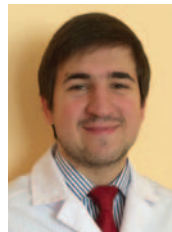


## Грибковый кератит. Часть 2. Диагностика и лечение



О.В. Шиловских



В.О. Пономарев

В.Л. Тимофеев

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

### РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2023;20(4):593–600**

Проблема диагностики и лечения грибковых кератитов (ГК) стоит очень остро. Часто из-за медленного развития клинических проявлений и отсутствия выраженных патогномичных признаков этого заболевания характерно позднее начало введения адекватной этиотропной терапии. Зачастую это приводит к развитию крупных дефектов роговицы, требующих хирургического вмешательства. Методы диагностики разделяются на инвазивные и неинвазивные. К инвазивным методам можно отнести исследование соскоба с поверхности роговицы из места изъязвления, биоптата стромы роговицы или влаги передней камеры с помощью микроскопического, культурального метода или полимеразной цепной реакции (ПЦР). К неинвазивным методам относятся конфокальная микроскопия и оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза, которые позволяют динамически отслеживать течение патологического процесса и ответ на проводимую терапию. Перспективными методами также являются обнаружение  $(1,3)\text{-}\beta\text{-D-глюканов}$  в слезе, возбудителя с помощью MALDI-TOF MS. «Золотым стандартом» лечения ГК в мире является местное применение 5 % Натамицина (одобрен FDA, однако в России недоступен). Широко применение имеют Флуконазол, Вориконазол и Амфотерицин Б, доступные в России, но их местное применение возможно только в формате off label. При наличии гипопиона или увеличении размера и глубины инфильтрата, несмотря на проводимое лечение, требуется немедленное проведение хирургического лечения для сохранения целостности глазного яблока. К такому лечению относятся сквозная кератопластика, передняя послойная кератопластика, трансплантация амниотической мембраны, наложение конъюнктивных лоскутов, проведение кросслинкинга роговичного коллагена (с недоказанной эффективностью) и применение аргонного лазера. Перспективным методом лечения ГК может стать применение квантовых точек  $\text{Ag}(10\%):\text{InP}/\text{ZnS}$  MPA в качестве монотерапии либо в составе биокоъюгата с известными противогрибковыми препаратами.

**Ключевые слова:** грибковый кератит, полимеразная цепная реакция, конфокальная микроскопия, натамицин, вориконазол, амфотерицин Б, квантовые точки

**Для цитирования:** Шиловских О.В., Пономарев В.О., Тимофеев В.Л. Грибковый кератит. Часть 2. Диагностика и лечение. *Офтальмология*. 2023;20(4):593–600. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-593-600>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Fungal Keratitis. Part 2. Diagnosis and Treatment

O.V. Shilovskikh, V.O. Ponomarev, V.L. Timofeev

Ekaterinburg Center Eye Microsurgery

Academika Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):593–600**

The problem of diagnosis and treatment of fungal keratitis (FK) is very acute. Due to the slow development of clinical features and the absence of clear pathognomonic signs, this disease is characterized by a late start of the introduction of adequate etiotropic therapy. Often this leads to the development of large corneal defects requiring surgical intervention. Diagnostic methods are divided into invasive and non-invasive. Invasive methods include the study of scrapings from the surface of the cornea from the site of ulceration, biopsy of the corneal stroma or moisture of the anterior chamber using microscopic, cultural methods or polymerase chain reaction (PCR). Non-invasive techniques include confocal microscopy and optical coherence tomography of the anterior segment. They allow you to dynamically monitor the course of the pathological process and the response to ongoing therapy. Promising methods are also the detection of (1,3)- $\beta$ -D-glucans in tears, the detection of the pathogen using MALDI-TOF MS. The gold standard for the treatment of FK in the world is the topical application of 5 % Natamycin (approved by the FDA, but not available in Russia). Fluconazole, Voriconazole and Amphotericin B, available in Russia, are also widely used, but their topical use is possible only in off label format. In the presence of hypopyon or an increase in the size and depth of the infiltrate, despite ongoing treatment, immediate surgical treatment is required in order to preserve the integrity of the eyeball. Such treatments include penetrating keratoplasty, anterior lamellar keratoplasty, amniotic membrane transplantation, conjunctival flaps, corneal collagen cross-linking (with unproven efficacy), and argon laser. A promising method for the treatment of FK can be the use of Ag(10 %):InP/ZnS MPA quantum dots as monotherapy or as a bioconjugate with known antifungal drugs.

**Keywords:** fungal keratitis, polymerase chain reaction, confocal microscopy, natamycin, voriconazole, amphotericin B, quantum dots

**For citation:** Shilovskikh O.V., Ponomarev V.O., Timofeev V.L. Fungal Keratitis. Part 2. Diagnosis and Treatment. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):593–600. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-593-600>

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

**There is no conflict of interests**

## ДИАГНОСТИКА

Несмотря на характерные особенности заболевания роговицы, вызванных грибковой микрофлорой, в клинической практике может быть затруднительным отличить грибковый кератит (ГК) от бактериального кератита (БК). Еще труднее определить возбудителя грибкового процесса. В исследовании 2012 года по фотографии дифференцировать этиологию процесса (грибковой или бактериальной природы) удалось лишь в 66 % случаев [1].

Несомненно, методы лабораторной и инструментальной диагностики необходимы для установки правильного диагноза ГК.

Золотым стандартом, особенно в странах с высокой частотой встречаемости кератомикозов, является прямое микроскопическое исследование. Материалом может служить соскоб с поверхности роговицы из места изъязвления, биоптат стромы роговицы или даже влага передней камеры. Наиболее часто используются методы окрашивания по Граму, Романовскому — Гимзе, используют серебряный метенамин, калькофлуор белый, лактофенол хлопковый синий, раствор гидроксида калия. Чувствительность окрашивания по данным различных исследований варьирует от 61 до 99 % [2–4]. Недостатками микроскопического исследования могут быть наличие артефактов или отсутствие элементов гриба в исследуемом материале. Иногда за гифы или клетки грибов принимают окрашенный роговичный коллаген или кератоциты [2]. Неопытный наблюдатель может вообще не обнаружить грибковых структур в исследуемом

материале, кроме того, редко удается точно идентифицировать род и вид гриба [5].

