

## Модифицированный кросслинкинг в лечении гнойной язвы роговицы. Клинический случай



Евг.А. Каспарова



Ян Бяо



О.И. Собкова

ФГБНУ научно-исследовательский институт глазных болезней  
ул. Россолимо 11а, Москва, 119435, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):274–277

**Цель:** описать клинический случай развитой гнойной язвы роговицы, успешно излеченной при помощи модифицированного кросслинкинга. Развитая гнойная язва роговицы, захватывающая весь нижне-наружный квадрант роговицы от центра до лимба с лизисом стромы в зоне кератотомических насечек постепенно прогрессировала, несмотря на активную консервативную терапию в течение месяца. После проведения 2 сеансов модифицированного фотоактивированного кросслинкинга, выполненного одновременно с экспресс-инстилляциями глазных капель антибиотика, гнойный процесс и лизис роговицы были успешно купированы, что позволило провести сквозную кератопластику на не воспаленном глазу, используя трансплантат гораздо меньшего диаметра. **Выводы:** применение модифицированного кросслинкинга продемонстрировало отличный терапевтический эффект в виде быстрой резорбции активной гнойной инфильтрации и купирования гнойного расплавления роговицы. Это позволило избежать проведения urgentной кератопластики и провести операцию в плановом порядке. Модифицированный кросслинкинг может стать перспективным парахирургическим методом лечения гнойных инфильтратов и язв роговицы в случае отсутствия эффекта от медикаментозной терапии, а также применяться для подготовки к операции кератопластики с целью снижения выраженности воспаления и сокращения риска рецидива инфекционного процесса в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** кросслинкинг, модифицированный кросслинкинг, форсированные инстиллясии антибиотика, гнойный кератит, гнойная язва роговицы, кератотомические насечки, сквозная кератопластика

**Для цитирования:** Каспарова Евг.А., Ян Бяо, Собкова О.И. Модифицированный кросслинкинг в лечении гнойной язвы роговицы. Клинический случай. *Офтальмология*. 2017;14(3):274–277. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-274-277

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

**Конфликт интересов отсутствует**

## Modified Cross-linking in the Treatment of Advanced Purulent Corneal Ulcer. Clinical Case

Evg.A. Kasparova, Ian Byao, O.I. Sobkova

Research Institute of Eye Diseases

11 A/B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

### ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):274–277

**Purpose:** To describe the clinical case of advanced purulent corneal ulcer successfully treated with modified cross-linking (M-CXL). **Key points:** A developed purulent corneal ulcer augmenting from the center to the limb with stromal lysis in the zone of keratotomy incisions gradually progressed despite active conservative treatment during 1 month. After 2 sessions of modified PACH-CXL performed with simultaneous frequent instillations of preservative-free moxifloxacin eye drops, the purulent process and corneal lysis was successfully stopped. It allowed to perform optical penetrating keratoplasty in the non-inflamed eye and use smaller graft diameter. **Conclusion:** M-CXL demonstrated an excellent therapeutic effect — rapid resorption of active purulent infiltration and suppression of purulent corneal melting. This allowed to avoid emergency keratoplasty and to conduct it as a planned operation. M-CXL can become a promising method of treating purulent corneal ulcers in the absence of the effect of drug therapy, and also be used as a preparation for keratoplasty surgery to reduce the severity of inflammation and the risk of infection recurrence in the postoperative period.

Евг.А. Каспарова, Ян Бяо, О.И. Собкова

Контактная информация: Каспарова Евгения Аркадьевна kasparova\_jane@mail.ru

Модифицированный кросслинкинг в лечении гнойной язвы роговицы. Клинический случай

**Keywords:** PACH-crosslinking, modified crosslinking; frequent antibiotic eye drops instillations; purulent keratitis, purulent corneal ulcer, keratotomy incisions, penetrating keratoplasty

**For citation:** Hasparova Evg.A., Ian Byao, Sobkova O.I. Modified Cross-linking in the Treatment of Advanced Purulent Corneal Ulcer. Clinical Case. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):274-277. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-274-277

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

**There is no conflict of interests**

Кросслинкинг (КРЛ) роговичного коллагена основан на возбуждении фотосенсибилизатора (рибофлавина) под воздействием ультрафиолетовых лучей спектра А (УФА), образовании активных форм кислорода и сшивании волокон коллагена [1].

