Слабоваскуляризованная склера довольно быстро подвергается гнойному расплавлению, что существенно повышает риск развития эндофтальмита [58].

Рецидивы инфекционного кератита после лечебной КП развиваются в отсроченном периоде — от 4 дней до 1 года, наиболее часто — через 6 недель [59]. Риск рецидива возрастает при наличии гипопиона (10,9 %), перфорации роговицы (12 %), распространении гнойной инфекции на лимб (20,69 %) или в капсульный мешок после имплантации интраокулярной линзы (50 %) [60]. Излечение, т.е. полное купирование инфекционного процесса после лечебной СКП, выполненной по поводу бактериального кератита, достигается, по данным разных авторов, в 90–100 % случаев, а выживаемость (прозрачность) сквозного трансплантата в течение 1 года отмечается в 69–100 % наблюдений [61]. По данным Е.А. Каспаровой, ранняя лечебная КП, проведенная до развития перфорации роговицы и/или перехода гнойного процесса на лимб и склеру, позволяет не только спасти глаз как орган, но и добиться лучших функциональных результатов и снизить частоту послеоперационных осложнений [36].

В ретроспективном исследовании по лечению 283 пациентов с бактериальным кератитом, проведенном Darren Shu Jeng Ting и соавт., было выявлено, что низкие зрительные функции (максимально корри-

руемая острота зрения (МКОЗ) < 0,25) и «медленное» заживление роговицы (>30 дней до полного заживления или возникновение перфорации, требующей проведения кератопластики) в исходе лечения БК наблюдались у пациентов в возрасте > 50 лет, размере инфильтрата > 3 мм и при исходной МКОЗ < 0,25. Низкая МКОЗ отмечалась также при центральной локализации инфильтрата. Другие факторы, такие как пол, принадлежность микроба (Грам +/Грам -) и наличие гипопиона, существенно не влияли на результаты лечения [62]. Медленное заживление роговицы у пациентов старше 50 лет в значительной степени было вызвано сопутствующей патологией глазной поверхности (синдром сухого глаза, нейротрофическая кератопатия и др.), иммуносупрессией и возрастным снижением пролиферативной способности лимбальных стволовых клеток [63]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании P. Khoo и соавт., в котором у пожилых пациентов с исходно низкой МКОЗ и крупными инфильтратами роговицы чаще наблюдался неблагоприятный исход по зрительным функциям (МКОЗ < 0,1). Кроме того, в этой группе больных авторы выявили более частое возникновение осложнений, заканчивающихся проведением кератопластики, эвисцерации или энуклеации [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нерешенной проблемой остается грань перехода от не хирургических методик лечения бактериального кератита к хирургическим методам лечения, а также проблема резистентности инфекционных агентов к эффективным антимикробным средствам. Увеличение численности, продолжительности жизни и урбанизация населения, проблемы загрязнения окружающей среды, внутривидовые мутации патогенов, бесконтрольное применение антибиотиков и иммунодепрессантов в своей совокупности являются причиной снижения защитных механизмов системного и местного состояния макроорганизма, смены внутривидового состава возбудителей, а также повышения общего профиля антибиотикорезистентности в составе микробиомов. В результате данных процессов в настоящее время, несмотря на развитие и использование мощного арсенала лекарственных средств и хирургических методов, БК относится к инвалидизирующей офтальмопатологии с ростом антибиотикорезистентности. Все это объясняет необходимость изучения БК и направляет на поиск новых высокоэффективных лечебных подходов (консервативных и хирургических) в борьбе с глазными инфекционными заболеваниями. Новые АБП могут дать толчок в борьбе с этой патологией, в том числе, возможно, на основе квантовых точек. Последние исследования использования КТ при инфекционных заболеваниях глаза продемонстрировали их высокую эффективность, определены концентрации, при которых они не оказывают токсическое воздействие на ткани глаза, поэтому дальнейшее изучение возможности применения квантовых