Большей специфичностью в выявлении вида возбудителя обладает культуральное исследование. Его можно проводить на таких средах, как кровяной агар, глюкозо-неопептонный агар Сабуро, тиогликолевый агар, бульон с сердечно-мозговым экстрактом и др. По данным P. Thomas, при использовании этих сред рост грибов был выявлен в течение 2 дней у 54 %, в течение 3 дней — у 83 % и в течение 1 недели у 97 % пациентов с ГК. Так как для получения положительного результата обычно требуется не менее 48 часов, своевременное назначение адекватной этиотропной терапии зачастую невозможно [6].

В связи с этим метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) обладает выгодным преимуществом. Время, необходимое для выделения возбудителя, варьирует в пределах 4–8 часов, причем в ряде исследований отмечается его более высокая чувствительность и специфичность по сравнению с культуральным методом [7, 8]. Однако ПЦР не дает возможности отличить жизнеспособные грибы от нежизнеспособных, что ограничивает возможности его использования как маркера успешности проводимой терапии. Кроме того, имеются данные, что непатогенные микроорганизмы могут быть расценены как патогенные, а это может привести к постановке неверного диагноза [9]. При этом методика ПЦР достаточно дорогая, что ограничивает ее применение в рутинной врачебной практике.

Широкое распространение в клинической практике получают неинвазивные методы диагностики, такие

**О.В. Шиловских, В.О. Пономарев, В.Л. Тимофеев**

Контактная информация: Тимофеев Владимир Леонидович [vltimof92@gmail.com](mailto:vltimof92@gmail.com)

**Грибковый кератит. Часть 2. Диагностика и лечение**

как конфокальная микроскопия (КМ) и оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего отрезка глаза. КМ — метод послойной визуализации слоев роговицы, обладающий относительно высокой чувствительностью и специфичностью по отношению к возбудителям кератомикозов. В исследовании J. Hoffman и соавт. (2022) была выявлена большая чувствительность конфокальной микроскопии в отношении грибковых и акантамебных кератитов по сравнению с методом ПЦР [10]. Плесневые грибы (*Fusarium* spp., *Aspergillus* spp.) на снимках КМ представлены в виде высококонтрастных нитей (гиф) шириной от 3 до 10 мкм и длиной 200–400 мкм, однако, несмотря на особенности роста, они не имеют значительных различий между собой [11]. Дрожжевые грибы (*Candida* spp.) имеют вид высококонтрастных удлиненных частиц длиной 10–40 мкм и шириной 5–10 мкм [12]. Помимо возбудителя заболевания, с помощью КМ можно определить воспалительные клетки вокруг очага инфекции, эпителиальную и стромальную дезорганизацию [12]. Метод КМ позволяет отличать гифы от суббазальных нервов, имеющих диаметр 0,3–0,8 мкм, и стромальных нервов, для которых характерны линейная форма, толщина 0,5–5 мкм и ветвление под острым углом. Кроме того, гифы, в отличие от стромальных нервов, локализуются только в пределах очага поражения и на любой глубине стромы [13].

С помощью ОКТ можно обнаруживать как неспецифические признаки (отек, утолщение роговицы на ранних стадиях процесса, рубец и истончение на поздних стадиях [14]), так и признаки, позволяющие предположить грибковый характер поражения. Специфическими ОКТ-признаками агрессивных форм ГК являются рано возникающие единичные или множественные некротические стромальные кисты [15]. При наличии эндотелиальных бляшек ОКТ помогает визуализировать границу между ними и эндотелием роговицы. Если граница гладкая, такая картина характерна для бактериального либо герпетического кератита, если шероховатая с неровными краями — для грибкового [16].

Важное клиническое значение неинвазивных методик диагностики состоит в том, что они позволяют динамически высокоинформативно отслеживать течение патологического процесса и ответ на проводимую терапию.

## ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ВОПРОСАХ ДИАГНОСТИКИ КЕРАТОМИКОЗОВ

Несмотря на существование эффективных методик диагностики кератомикозов, они остаются недоступны во многих клиниках мира, в первую очередь в тех странах, в которых частота встречаемости ГК находится на самом высоком уровне, что снижает эффективность проводимого лечения и ухудшает ожидаемый прогноз. В связи с этим разработка экономически доступных, быстрых и чувствительных методов диагностики — важная проблема, требующая решения.

В качестве эффективного экспресс-метода, позволяющего подтвердить грибковую этиологию поражения роговицы, можно использовать определение концентрации в слезе (1,3)- $\beta$ -D-глюкана (компонент клеточной стенки грибов) при помощи теста с лизатом амебоцитов *Limulus* (ЛАЛ) [17]. ЛАЛ-тест используется в медицине как способ быстрого и качественного определения бактериальных эндотоксинов (БЭ) в лекарственных средствах. ЛАЛ — реактив, приготовленный из клеток крови мечехвоста, способный к свертыванию и гелеобразованию при воздействии на него БЭ и (1,3)- $\beta$ -D-глюкана. При воздействии на него БЭ запускается фактор свертывания C, а (1,3)- $\beta$ -D-глюкана — фактор свертывания G. Количественное определение различных факторов свертывания позволяет достоверно определять концентрацию воздействующих на него веществ [18]. Концентрация (1,3)- $\beta$ -D-глюкана в слезе, определяемая при помощи этого теста, варьирует в диапазоне от 56 (без соскоба с роговицы) до 1000 и более пг/мл (с соскобом), в то время как при отсутствии ГК его концентрация не превышает 10 пг/мл. Однако определить видовую принадлежность грибка с помощью данного способа не представляется возможным [17].