Воздействие КРЛ на ткань роговицы проявляется в повышении биомеханической прочности и устойчивости роговичного коллагена к ферментам, ответственным за его разрушение, что обеспечивает лечебный эффект КРЛ при инфекционных кератитах, часто протекающих с расплавлением стромы роговицы [2–4].

Помимо этого, КРЛ воздействует непосредственно на бактериальные ферменты, замедляя их действие и частично дезактивируя [2]. Однако наиболее важным воздействием КРЛ является антимикробный эффект, который возникает при взаимодействии УФА с рибофлавином [5,6].

В 2014 г. F. Hafezi и соавт. оптимизировали методику КРЛ, используя так называемый фотоактивированный рибофлавин и акселерированный кросслинкинг для лечения инфекционных кератитов [7]. Этот метод был назван PACH-CXL (PhotoActivated Chromophore for infectious Keratitis). В отличие от классического Дрезденского протокола при лечении кератоконуса, при PACH-CXL, после дезэпителизации роговицы и 30-минутного насыщения ее рибофлавином, его продолжают инстиллявать в течение последующих 30 минут облучения. Фотоактивированный рибофлавин выступает в качестве дезинфицирующего средства, снижая микробную нагрузку на поверхности и в передних слоях роговицы. В настоящее время протокол PACH-CXL считается наиболее эффективным в лечении как бактериальных, так и грибковых и акантамемных кератитов [8–10].

В связи с постепенным затуханием УФА излучения, наибольший эффект КРЛ достигается в поверхностных и средних слоях роговицы на глубине до 300 мкм [11,12]. Это ограничивает эффективность КРЛ при лечении глубоко расположенных гнойных инфильтратов роговицы.

В литературе имеются данные о том, что после КРЛ снижается проницаемость роговицы для местных лекарственных препаратов, причем снижение проницаемости наступает сразу после процедуры и сохраняется до года [13–15].

Известно, что проведение форсированных инстилляций глазных капель на дезэпителизованную поверхность роговицы над зоной гнойной инфильтрации позволяет добиться эффективной терапевтической кон-

центрации лекарственного вещества в очаге инфекции и быстрее купировать кератит по сравнению со стандартным режимом закапывания [16–19].

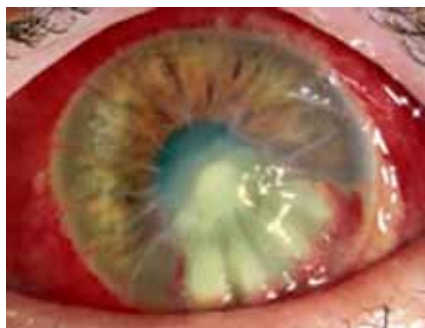
Учитывая ограниченное проникновение УФА-излучения в глубоко расположенные гнойные инфильтраты, а также возможное снижение лечебного эффекта от глазных капель после КРЛ и более высокую эффективность форсированных инстилляций глазных капель в лечении гнойной язвы роговицы, мы сочли целесообразным использовать синергидное действие PACH-CXL с противoinфекционной терапией (форсированные инстилляций глазных капель) непосредственно во время проведения процедуры.

Модифицированный КРЛ (М-КРЛ) включает дезэпителизацию роговицы над зоной гнойного инфильтрата с захватом 3 мм зоны прозрачной роговицы вокруг него, попеременные инстилляций 0.1% раствора рибофлавина и не содержащего консерванта раствора глазных капель (антибиотика широкого спектра действия или противогрибкового средства, либо антисептика, в зависимости от вида патогена, вызвавшего кератит) и проведение КРЛ. Длительность инстилляций раствора рибофлавина составляет 60 минут; лекарственных веществ — от 30 минут до 1 часа в зависимости от степени выраженности гнойного воспаления. Частота закапываний рибофлавина — каждые 2 минуты, лекарственных глазных капель без консервантов — каждые 3–5 минут (решение о выдаче патента по заявке на выдачу патента на изобретение RU «Способ лечения гнойной язвы роговицы» 2016145325 с приоритетом от 18.11.16).