точек в офтальмологии можно рассматривать как одно из перспективных направлений в борьбе с этой патологией. И, наконец, отсутствие единой общепринятой классификации БК и современных данных об эпидемиологии в РФ требует проведения более углубленных исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Park J., Lee K.M., Zhou H., Rabin M., Jwo K., Burton W.B., Gritz D.C. Community practice patterns for bacterial corneal ulcer evaluation and treatment. *Eye Contact Lens*. 2015;41(1):12–18. DOI: 10.1097/ICL.000000000000059
- Lin A., Rhee M.K., Akpek E.K., Amescua G., Farid M., Garcia-Ferrer F.J. Bacterial Keratitis Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2019;126(1):1–55 DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.10.018
- Termote K., Joe A.W., Butler A.L., McCarthy M., Blondeau J.M., Iovieno A., Holland S.P., Yeung S.N. Epidemiology of bacterial corneal ulcers at tertiary centres in Vancouver, B.C. *Can J Ophthalmol*. 2018;53(4):330–336. DOI: 10.1016/j.cjco.2017.11.001
- Jin H., Parker W.T., Law N.W., Clarke C.L., Gisseman J.D., Pflugfelder S.C., Wang L., Al-Mohtaseb Z.N. Evolving risk factors and antibiotic sensitivity patterns for microbial keratitis at a large county hospital. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(11):1483–1487. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-310026
- Herretes S., Wang X., Reyes J.M. Topical corticosteroids as adjunctive therapy for bacterial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10(10):CD005430. DOI: 10.1002/14651858
- Srinivasan M., Mascarenhas J., Rajaraman R., Ravindran M., Lalitha P., Glidden D.V., Ray K.J., Hong K.C., Oldenburg C.E., Lee S.M., Zegans M.E., McLeod S.D., Lietman T.M., Acharya N.R. Steroids for Corneal Ulcers Trial Group. Corticosteroids for bacterial keratitis: the Steroids for Corneal Ulcers Trial (SCUT). *Arch Ophthalmol*. 2012;130(2):143–150. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.315
- Ray K.J., Srinivasan M., Mascarenhas J., Rajaraman R., Ravindran M., Glidden D.V., Oldenburg C.E., Sun C.Q., Zegans M.E., McLeod S.D., Acharya N.R., Lietman T.M. Early addition of topical corticosteroids in the treatment of bacterial keratitis. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(6):737–741. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.292
- Lalitha P., Srinivasan M., Rajaraman R., Ravindran M., Mascarenhas J., Priya J.L., Sy A., Oldenburg C.E., Ray K.J., Zegans M.E., McLeod S.D., Lietman T.M., Acharya N.R. Nocardia keratitis: clinical course and effect of corticosteroids. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(6):934–939.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.06.001
- Tallab R.T., Stone D.U. Corticosteroids as a therapy for bacterial keratitis: an evidence-based review of ‘who, when and why’. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):731–735. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307955
- Волкович Т.К. Защитные факторы слезной жидкости и их значение в диагностике заболеваний глаз. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2008;7(3):104–109. [Volkovich T.K. Protective factors of lacrimal fluid and their significance in the diagnosis of eye diseases. *Vestnik of vitebsk state medical university = Vestnik vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2008;7(3):104–109 (In Russ.)].
- Труфанов С.В., Шахбазян Н.П., Зайцев А.В., Розина В.Н. Хирургические методы лечения инфекционных кератитов. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):128–135. [Trufanov S.V., Shakhbazyan N.P., Zaitsev A.V., Rozinova V.N. Surgical management of infectious keratitis. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2021;137(4):128–135 (In Russ.)].
- Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(1):113–125. [Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. *Journal of obstetrics and women's diseases = Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2012;61(1):113–125 (In Russ.)].
- McElvanney A.M. Doxycycline in the management of pseudomonas corneal melting: Two case reports and a review of the literature. *Eye Contact Lens*. 2003;29:258–261. DOI: 10.1097/01.icl.00000086490.38331.58
- Hassanpour K., ElSheikh R., Arabi A., Frank C., Elhusseiny A., Eleiwa T., Arami S., Djalilian A., Kheirkhah A. Peripherol Ulcerative Keratitis: A Review. *J Ophthalmic Vis Res*. 2022;17(2):252–275. DOI: 10.18502/jovr.v17i2.10797
- Wakaki S., Marumo H., Tomioka K. Isolation of new fractions of antitumor mitomycins. *Antibiot Chemother*. 1958;8:228–240.
- Carones F., Vigo L., Scandola E., Vacchini L. Evaluation of the prophylactic use of mitomycin-C to inhibit haze formation after photorefractive keratotomy. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28:2088–2095. DOI: 10.1016/s0886-3350(02)01701-7
- Kwan B.W., Chowdhury N., Wood T.K. Combatting bacterial infections by killing persister cells with mitomycin C. *Environ Microbiol*. 2015;17:4406–4414. DOI: 10.1111/1462-2920.12873
- Хлебцов Н.Г. Оптика и биофотоника наночастиц с плазмонным резонансом. *Квантовая электроника*. 2008;38(6):504–529. [Khlebtsov N.G. Optics and biophotonics of nanoparticles with plasmon resonance. *Quantum electronics*. 2008;38(6):504–529 (In Russ.)].
- Галанов А.И., Юрмазова Т.А., Савельев Г.Г., Булдаков М.А., Рудык Ю.В., Летвяков Н.В., Нечаев К.А., Тузиков С.А., Чердынцева Н.В., Яворовский Н.А. Разработка магнитоуправляемой системы для доставки химиопрепаратов на основе наноразмерных частиц железа. *Сибирский онкологический журнал*. 2008;3(27):50–57. [Galanov A.I., Yurmazova T.A., Saveliev G.G., Buldakov M.A., Rudyk Yu.V., Letvyakov N.V., Nechaev K.A., Tuzikov S.A., Cherdynitseva N.V., Yavorovskiy N.A. Development of a magnetically controlled system for the delivery of chemotherapy drugs based on nanoscale iron particles. *Siberian Journal of Oncology = Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2008;3(27):50–57 (In Russ.)].
- Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Лизунов А.В., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Розанова С.М., Кырф М.В. Лабораторный анализ антиинфекционной активности квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения воспалительных заболеваний глаза. Экспериментальное исследование (часть 3). *Офтальмология*. 2022;19(1):188–194. [Ponomarev V.O., Kazaykin V.N., Lizunov A.V., Vokhmintsev A.S., Weinstein I.A., Rozanova S.M., Kirf M.V. Laboratory Analysis of the Anti-Infectious Activity of Quantum Dots and Bioconjugates Based on Them in the Aspect of the Prospects for the Treatment of Inflammatory Diseases of the Eye. Experimental Research (Part 3). *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(1):188–194 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2022-1-188-194
- Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Лизунов А.В., Розанова С.М., Кырф М.В., Ткаченко К.А. Лабораторный анализ антиинфекционной активности квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в отношении потенциальной глазной синегнойной инфекции. Экспериментальное исследование (часть 4). *Офтальмология*. 2022;19(2):429–433. [Ponomarev V.O., Kazaykin V.N., Lizunov A.V., Rozanova S.M., Kirf M.V., Marysheva S.V. Evaluation of Anti-Infectious Activity of Bioconjugates Based on Quantum Dots CdTe / Cd MPA 710 and Levofloxacin against Staphylococcal Corneal Infection. Experimental Research. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(2):429–433 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2022-2-429-433
- Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Ткаченко К.А., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Розанова С.М., Кырф М.В., Марышева С.В. Оценка антиинфекционной активности биоконъюгатов на основе квантовых точек CdTe/Cd MPA 710 и Левефлоксацина в отношении стафилококковой инфекции роговицы. Экспериментальное исследование. *Офтальмология*. 2022;19(4):808–814. [Ponomarev V.O., Kazaykin V.N., Tkachenko K.A., Vokhmintsev A.S., Weinstein I.A., Rozanova S.M., Kirf M.V., Marysheva S.V. Evaluation of Anti-Infectious Activity of Bioconjugates Based on Quantum Dots CdTe / Cd MPA 710 and Levofloxacin against Staphylococcal Corneal Infection. Experimental Research. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(4):808–814 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2022-4-808-814
- Courtney C.M., Goodman S.M., McDaniel J.A., Madinger N.E., Chatterjee A., Nagpal P. Photoexcited quantum dots for killing multidrug-resistant bacteria. *Nat. Mater*. 2016;15:529–534. DOI: 10.1038/nmat4542
- Reddy H.L., Dayan A.D., Cavagnaro J., Gad S., Li J., Goodrich R.P. Toxicity testing of a novel riboflavin-based technology for pathogen reduction and white blood cell inactivation. *Transfus Med Rev*. 2008;22:133–153. DOI: 10.1016/j.tmr.2007.12.003
- Sorkin N., Varssano D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. *Ophthalmologica*. 2014;232(1):10–27. DOI: 10.1159/000357979
- Müller L., Thiel M.A., Kipfer-Kauer A.L., Kaufmann C. Corneal cross-linking as supplementary treatment option in melting keratitis: a case series. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012;229(4):411–415. DOI: 10.1055/s-0031-1299420
- Iseli H.P., Thiel M.A., Hafezi F., Kampmeier J., Seiler T. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea*. 2008 Jun;27(5):590–594. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318169d698
- Makdoui K., Mortensen J., Crafoord S. Infectious keratitis treated with corneal cross-linking. *Cornea*. 2010 Dec;29(12):1353–1358. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181d2d2e91
- 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(1):95–102. DOI: 10.1007/s00417-011-1754-1
- Micelli Ferrari T., Leozappa M., Lorusso M., Epifani E., Micelli Ferrari L. Escherichia coli keratitis treated with ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking: a case report. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(2):295–297. DOI: 10.1177/112067210901900221
- Hafezi F., Randlman B. PACK-CXL: defining CXL for infectious keratitis. *J Refract Surg*. 2014;30(7):438–439. DOI: 10.3928/1081597X-20140609-01
- Knyazer B., Krakauer Y., Baumfeld Y., Lifshitz T., Kling S., Hafezi F. Accelerated Corneal Cross-Linking With Photoactivated Chromophore for Moderate Therapy-Resistant Infectious Keratitis. *Cornea*. 2018 Apr;37(4):528–531. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001498
- Saini S., Singh S., Dwivedi K., Singh S., Kumar S., Rana J. Photo-activated chromophore for infectious keratitis cross-linking and its efficacy as a treatment modality in managing microbial keratitis. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(5):1571–1577. DOI: 10.4103/ijoo.IJO_2693_21
- Ting D.S.J., Henein C., Said D.G., Dua H.S. Photoactivated chromophore for infectious keratitis — Corneal cross-linking (PACK-CXL): A systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf*. 2019;17(4):624–634. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.08.006