Перспективным методом в диагностике кератитов является времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS). Это относительно новый быстрый и надежный высокопроизводительный инструмент для идентификации микроорганизмов, позволяющий определить грибковые изоляты в течение нескольких минут. Низкая стоимость расходных материалов делает способ потенциально подходящим инструментом в странах с низким и средним доходом. [19, 20].

В недавней работе А.К. Ghosh и соавт. (2022) изучалась способность современных нейронных сетей анализировать различные типы кератитов и определять грибковую либо бактериальную природу воспаления на основе изображений. Чувствительность достигала 83 %, что дает оптимистичные прогнозы в вопросах использования этой методики как экспресс-метода определения этиологии инфекционного кератита [21].

## ТЕРАПИЯ

Эффективность терапии ГК очень вариабельна и зависит от многих факторов. Недоступность эффективных и быстрых диагностических методик в одних регионах, низкая настороженность врачей по отношению к ГК в других либо сочетание этих факторов зачастую становятся причинами позднего начала проведения этиотропного лечения [22].

Несмотря на то что применение местных антибиотиков (АБ) достаточно эффективно в качестве средства профилактики развития ГК при небольших травмах роговицы [23], продолжительная терапия кератомикоза с помощью АБ не дает нужного эффекта и приводит к ухудшению клинической картины.

Основные противогрибковые препараты, используемые для лечения ГК, относятся к следующим классам препаратов: полиены, азолы, пиримидины и эхинокандины [24]. Применять препараты можно как местно в виде капель либо субконъюнктивальных или стромальных инъекций, так и системно — перорально или путем внутривенного введения [25]. Однако в Российской Федерации любое местное применение противогрибковых препаратов для лечения ГК возможно только в формате off label.

В настоящее время в мире золотым стандартом лечения ГК, особенно вызванного плесневыми грибами, является местное применение 5 % Натамицина, относящегося к классу полиенов. Натамицин был одобрен FDA для местной терапии кератомикозов в 1960 годах, однако в России он недоступен. Чувствительность к нему имеют грибы родов *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., *Acremonium* spp., и, в меньшей степени, *Candida* spp. [24]. В качестве монотерапии препарат эффективен только в 45 % случаев [26]. За счет своего строения препарат характеризуется низкой проницаемостью в глубокие слои стромы и переднюю камеру глаза, поэтому более эффективен в лечении поверхностных кератомикозов [27]. Рекомендуются инстилляции каждые 1–2 часа с уменьшением частоты в течение 4–6 недель [28]. Для лечения глубоких ГК препарат может быть введен интрастромально, что значительно повышает его эффективность [29]. Субконъюнктивальное введение натамицина не рекомендуется из-за возможного развития склерита и некроза конъюнктивы [30].

Другой полиен, Амфотерицин Б, обладая более широким спектром антимикотической активности [31, 32], менее эффективен, чем Натамицин, в отношении кератитов, вызванных *Fusarium* spp. и *Aspergillus* spp., но более эффективен в отношении *Candida* spp. [33]. Действие Амфотерицина Б обусловлено связыванием эргостерола и, вследствие этого, лизисом клеточной стенки. Рекомендуются инстилляции 0,05–0,25 % препарата каждые 30 мин. в течение первых 24 часов, далее — каждый час в течение следующих 24 часов с постепенным уменьшением кратности в зависимости от терапевтического ответа [28]. Амфотерицин Б достаточно токсичен и при местном использовании может стать причиной появления точечных эрозий эпителия и депигментации радужки [24]. При системном применении проникновение препарата в ткани глаза является низким [32]. Однако Амфотерицин Б — один из немногих антимикотиков, доступных в России, хотя и в качестве лиофилизата, который путем смешивания его с 5 % раствором глюкозы можно использовать для местного применения в качестве капель (off label) [34].

Еще один полиен — Нистатин в настоящее время используется редко, так как обладает низкой проникающей способностью и слабой чувствительностью к нему большинства грибов, а также токсичностью при местном применении [32]. Однако недавно проведенный в России анализ клинических случаев показал

чувствительность к Нистатину и его эффективность в отношении патогенных грибов *Fusarium* spp., *Candida* spp. и *Penicillium* spp. [22].

Другие препараты, эффективные в отношении ГК и доступные в России, относятся к классу азолов (флуконазол, вориконазол, итраконазол, кетоконазол, клотримазол). В отличие от Амфотерицина Б, азолы обладают высокой проницаемостью в ткани глаза, поэтому системное применение этих препаратов широко используется в офтальмологии [33]. Азолы, благодаря хорошей проницаемости, эффективны в отношении глубоких кератитов как при системном, так и при местном применении. Флуконазол при пероральном приеме (200 мг/сутки) определяется в высоких концентрациях в передней камере и строме роговицы, поэтому его целесообразно применять при лечении глубокого ГК в течение не менее 12 недель [35]. Вориконазол обладает большим спектром активности в отношении как плесневых, так и дрожжевых грибов. Антимикотическое действие Вориконазола обусловлено ингибированием образования эргостерола, одного из компонентов клеточной стенки грибов, путем воздействия на процесс деметилирования фермента 14 $\alpha$ -ланостерола. Недостатком этого лекарственного средства является наличие у грибов нескольких механизмов резистентности к препарату (активация систем выведения из клетки, точечная мутация гена-мишени), что особенно характерно для *Candida* spp., но также и других видов. При системном применении Вориконазол обладает меньшей активностью, чем флуконазол [35]. Местное применение 1 % раствора Вориконазола по ряду исследований показывает не меньшую эффективность в отношении лечения кератитов, чем 5 % Натамицин, причем как при инстилляциях, так и при интрастромальном введении [29, 36]. Однако в другом исследовании в группе, получавшей терапию Вориконазолом, значительно выше было число перфораций роговицы, а средняя итоговая острота зрения по итогу оказалась значительно ниже [37]. В России 1 % раствор Вориконазола получают путем добавления 20 мл дистиллированной воды к 200 мг Вориконазола в коммерчески доступной форме лиофилизата для приготовления раствора для инфузий (off label) [34].