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациенту Ш. 1968 г.р. в юности была выполнена кератотомия на ОУ по поводу миопии средней степени. В феврале 2014 года после травмы, на левом глазу развился гнойный кератит. Пациент был госпитализирован в офтальмологический стационар, где ему проводили активную антибактериальную, противовоспалительную и десенсибилизирующую терапию в виде капель, мазей, субконъюнктивальных и внутримышечных инъекций. Несмотря на консервативное лечение в течение 1 мес., тенденции к выздоровлению не наблюдалось, гнойное расплавление роговицы постепенно прогрессировало. В марте 2014 года пациент обратился в ФГБНУ НИИГБ с жалобами на боль, покраснение и резкое снижение зрения в левом глазу. Острота зрения составляла 0.01 на левом глазу и 1.0 — на правом.

На момент осмотра на OS визуализировался обширный гнойный инфильтрат роговицы, занимающий весь ниже-наружный сектор, с активной гнойной инфильтрацией всех слоев роговицы. По ходу кератотомических насечек мы отмечали глубокие (на  $\frac{1}{2}$  толщины стромы) линейные изъязвления — следствие лизиса стромы. (Рис. 1). Результаты посева с поверхности язвы роговицы выявили рост *Staphylococcus epidermidis*. Местная и общая противомикробная терапия была продолжена.



**Рис. 1.** Развитая гнойная язва роговицы на глазу с кератотомическими насечками. Гнойная инфильтрация всех слоёв роговицы с распространением на периферию и захватом лимба. В зоне кератотомических насечек — гнойное расплавление стромы. Острота зрения OS — 0,01

**Fig. 1.** Advanced purulent corneal ulcer on the eye with keratotomy incisions. Purulent infiltration of all layers of the cornea with spreading to the corneal periphery and limbus. Purulent melting of the stroma in the zone of keratotomy incisions. Visual acuity OS — 0.01

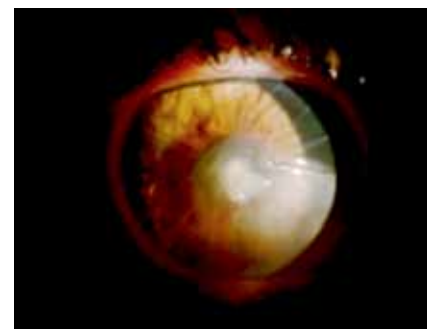
В качестве попытки купировать гнойный кератит перед операцией лечебной кератопластики больному был проведен М-КРЛ (модифицированный кросслиндинг) в сочетании с форсированными инстилляциями не содержащих консервантов глазных капель антибиотика моксифлоксацина (Вигамокс). Уже на следующий день пациент сообщил о прекращении болей в OS. В течение 9 последующих дней после М-КРЛ мы отметили отчетливую положительную динамику — зона гнойной инфильтрации сократилась по площади вдвое, лизис стромы в зоне кератотомических насечек был купирован (Рис.2).



**Рис. 2.** Роговица пациента через 9 дней после первого сеанса М-КРЛ. Значительное сокращение площади гнойного инфильтрата, лизис стромы в области насечек купирован, остаточная гнойная инфильтрация в центре 3х4 мм

**Fig. 2.** One week after the first M-CXL. A significant reduction of the purulent infiltration zone, stromal lysis in the zone of keratotomy incisions is stopped, residual purulent infiltration in the corneal center 3x4 mm

Однако в центральной зоне роговицы сохранялся участок гнойной инфильтрации средних и глубоких слоев роговицы размером 3,5×4 мм. Пациенту было рекомендовано проведение лечебно-оптической сквозной кератопластики (СКП) на OD. Пациент отказался от проведения СКП в связи с жизненными обстоятельствами. Противомикробная терапия была продолжена, выраженного эффекта не наблюдалось — остаточная гнойная инфильтрация упорно сохранялась без тенденции к резорбции на протяжении 3 недель. Решено было провести повторный сеанс М-КРЛ. В течение последующих 10 дней после повторного сеанса М-КРЛ гнойный инфильтрат в центре роговицы почти полностью резорбировался. На месте бывшего гнойного инфильтрата в ниже-наружном секторе, включая зону лимба, сформировалось интенсивное помутнение с истончением роговичной ткани на периферии и утолщением в центре. В центральной зоне сохранялась точечная остаточная гнойная инфильтрация в средних слоях стромы размером 1×1 мм (Рис. 3). При повторных посевах с конъюнктивы и роговицы роста микрофлоры не было отмечено.