35. Варенко О.А. Сравнительное изучение криоаппликации и диатермокоагуляции при язвенных кератитах. *Офтальмология*. Киев; 1973. С. 42–46. [Varenko O.A. Comparative study of cryoapplication and diathermocoagulation in ulcerative keratitis. *Ophthalmology*. Kiev; 1973: P. 42–46 (In Russ.).]
36. Каспарова Е.А. Современные методы лечения гнойных язв роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(5):125–135. [Kasparova E.A. Modern treatments for purulent corneal ulcers. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2016;132(5):125–135 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma20161325125-135
37. Каспарова Е.А., Зайцев А.В., Каспарова Е.А., Марченко Н.Р. Сочетанное применение микродиатермокоагуляции и локальной экспресс-аутоцитокинотерапии в лечении поверхностных инфекционных язв роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2012;128(6):50–53. [Kasparova E.A., Zaitsev A.V., Kasparova Evg. A., Marchenko N.R. Combined use of microdiathermocoagulation and local express autocytochrome therapy in the treatment of superficial infectious corneal ulcers. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2012;128(6):50–53 (In Russ.).]
38. Каспарова Е.А., Зайцев А.В., Каспарова Е.А., Каспаров А.А. Микродиатермокоагуляция в лечении инфекционных язв роговицы. *Офтальмология*. 2016;13(3):157–162. [Kasparova E.A., Zaitsev A.V., Kasparova E.A., Kasparov A.A. Microdiathermocoagulation in the treatment of infectious corneal ulcers. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2016;13(3):157–162 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2016-3-157-162
39. Vote B.J., Elder M.J. Cyanoacrylate glue for corneal perforations: A description of a surgical technique and a review of the literature. *Clin Exp Ophthalmol*. 2000;28:437–442. DOI: 10.1046/j.1442-9071.2000.00351.x
40. Bhende S., Rothenburger S., Spangler D.J., Dito M. In vitro assessment of microbial barrier properties of Dermabond topical skin adhesive. *Surg Infect (Larchmt)*. 2002;3(3):251–257. DOI: 10.1089/109629602761624216
41. Kiyoo N. Interaction between corneal invasion of polymorphonuclear leukocytes and corneal epithelium. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1990;94:445–456.
42. Eiferman R.A., Snyder J.W. Antibacterial effect of cyanoacrylate glue. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill: 1960)* 1983;101:958–960. DOI: 10.1001/archophth.1983.01040010958022
43. de Almeida Manzano R.P., Naufal S.C., Hida R.Y., Guarnieri L.O., Nishiwaki-Dantas M.C. Antibacterial analysis in vitro of ethyl-cyanoacrylate against ocular pathogens. *Cornea*. 2006;25:350–351. DOI: 10.1097/01.icc.0000183490.16131.e3
44. Singh R.B., Zhu S., Yung A., Dohlman T.H., Dana R., Yin J. Efficacy of Cyanoacrylate Tissue Adhesive in the Management of Corneal Thinning and Perforation Due to Microbial Keratitis. *Ocul Surf*. 2020 Oct;18(4):795–800. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.08.001
45. Yin J., Singh R.B., Al Karmi R., Yung A., Yu M., Dana R. Outcomes of Cyanoacrylate Tissue Adhesive Application in Corneal Thinning and Perforation. *Cornea*. 2019;38(6):668–673. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001919
46. Malhotra C., Jain A.K. Human amniotic membrane transplantation: Different modalities of its use in ophthalmology. *World J Transplant*. 2014;4:111–121. DOI: 10.5500/wjt.v4.i2.111
47. Dua H.S., Gomes J.A., King A.J., Maharajan V.S. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(1):51–77. DOI: 10.1016/j.survophthal.2003.10.004
48. Lee S.H., Tseng S.C. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:303–312. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)70125-4
49. Chen J.H., Ma D.H., Tsai R.J. Amniotic membrane transplantation for pseudomonas keratitis with impending perforation. *Chang Gung Med J*. 2002;25(3):144–152.
50. Mohan S., Budhiraja I., Saxena A., Khan P., Sachan S.K. Role of multilayered amniotic membrane transplantation for the treatment of resistant corneal ulcers in North India. *Int Ophthalmol*. 2014;34:485–491. DOI: 10.1007/s10792-013-9834-3
51. Судалин А.В., Батманов Ю.Е. Применение кератопластики и пластики конъюнктивы в лечении глубоких кератитов (Обзор литературы). *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2003;4(1):1. [Sudalin A.V., Batmanov Yu.E. Application of keratoplasty and conjunctival plasty in the treatment of deep keratitis (Literature review). *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2003;4(1):1 (In Russ.).]
52. Khodadoust A., Quinter A.P. Microsurgical approach to the conjunctival flap. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1189–1193. DOI: 10.1001/archophth.121.8.1189