Препаратом из другой группы, тем не менее обладающим антимикотической активностью, является хлоргексидина биглюконат, который вызывает смещение осмотического равновесия, нарушая целостность клетки и, как следствие, ее гибель. По данным некоторых авторов, общая чувствительность грибковой инфекции к хлоргексидину выявляется в 41 % случаев [24]. Недавнее исследование из Непала, однако, показало меньшую эффективность 0,2 % раствора хлоргексидина в сравнении с 5 % Натамицином [38]. Тем не менее хлоргексидин смело можно рассматривать в качестве компонента комбинированной терапии при кератитах грибковой этиологии. Комбинированная терапия ГК, несомненно, эффективнее монотерапии, поскольку



может охватить больший спектр возбудителей и создать большую концентрацию антимикотических препаратов в тканях глаза.

Однако, несмотря на своевременное начало лечения, подбор наиболее эффективных имеющихся препаратов в нужной концентрации и высокий комплаенс пациента, грибковая инфекция роговицы может прогрессировать до перфорации и потери глаза в 25 % случаев [37, 39].

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В связи с вышеизложенным высокую значимость приобретают хирургические методы лечения ГК.

Сквозная кератопластика (СК) является важным этапом в лечении значительной доли пациентов с ГК. Преимущественно это пациенты с перфорацией либо угрозой перфорации роговицы, а также отсутствием улучшения состояния, несмотря на применение максимальной медикаментозной терапии [40]. Целью операции является сохранение целостности глазного яблока при одновременном снижении инфекционной нагрузки. В исследовании MUTT-II (2016) факторами риска, угрожающими перфорацией роговицы и требующими проведения СК, были наличие гипопиона, увеличение размера и глубины инфильтрата, несмотря на проводимое лечение [39]. Есть мнение, что следует приложить все усилия, чтобы продлить медикаментозную терапию на максимально возможный срок, чтобы сделать инфицирующий грибок нежизнеспособным еще до операции и тем самым снизить риск послеоперационного рецидива инфекции в трансплантате [2]. Однако наличие перфорации, гипопиона, поражения лимба повышают риск рецидива, поэтому ряд авторов считают, что хирургическое лечение следует рассматривать уже на ранних стадиях заболевания [40]. К сожалению, выживаемость трансплантата у пациентов с ГК часто бывает невысокой из-за активности инфекционного процесса, что увеличивает вероятность отторжения трансплантата, повторного инфицирования и вторичной глаукомы [40]. О рецидивах внутри трансплантата сообщалось в 0–47 % случаев, о вторичной глаукоме — в 2–64 % случаев [41]. Успех СК можно рассматривать с точки зрения анатомической целостности, прозрачности трансплантата и улучшения зрения. По данным некоторых исследований, в результате операции анатомическая целостность находится в пределах 64–97 %, прозрачность трансплантата — 26–94 %, а улучшение зрения — в 6–88 % случаев [41]. СК зачастую играет решающую роль в лечении ГК. Однако доступность донорского материала, а также техническая возможность проведения такой операции во многих странах мира и во многих регионах России остаются в наше время очень невысокими.

Передняя послойная кератопластика (ППК) является альтернативой СК в качестве хирургического вмешательства для лечения грибковой инфекции [42]. В отличие от СК, которая чаще всего выполняется при перфорации роговицы или при ее угрозе, ППК обычно проводится

для хирургической резекции инфицированной ткани, не распространяющейся в переднюю камеру. ППК имеет преимущество перед СК в том, что донорский материал роговицы может быть сохранен в глицерине или дегидратированном состоянии [43] на более долгий срок, что увеличивает количество донорского материала и, следовательно, доступность. Есть несколько опубликованных серий случаев использования бесклеточной донорской свиной роговицы с низкой частотой рецидивов и хорошим восстановлением зрительных функций [44]. Минусом ППК является то, что это технически более сложная процедура, чем СК.

Амниотическая мембрана (АМ) представляет собой самый внутренний слой плаценты, состоящий из одного слоя эпителия, толстой базальной мембраны и аваскулярного стромального матрикса. АМ обладает, в том числе, противовоспалительными и антимикробными свойствами, а также способствует заживлению ран. В отличие от ткани роговицы донорская ткань АМ легко хранится и не подвержена отторжению. При лечении микробного кератита трансплантат АМ обычно используется в качестве терапии второй линии для ускорения заживления роговицы в случаях стойкого дефекта эпителия. Имеются данные о преимуществах ранней трансплантации АМ с точки зрения более быстрого заживления роговицы и улучшения зрения при ГК [45].

Наложение конъюнктивальных лоскутов также часто используется при резистентном ГК, поскольку это относительно простая, недорогая процедура, не требующая использования донорской ткани, и является защитой от небольших перфораций. Считается, что заживлению при этом способствует размещение лоскута с сосудами над язвой [46].

С начала 2000-х годов определенное распространение в плане лечения инфекционных кератитов как за рубежом, так и в России получила методика кроссликинга роговичного коллагена. Ряд авторов отмечали положительную динамику, купирование воспаления, снижение процента перфораций роговицы относительно стандартной фармакотерапии [47–50]. Однако в недавних крупных проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях не были обнаружены преимущества использования кроссликинга в сочетании с терапией Натамицином или Амфотерицином Б и монотерапии этими препаратами [51].