**Рис. 3.** После второго сеанса М-КРЛ: почти полная резорбция гнойного инфильтрата. Интенсивное помутнение с истончением роговичной ткани на периферии и утолщением ее в центре. Зона роговицы, облученная УФА, имеет вид плотного диффузного помутнения (рубца), следов кератотомических насечек нет. В центральной зоне сохраняется точечная остаточная гнойная инфильтрация в средних слоях стромы размером 1х1 мм

**Fig. 3.** After the second M-CXL session: it is almost complete resorption of corneal purulent infiltration, intensive opacification with thinning at the periphery and thickening in the central part of the cornea. The corneal zone, which was irradiated with UFA presented by dense diffuse opacification (scarring), no traces of keratotomy incisions can be detected. A residual purulent infiltration (1x1 mm) is in the middle stromal layers in the center of the cornea

Сокращение зоны гнойной инфильтрации примерно на 85% дало нам возможность провести сквозную пересадку роговицы на «спокойном» глазу, резко снизив риск рецидива гнойного кератита. Немаловажно, что мы смогли использовать помутневшую зону лимба и парацентральной зоны роговицы (которую при первоначальном варианте нужно было полностью удалить как гнойно-инфильтрированную, что привело бы к сложностям в фиксации роговичного трансплантата непосредственно к склере) в качестве ободка для подшивания трансплантата, и как следствие — использовать трансплантат гораздо меньшего размера (Рис. 4).

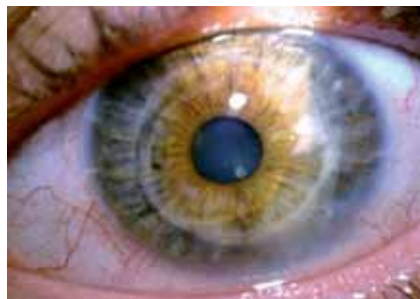
После операции лечебно-оптической СКП рецидива гнойного кератита не было, сквозной трансплантат в течение 3-х лет наблюдения сохраняет прозрачность, острота зрения составляет 0,1 с Ø и sph -2,0 = 0,4; со склеральной контактной линзой — 0,9 (Рис.5)





**Рис 4.** Вид глаза через 10 месяцев после СКП

**Figure 4.** 10 months after PKP



**Рис. 5.** Через 3 года после СКП. Прозрачное приживление трансплантата. Острота зрения OS=0,1 с Ø и sph -2,0 = 0,4; со склеральной контактной линзой — 0,9

**Fig. 5.** 3 years after PKP, a transparent transplant engraftment. Visual acuity OS = 0.1 with Ø and sph -2.0 = 0.4; with scleral lens — 0.9

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модифицированный КРЛ, представляющий собой одномоментное проведение РАСК-СХЛ и экспресс-инстилляций раствора антибиотика, позволяющий одновременно повысить концентрацию лекарственного вещества в гнойно-инфильтрированной роговице, продемонстрировал отличный терапевтический эффект в виде быстрой резорбции активного гнойного инфильтрата и купирования расплавления роговицы. Это дало возможность избежать проведения ургентной кератопла-

стики и провести операцию на фоне менее выраженного воспалительного процесса с использованием трансплантата гораздо меньшего размера и фиксировать его к ободку собственной роговицы, что было бы невыполнимо при первоначально имеющейся гнойной инфильтрации лимба.

М-КРЛ может стать перспективным парахирургическим методом лечения гнойных язв роговицы при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии, а также

применяться при подготовке к операции кератопластики с целью купирования гнойного расплавления стромы, снижения выраженности воспаления и, следовательно, сокращения рисков развития рецидива инфекции и реакции отторжения трансплантата в послеоперационном периоде.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн — Каспарова Евг. А.,  
сбор материала — Каспарова Евг. А., Собкова О. И., Янь Бяо  
написание — Каспарова Евг. А., Собкова О. И., Янь Бяо