53. Donnenfeld E.D., Solomon R., Perry A. Therapeutic keratoplasty. In: Krachmer J.J., Mannis M.J., Holland E.J., editors. *Cornea*. St. Louis: Mosby-Year Book Inc; 2005. P. 1593–1603.
54. Nubile M., Dua H.S., Lanzini M. In vivo analysis of stromal integration of multilayer amniotic membrane transplantation in corneal ulcers. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:809–822. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.11.002
55. Каспаров А.А., Садыхов А.К., Маложен С.А. Лечение гнойных язв роговицы. *Вестник офтальмологии*. 1987;103(6):67–71. [Kasparov A.A., Sadikhov A.K., Malozhen S.A. Treatment of purulent corneal ulcers. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 1987;103(6):67–71 (In Russ.).]
56. Malik S.R., Singh G. Therapeutic keratoplasty in Pseudomonas pyocyanus corneal ulcers. *Br J Ophthalmol*. 1971;55(5):326–330. DOI: 10.1136/bjo.55.5.326
57. Sharma N., Jain M., Sehra S.V., Maharana P., Agarwal T., Satpathy G., Vajpayee R.B. Outcomes of therapeutic penetrating keratoplasty from a tertiary eye care center in northern India. *Cornea*. 2014;33(2):114–118. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000025
58. Kumar Sahu S., Das S., Sharma S., Sahu K. Clinico-Microbiological Profile and Treatment Outcome of Infectious Scleritis: Experience from a Tertiary Eye Care Center of India. *Int J Inflam*. 2012;2012:1–8. DOI: 10.1155/2012/753560
59. Ti S.E., Scott S.J., Janardhanan P., Tan D.T.H. Therapeutic keratoplasty for advanced suppurative keratitis. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(5):755–762. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.01.015
60. Shi W., Liu M., Gao H., Li S., Xie L. Perioperative treatment and prognostic factors for penetrating keratoplasty in Acanthamoeba keratitis unresponsive to medical treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(10):1383–1388. DOI: 10.1007/s00417-009-1103-9
61. Al-Shehri A., Jastaneiah S., Wagoner M.D. Changing trends in the clinical course and outcome of bacterial keratitis at King Khaled Eye Specialist Hospital. *Int Ophthalmol*. 2009;29(3):143–152. DOI: 10.1007/s10792-008-9206-6
62. Ting D.S.J., Cairns J., Gopal B.P., Ho C.S., Krstic L., Elsahn A., Dua H.S. Risk Factors, Clinical Outcomes, and Prognostic Factors of Bacterial Keratitis: The Nottingham Infectious Keratitis Study. *Med*. 2021;8:715118. DOI: 10.3389/fmed.2021.715118
63. Ting D.S.J., Ghosh S. Acute corneal perforation 1 week following uncomplicated cataract surgery: the implication of undiagnosed dry eye disease and topical NSAIDs. *Ther Adv Ophthalmol*. 2019; Aug;12:11:2515841419869508. DOI: 10.1177/2515841419869508
64. Khoo P., Cabrera-Aguas M.P., Nguyen V., Lahra M.M., Watson S.L. Microbial keratitis in Sydney, Australia: risk factors, patient outcomes, and seasonal variation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(8):1745–1755. DOI: 10.1007/s00417-020-04681-0

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Шиловских Олег Владимирович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, главный внештатный офтальмолог Свердловской области, генеральный директор
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Пономарев Вячеслав Олегович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, заместитель генерального директора по научно-клинической работе
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Казайкин Виктор Николаевич
доктор медицинских наук, врач-офтальмохирург, ведущий научный сотрудник
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ткаченко Константин Андреевич
врач-офтальмолог
ул. Академика Бардина 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8593-9364>

ABOUT THE AUTHORS

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Shilovskikh Oleg V.
PhD, ophthalmic surgeon, chief freelance ophthalmologist of the Sverdlovsk region, general director
Academician Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russia

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Ponomarev Vyacheslav O.
PhD, ophthalmic surgeon, deputy general director for scientific and clinical work
Academician Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russia
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Kazaykin Viktor N.
MD, ophthalmic surgeon, leading researcher
Academician Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russia
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Tkachenko Konstantin A.
ophthalmologist
Academician Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russia
<https://orcid.org/0000-0001-8593-9364>

О.В. Шиловских, В.О. Пономарев, В.Н. Казайкин, К.А. Ткаченко

Контактная информация: Ткаченко Константин Андреевич kostyatka1996@gmail.com

Бактериальный кератит. Часть 2. Актуальные аспекты лечения