Интерес представляет использование аргоновых лазеров для дополнительного лечения рефрактерного ГК, не отвечающего на местную и системную терапию. Предполагается, что аргоновый лазер усиливает проникновение противогрибковых препаратов, а также может оказывать фунгицидное действие в результате термического воздействия на инфицированную ткань [52]. В рандомизированных контролируемых исследованиях, изучающих вспомогательное воздействие аргонного лазера в сочетании с интрастромальным введением вориконазола и с трансплантацией АМ, было выявлено

значительно более быстрое заживление при использовании аргонового лазера, но с одинаковыми результатами по зрению [53, 54].

## ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ВОПРОСАХ ТЕРАПИИ КЕРАТОМИКОЗОВ

Основной проблемой в терапии кератомикозов является относительная неэффективность современных лекарственных препаратов и их недоступность во многих странах мира, включая Россию. Грибы, обладая факторами множественной лекарственной устойчивости, часто не отвечают на проводимое лечение. Невозможность полностью победить инфекционный процесс приводит к тому, что и хирургическое лечение ГК не дает результатов, вследствие этого теряется надежда на сохранение зрительных функций, а зачастую и глаза как органа.

Возможным решением может стать терапия воспалительных заболеваний с использованием квантовых точек. Квантовые точки представляют собой полупроводниковые нанокристаллы размером несколько нанометров (нм) с контролируемыми оптическими и электронными свойствами за счет изменения их размера, морфологии и покрытия. Диаметр ядра, количество оболочек (одна, две, три) на поверхности квантовой точки, характер пассивации (покрытие на границе раздела ядра и оболочки для устранения электронных ловушек, как правило, за счет материала с большей шириной энергии запрещенной зоны), функционализация (специфическое покрытие для связывания с биологически активными молекулами, белками, пептидами, нуклеиновыми кислотами — так называемое биоконъюгирование) позволяют использовать квантовые точки в различных областях науки и техники. Под действием света видимой области спектра КТ способны к участию

в реакциях окисления-восстановления и моделируемому образованию активных форм кислорода (АФК) путем изменения электронных взаимодействий с атомами окружения. За счет этих процессов возможно нарушение в работе всей электронно-транспортной цепи инфекционного агента с увеличением его чувствительности по отношению к активному веществу. Более того, сверхмалые размеры КТ позволяют им с легкостью проникать в структуры объекта [55–57]. В недавнем исследовании В.О. Пономарева и соавт. (2022) синтезированные КТ Ag(10 %):InP/ZnS MPA показали высокую антиинфекционную активность в отношении резистентной дрожжевой микробиоты *Candida spp.* в лабораторных условиях, вследствие этого авторы после ограниченных клинических испытаний в различных вариациях все-таки пришли к выводу, что необходимо рассматривать КТ Ag(10 %):InP/ZnS MPA как одну из альтернатив для лечения резистентных офтальмомикозов, в частности кератомикозов [58].

В 2023 году получен патент на изобретение RU 2790703 «Лекарственное средство для лечения резистентного ГК и способ его применения». Лекарственное средство на основе КТ Ag(10 %):InP/ZnS MPA в качестве монотерапии и в качестве биоконъюгатов с препаратами Амфотерицин Б 0,25 % и Вориконазол 1 % показало значительно более высокую эффективность в отношении ГК, вызванных у кроликов грибковой флорой (*Candida spp.* и *Fusarium spp.*) по сравнению с монотерапией стандартными противогрибковыми препаратами [59].

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Шиловских О.В. — научное редактирование текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;  
Пономарев В.О. — научное редактирование текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;  
Тимофеев В.Л. — написание, научное редактирование текста.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dalmon C, Porco TC, Lietman TM, Prajna NV, Prajna L, Das MR, Kumar JA, Mascarenhas J, Margolis TP, Whitcher JP, Jeng BH, Keenan JD, Chan ME, McLeod SD, Acharya NR. The clinical differentiation of bacterial and fungal keratitis: a photographic survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Apr 2;53(4):1787–1791. doi: 10.1167/iov.11-8478.
- Thomas PA, Kiamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Mar;19(3):210–220. doi: 10.1111/1469-0691.12126.
- Sharma S, Kunimoto DY, Gopinathan U, Athmanathan S, Garg P, Rao GN. Evaluation of corneal scraping smear examination methods in the diagnosis of bacterial and fungal keratitis: a survey of eight years of laboratory experience. *Cornea.* 2002 Oct;21(7):643–647. doi: 10.1097/00003226-200210000-00002.
- Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Meenakshi R, Mittal S, Shivakumar C, Srinivasan M. Microbiological diagnosis of infective keratitis: comparative evaluation of direct microscopy and culture results. *Br J Ophthalmol.* 2006 Oct;90(10):1271–1276. doi: 10.1136/bjo.2006.096230.
- Alfonso EC. Genotypic identification of *Fusarium* species from ocular sources: comparison to morphologic classification and antifungal sensitivity testing (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008;106:227–239.
- Thomas PA. Current perspectives on ophthalmic mycoses. *Clin Microbiol Rev.* 2003 Oct;16(4):730–797. doi: 10.1128/CMR.16.4.730-797.2003.
- Ferrer C, Alió JL. Evaluation of molecular diagnosis in fungal keratitis. Ten years of experience. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2011 Feb 23;1(1):15–22. doi: 10.1007/s12348-011-0019-9.
- Vengayil S, Panda A, Satpathy G, Nayak N, Ghose S, Patanaik D, Khokhar S. Polymerase chain reaction-guided diagnosis of mycotic keratitis: a prospective evaluation of its efficacy and limitations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Jan;50(1):152–156. doi: 10.1167/iov.07-1283.
- Kim E, Chidambaram JD, Srinivasan M, Lalitha P, Wee D, Lietman TM, Whitcher JP, Van Gelder RN. Prospective comparison of microbial culture and polymerase chain reaction in the diagnosis of corneal ulcer. *Am J Ophthalmol.* 2008 Nov;146(5):714–723, 723.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2008.06.009.
- Hoffman JJ, Dart JKG, De SK, Carnt N, Cleary G, Hau S. Comparison of culture, confocal microscopy and PCR in routine hospital use for microbial keratitis diagnosis. *Eye (Lond).* 2022 Nov;36(11):2172–2178. doi: 10.1038/s41433-021-01812-7.
- Chidambaram JD, Prajna NV, Larke N, Macleod D, Srikanth P, Lanjewar S, Shah M, Lalitha P, Elakkiya S, Burton MJ. In vivo confocal microscopy appearance of *Fusarium* and *Aspergillus* species in fungal keratitis. *Br J Ophthalmol.* 2017 Aug;101(8):1119–1123. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309656.
- Brasnu E, Bourcier T, Dupas B, Degorge S, Rodallec T, Laroche L, Borderie V, Baudouin C. In vivo confocal microscopy in fungal keratitis. *Br J Ophthalmol.* 2007 May;91(5):588–591. doi: 10.1136/bjo.2006.107243.
- Скрябина Е.В., Астахов Ю.С., Коненкова Я.С., Касымов Ф.О., Зумбулдизе Н.Г., Варганова Т.С., Петухов В.П., Пиргунова А.А., Масян Я., Клишко Н.Н., Богомолова Т.С., Десятки Е.А. Диагностика и лечение грибкового кератита. Часть I. Офтальмологические ведомости. 2018;11(3):63–73. doi: 10.17816/OV11363-73.
- Скрябина Е.В., Астахов Ю.С., Коненкова Я.С., Касымов Ф.О., Зумбулдизе Н.Г., Варганова Т.С., Петухов В.П., Пиргунова А.А., Масян Я., Клишко Н.Н., Богомолова Т.С., Десятки Е.А. Диагностика и лечение грибкового кератита. Часть II. Офтальмологические ведомости. 2018;11(3):63–73 (In Russ.). doi: 10.17816/OV11363-73.
- Hixson A, Blanc S, Sowka J. Monitoring keratitis resolution with optical coherence tomography. *Optom Vis Sci.* 2014 Apr;91(4 Suppl 1):S40–45. doi: 10.1097/OPX.0000000000000189.
- Soliman W, Fathalla AM, El-Sebaity DM, Al-Hussaini AK. Spectral domain anterior segment optical coherence tomography in microbial keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Feb;251(2):549–553. doi: 10.1007/s00417-012-2086-5.