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:620–627.
- Hafezi F., Randelman B.J. Corneal collagen cross-linking. Thorofare, NJ: SLACK Incorporated; 2013.
- Spoerl E., Wollensak G., Dittler D.D., Seiler T. Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea. *Ophthalmologica.* 2004;218(2):136–40. doi: 10.1159/000076150
- Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res.* 2004;29(1):35–40. doi: 10.1080/02713680490513182
- Каспарова Евг. А. Современные хирургические методы лечения гнойных язв роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2016;5:125–135. [Kasparova Evg. A. Modern treatment of the purulent corneal ulcers. *Annals of Ophthalmology=Vestnik Oftalmologii.* 2016;5:125–135. doi:10.17116/oftalma20161325125-135 (in Russ.).]
- Sugita A., Okada Y., Uchara K. Photosensitized inactivation of ribonucleic acids in the presence of riboflavin. *Biochim Biophys Acta.* 1965;103:360–363.
- Said D., Elalfy M., Gatzoufas Z. Collagen Cross-Linking with Photoactivated Riboflavin (PACK-CXL) for the Treatment of Advanced Infectious Keratitis with Corneal Melting. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1377–82. doi: 10.1016/j.optha.2014.01.011
- Iseli H.P., Thiel M.A., Hafezi F. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea.* 2008;27(5):590–4. doi: 10.1097/ICO.0b013e318169d698
- Li Z., Jhanji V., Tao X., et al. Riboflavin/ultraviolet light-mediated crosslinking for fungal keratitis. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(5):669–71. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302518.
- Бикбова Г.М., Зайнуллина Н.Б., Усубов Э.Л. Случай акантамбного кератита. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2012;6: 93–95. [Bikbova G.M., Zaynullina N.B., Usupov E.L. The case of acanthamoebic keratitis. *Medical Bulletin of Bashkortostan=Meditinskij vestnik Bashkortostana.* 2012;6:93–95 (in Russ.).]
- Seiler T., and Hafezi F. Corneal Cross-Linking-Induced Stromal Demarcation Line. *Cornea.* 2006;9:1057–1059.
- Spoerl E., Mrochen M., Sliney D. Safety of UVA–Riboflavin Cross-Linking of the Cornea. *Cornea.* 2007;4:385–9.
- Tschopp M., Stary J., Frueh B.E., Thormann W., Bocklaer V., Tappeiner C. Impact of Corneal Cross-linking on Drug Penetration in an Ex Vivo Porcine Eye Model. *Cornea.* 2012;31(3):222–6. doi: 10.1097/ICO.0b013e31823E29D5.
- Stewart M., Lee O.T., Wong F.F. Cross-Linking with Ultraviolet-A and Riboflavin Reduces Corneal Permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):9275–9278. doi:10.1167/iops.11-8155.
- Stewart J., Lamy R., Chan E. Long term evaluation of corneal permeability following cross-linking in a live animal model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:1623.
- Kupferman A., Leibowitz H.M. Topical antibiotic therapy of Pseudomonas aeruginosa keratitis. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(9):1699–1702.
- Davis S.D., Sarff L.D., Hyndiuk R.A. Topical tobramycin therapy of experimental Pseudomonas keratitis: an evaluation of some factors that potentially enhance efficacy. *Arch Ophthalmol.* 1978;96(1):123–5.
- Gokhale N.S. Medical management approach to infectious keratitis. *Indian J Ophthalmol.* 2008;56(3):215–220. doi:10.4103/0301-4738.40360.
- Каспарова Евг.А. Гнойные язвы роговицы: клиника, диагностика, консервативное лечение. *Вестник Офтальмологии.* 2015;6:106–119. [Kasparova Evg.A. Purulent corneal ulcers: clinic, diagnosis, conservative treatment. *Annals of Ophthalmology=Vestnik Oftalmologii.* 2015;6:106–119. doi: 10.17116/oftalma20151316106-119 (in Russ.).]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ научно-исследовательский институт глазных болезней  
Каспарова Евгения Аркадьевна  
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник  
ул. Россолимо 11а, Москва, 119435, Российская Федерация

ФГБНУ научно-исследовательский институт глазных болезней  
Янь Бяо  
аспирант  
ул. Россолимо 11а, Москва, 119435, Российская Федерация

ФГБНУ научно-исследовательский институт глазных болезней  
Собкова Ольга Игоревна  
врач-офтальмолог  
ул. Россолимо 11а, Москва, 119435, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases  
Kasparova Evg. A.  
PhD, leading researcher  
11A,B, Rossolimo St., 119021 Moscow, Russia

Research Institute of Eye Diseases  
Ian Byao  
postgraduate  
11A,B, Rossolimo St., 119021 Moscow, Russia

Research Institute of Eye Diseases  
Sobkova Olga. I.  
ophthalmologist  
11A,B, Rossolimo St., 119021 Moscow, Russia

Evg.A. Kasparova, Ian Byao, O.I. Sobkova

Contact information: Kasparova Jane A. kasparova\_jane@mail.ru

Modified Cross-linking in the Treatment of Advanced Purulent Corneal Ulcer. Clinical Case