16. Takezawa Y, Suzuki T, Shiraishi A. Observation of Retrocorneal Plaques in Patients With Infectious Keratitis Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Cornea*. 2017 Oct;36(10):1237–1242. doi: 10.1097/ICO.0000000000001286.
17. Kaji Y, Hiraoka T, Oshika T. Increased level of (1,3)-beta-D-glucan in tear fluid of mycotic keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Jul;247(7):989–992. doi: 10.1007/s00417-008-1032-z.
18. Iwanaga S. Biochemical principle of Limulus test for detecting bacterial endotoxins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2007 May;83(4):110–119. doi: 10.12183/pjab.83.110.
19. Atalay A, Koc AN, Suel A, Sav H, Demir G, Elmali F, Cakir N, Seyedmousavi S. Conventional Morphology Versus PCR Sequencing, rep-PCR, and MALDI-TOF-MS for Identification of Clinical Aspergillus Isolates Collected Over a 2-Year Period in a University Hospital at Kayseri, Turkey. *J Clin Lab Anal*. 2016 Sep;30(5):745–750. doi: 10.1002/jcla.21932.
20. Шиловских О.В., Пономарев В.О., Казаикин В.Н., Куликов А.Н., Демченко Н.С., Ткаченко К.А., Бейкин Я.Б., Розанова С.М., Кырф М.В. Современные технологии микробиологических исследований в офтальмологии. Офтальмохирургия. 2023;1:97–102. doi: 10.25276/0235-4160-2023-1-97-102. Shilovskikh OV, Ponomarev VO, Kazaikin VN, Kulikov AN, Demchenko NS, Tkachenko KA, Beikin YaB, Rozanova SM, Kyrf MV. Modern technologies of microbiological research in ophthalmology. Part 1. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2023;1:97–102 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2023-1-97-102.
21. Ghosh AK, Thammasudjarit R, Jongkhajornpong P, Attia J, Thakkestian A. Deep Learning for Discrimination Between Fungal Keratitis and Bacterial Keratitis: Deep-Keratitis. *Cornea*. 2022 May 1;41(5):616–622. doi: 10.1097/ICO.0000000000002830.
22. Самойлов А.Н., Давлетшина Н.И. Анализ этиологии и антимикробной чувствительности возбудителей грибковых кератитов в серии клинических случаев. Офтальмохирургия. 2020;1:71–76. Samoylov AN., Davletshina NI. Analysis of etiology and antimicrobial sensitivity of fungal keratitis pathogens in a series of clinical cases. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2020;1:71–76 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2020-1-71-76.
23. Srinivasan M, Upadhyay MP, Priyadarsini B, Mahalakshmi R, Whitcher JP. Corneal ulceration in south-east Asia III: prevention of fungal keratitis at the village level in south India using topical antibiotics. *Br J Ophthalmol*. 2006 Dec;90(12):1472–1475. doi: 10.1136/bjo.2006.103028.
24. Обрубов А.С., Бельская К.И. Фармакотерапия грибковых кератитов (обзор литературы) Офтальмохирургия. 2018;1:98–102. doi: 10.25276/0235-4160-2018-1-98-102. Obrubov AS, Belskaia KI. Pharmacotherapy of Fungal Keratitis. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2018;1:98–102 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2018-1-98-102.
25. Ong HS, Fung SSM, Macleod D, Dart JKG, Tuft SJ, Burton MJ. Altered Patterns of Fungal Keratitis at a London Ophthalmic Referral Hospital: An Eight-Year Retrospective Observational Study. *Am J Ophthalmol*. 2016 Aug;168:227–236. doi: 10.1016/j.ajo.2016.05.021.
26. Arora R, Gupta D, Goyal J, Kaur R. Voriconazole versus natamycin as primary treatment in fungal corneal ulcers. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Jul;39(5):434–440. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02473.x.
27. Kaur IP, Rana C, Singh H. Development of effective ocular preparations of anti-fungal agents. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008 Oct;24(5):481–493. doi: 10.1089/jop.2008.0031.
28. Давлетшина Н.И., Самойлов А.Н. Эпидемиология и методы лечения грибковых кератитов. Вестник офтальмологии. 2020;136(4):138–145. doi: 10.17116/oftalma2020136041138. Davletshina NI, Samoylov AN. Epidemiology and treatment of fungal keratitis. *Annals of Ophthalmology* 2020;136(4):138–145 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2020136041138.
29. Saluja G, Sharma N, Agarwal R, Sharma HP, Singhal D, Kumar Maharana P, Sinha R, Agarwal T, Velpandian T, Titiyal JS, Satpathy G. Comparison of Safety and Efficacy of Intrastromal Injections of Voriconazole, Amphotericin B and Natamycin in Cases of Recalcitrant Fungal Keratitis: A Randomized Controlled Trial. *Clin Ophthalmol*. 2021 Jun 14;15:2437–2446. doi: 10.2147/OPTH.S301878.
30. O'Day DM. Selection of appropriate antifungal therapy. *Cornea*. 1987;6(4):238–245. doi: 10.1097/00003226-198706040-00002.
31. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*. 2013 Jun;73(9):919–934. doi: 10.1007/s40265-013-0069-4.
32. Muller GG, Kara-Jose N, Castro RS. Antifungals in eye infections: drugs and routes of administration. *Rev Bras Oftalmol*. 2013;72(2):132–141. doi: 10.1590/S0034-72802013000200014.
33. Manzouri B, Vafidis GC, Wyse RK. Pharmacotherapy of fungal eye infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 Nov;2(11):1849–1857. doi: 10.1517/14656566.2.11.1849.
34. Bhadange Y, Shah B, Takkar B, Sinha R. Review of Doses of Important Drugs in Ophthalmology. *The Official Scientific Journal of Delhi Ophthalmological Society*. 2011;21:23–27.
35. Ross M, Palomino AMF, Deschênes J. Fungal Keratitis Treatment & Management. 19.07.2019. Update 06.04.2023. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1194167-treatment>
36. Parchand S, Gupta A, Ram J, Gupta N, Chakrabarty A. Voriconazole for fungal corneal ulcers. *Ophthalmology*. 2012 May;119(5):1083. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.11.034.
37. Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, Rajaraman R, Prajna L, Srinivasan M, Raghavan A, Oldenburg CE, Ray KJ, Zegans ME, McLeod SD, Porco TC, Acharya NR, Lietman TM; Mycotic Ulcer Treatment Trial Group. The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Apr;131(4):422–429. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.1497.
38. Hoffman JJ, Yadav R, Sanyam SD, Chaudhary P, Roshan A, Singh SK, Singh SK, Mishra SK, Arunga S, Hu VH, Macleod D, Leck A, Burton MJ. Topical Chlorhexidine 0.2 % versus Topical Natamycin 5 % for the Treatment of Fungal Keratitis in Nepal: A Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Ophthalmology*. 2022 May;129(5):530–541. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.12.004.
39. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, Patel S, Srinivasan M, Das M, Ray KJ, O'Brien KM, Oldenburg CE, McLeod SD, Zegans ME, Porco TC, Acharya NR, Lietman TM, Rose-Nussbaumer J; Mycotic Ulcer Treatment Trial II Group. Effect of Oral Voriconazole on Fungal Keratitis in the Mycotic Ulcer Treatment Trial II (MUTT II): A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Dec 1;134(12):1365–1372. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.4096.
40. Mundra J, Dhakal R, Mohamed A, Jha G, Joseph J, Chaurasia S, Murthy S. Outcomes of therapeutic penetrating keratoplasty in 198 eyes with fungal keratitis. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Oct;67(10):1599–1605. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1952\_18.
41. Hoffman JJ, Arunga S, Mohamed Ahmed AHA, Hu VH, Burton MJ. Management of Filamentous Fungal Keratitis: A Pragmatic Approach. *J Fungi (Basel)*. 2022 Oct 11;8(10):1067. doi: 10.3390/jof8101067.
42. Chen X, Li X, Zhang X, Guo X, Qi X, Li S, Shi W, Gao H. Comparison of complications and visual outcomes between big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for fungal keratitis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Aug;49(6):550–559. doi: 10.1111/ceo.13951.
43. Anwar M, Teichmann KD. Deep lamellar keratoplasty: surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane. *Cornea*. 2002 May;21(4):374–383. doi: 10.1097/00003226-200205000-00009.
44. Zheng Q, Zhang Y, Ren Y, Zhao Z, Hua S, Li J, Wang H, Ye C, Kim AD, Wang L, Chen W. Deep anterior lamellar keratoplasty with cross-linked acellular porcine corneal stroma to manage fungal keratitis. *Xenotransplantation*. 2021 Mar;28(2):e12655. doi: 10.1111/xen.12655.
45. Ting DSJ, Henein C, Said DG, Dua HS. Amniotic membrane transplantation for infectious keratitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Jun 21;11(1):13007. doi: 10.1038/s41598-021-92366-x.
46. Sharma A, Mohan K, Sharma R, Nirankari VS. Repositioning of pedicle conjunctival flap performed for refractory corneal ulcer. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014 Jan-Mar;21(1):89–91. doi: 10.4103/0974-9233.124118.
47. Guliás-Cañizo R, Benatti A, De Wit-Carter G, Hernández-Quintela E, Sánchez-Huerta V. Photoactivated Chromophore for Keratitis-Corneal Collagen Cross-Linking (PACK-CXL) Improves Outcomes of Treatment-Resistant Infectious Keratitis. *Clin Ophthalmol*. 2020 Dec 21;14:4451–4457. doi: 10.2147/OPTH.S284306.
48. Panda A, Krishna SN, Kumar S. Photo-activated riboflavin therapy of refractory corneal ulcers. *Cornea*. 2012 Oct;31(10):1210–1213. doi: 10.1097/ICO.0b013e31823f8f48.
49. Ченцова Е.В., Вериге Е.Н., Хазамова А.И. Дифференцированный подход к комплексному лечению язв роговицы. Офтальмология. 2018;15(3):256–263. Chentsova EV, Verigo EN, Hazamova AI. A Differentiated Approach to the Complex Treatment of Cornea Ulcers. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(3):256–263 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2018-3-256-263.
50. Каспарова Е.А., Федоров А.А., Бяо Ян. Клинические результаты модифицированного кроссликинга в лечении гнойных кератитов и язв роговицы. Вестник офтальмологии. 2020;136(3):64–73. doi: 10.17116/oftalma202013603164. Kasparova EA, Fedorov AA, Biao Yang. Clinical results of modified crosslinking in the treatment of purulent keratitis and corneal ulcers. *Annals of Ophthalmology* 2020;136(3):64–73 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202013603164.
51. Prajna NV, Radhakrishnan N, Lalitha P, Austin A, Ray KJ, Keenan JD, Porco TC, Lietman TM, Rose-Nussbaumer J. Cross-Linking-Assisted Infection Reduction: A Randomized Clinical Trial Evaluating the Effect of Adjuvant Cross-Linking on Outcomes in Fungal Keratitis. *Ophthalmology*. 2020 Feb;127(2):159–166. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.08.029.
52. Pellegrino F, Carrasco MA. Argon laser phototherapy in the treatment of refractory fungal keratitis. *Cornea*. 2013 Jan;32(1):95–97. doi: 10.1097/ICO.0b013e318256140e.
53. Khater MM, El-Shorbagy MS, Selima AA. Argon laser photocoagulation versus intrastromal voriconazole injection in treatment of mycotic keratitis. *Int J Ophthalmol*. 2016 Feb 18;9(2):225–229. doi: 10.18240/ijo.2016.02.07.
54. Khater MM. Amniotic Membrane Graft with Argon Laser Photocoagulation Versus Amniotic Membrane Graft with Tissue Debridement for Treatment of Mycotic Keratitis. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(3):348–352. doi: 10.3109/08820538.2015.1090613.
55. Пономарев В.О., Казаикин В.Н., Лизунов А.В., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Дежуров С.В. Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование (1-й этап). Офтальмология. 2021;18(3):476–487. Ponomarev VO, Kazaikin VN, Lizunov AV, Vokhmintsev AS, Vainshtein IA, Dezhurov SV. Evaluation of the Ophthalmotoxic Effect of Quantum Dots and Bioconjugates Based on Them in Terms of the Prospects for the Treatment of Resistant Endophthalmitis. *Experimental Research (Stage 1). Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3):476–487 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2021-3-476-487.
56. Пономарев В.О., Казаикин В.Н., Лизунов А.В., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Дежуров С.В., Марышева В.В. Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 660 и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов.



- Экспериментальное исследование. Часть 2 (1-й этап). Офтальмология. 2021;18(4):876–884.
- Ponomarev VO, Kazaykin VN, Lizunov AV, Vokhmintsev AS, Vainshtein IA, Dezhurov SV. Evaluation of the Ophthalmotoxic Effect of Quantum Dots InP/ZnSe/ZnS 660 and Bioconjugates Based on Them in Terms of the Prospects for the Treatment of Resistant Endophthalmitis. Experimental Research. Part 2 (Stage 1). Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):876–884 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2021-4-876-884.
57. 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 VO, Kazaykin VN, Lizunov AV, Rozanova SM, Kirf MV, Tkachenko KA. Laboratory Analysis of the Anti-Infectious Activity of Quantum Dots and Bioconjugates Based on Them against a Potential Eye Pseudomonas Aeruginosa Infection. Experimental Research (Part 4). Ophthalmology in Russia. 2022;19(2):429–433 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2022-2-429-433.
58. Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Дежуров С.В., Розанова С.М., Кырф М.В., Тимофеев В.Л. Перспективы применения наночастиц Ag(10 %):InP/ZnS MPA в лечении дрожжевых кератомикозов. Офтальмохирургия. 2022;4:66–73.
- Ponomarev VO, Kazaykin VN, Dezhurov SV, Rozanova SM, Kyrf MV, Timofeev VL. Perspectives of Ag(10 %):InP/ZnS MPA nanoparticles application in the treatment of yeast keratomycosis. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2022;3:66–73 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-66-73.
59. Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Тимофеев В.Л., Ткаченко К.А. Екатеринбургский центр МНТК Микрохирургия глаза. Лекарственное средство для лечения резистентного грибкового кератита и способ его применения. Патент RU 2790703, 28.02.2023.
- Ponomarev VO, Kazaykin VN, Timofeev VL, Tkachenko KA. Ekaterinburg Center IRTC Eye microsurgery. A drug for the treatment of resistant fungal keratitis and a method for its use. Patent RU 2790703, 28.02.2023 (In Russ.).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза”»  
 Шиловских Олег Владимирович  
 кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, главный внештатный офтальмолог Свердловской области, генеральный директор  
 ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-4931-8266>

АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза”»  
 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”»  
 Тимофеев Владимир Леонидович  
 врач-офтальмохирург  
 ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-7372-3870>

## ABOUT THE AUTHORS

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center  
 Shilovskikh Oleg V.  
 PhD, ophthalmic surgeon, chief freelance ophthalmologist of the Sverdlovsk region, general director  
 Akademika Bardina str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-4931-8266>

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

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center  
 Timofeev Vladimir L.  
 ophthalmic surgeon  
 Akademika Bardina str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-7372-3870>