



СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ CASE REPORT

Научная статья

УДК 617.713-002

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-2-81-85>

Применение PAKK-кросслинkinга при инфекционных кератитах и неэффективности местной консервативной терапии (клинические случаи)

Э.Л. Усубов, Ю.А. Русакова, А.Э. Бабушкин

Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ, Уфа

РЕФЕРАТ

Цель. Представить на примере клинических случаев результаты лечения методом PAKK (Photo-Activated Chromophore for Keratitis) кросслинkinга инфекционных кератитов при неэффективности медикаментозной терапии. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 6 пациентов в возрасте 28–55 лет (5 мужчин и 1 женщина) с инфекционными кератитами (бактериальными, вирусно-бактериальными, акантамебно-бактериальными, грибковыми). Все они без эффекта получили в течение 5 нед. – 2,5 мес. местную и системную медикаментозную терапию по месту жительства. Всем пациентам был проведен PAKK-кросслинkinг. **Результаты.** Полное купирование процесса наблюдалось у всех пациентов в сроки 4–7 недель (в среднем через 39,2 дня). В результате лечения у половины пациентов (3 из 6) острота зрения повысилась до 0,4–0,8, у 3 пациентов она существенно не изменилась и соответствовала светоощущению с правильной проекцией света – 0,01–0,02, поскольку воспалительный процесс завершился выраженным помутнением роговицы. **Заключение.** Роговичный PAKK-кросслинkinг представляется эффективной и перспективной методикой лечения инфекционных кератитов, резистентных к проводимой медикаментозной терапии. В случаях исхода инфекционного процесса с формированием стойкого и выраженного помутнения (бельма) таким пациентам в «холодный» период после купирования инфекционного процесса может быть проведена кератопластика с оптической целью. **Ключевые слова:** инфекционный кератит, неэффективность медикаментозной терапии, PAKK кросслинkinг, оптическая кератопластика

Для цитирования: Усубов Э.Л., Русакова Ю.А., Бабушкин А.Э. Применение PAKK-кросслинkinга при инфекционных кератитах и неэффективности местной консервативной терапии (клинические случаи). Точка зрения. Восток – Запад. 2022;2: 81–85. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-2-81-85>

Автор, ответственный за переписку: Юлия Александровна Русакова, lioness-16@mail.ru

Original article

The use of PAKK crosslinking in infectious keratitis and the ineffectiveness of local conservative therapy (clinical cases)

E.L. Usubov, Y.A. Rusakova, A.E. Babushkin

Ufa Eye Research Institute, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. To present the results of PAKK (Photo-Activated Chromophore for Keratitis) treatment of infectious keratitis with ineffective drug therapy using the example of clinical cases. **Material and method.** Under observation were 6 patients aged 28–55 years (5 men and 1 woman) with infectious keratitis (bacterial, viral-bacterial, acanthamoeba-bacterial, fungal). All of them received no effect within 5 weeks – 2.5 months. drug therapy (local and systemic) at the place of residence. All patients underwent PAKK crosslinking. **Results.** Complete relief of the process was observed in all patients within 4–7 weeks (on average, after 39.2 days). As a result of treatment, in half of the patients (3 out of 6) visual acuity increased to 0.4–0.8, in 3 patients it did not change significantly after treatment and corresponded to light perception with the correct projection of light – 0.01–0.02, since the inflammatory process ended with severe corneal clouding. **Conclusion.** Corneal PAKK crosslinking appears to be an effective and promising technique for the treatment of infectious keratitis resistant to ongoing drug therapy. In cases of the outcome of the infectious process with the formation of persistent and pronounced clouding (thorn) in such patients in the «cold» period after the arrest of the infectious process, keratoplasty with an optical purpose can be performed.

Key words: infectious keratitis, drug therapy failure, PAKK crosslinking, optic keratoplasty

For quoting: Usubov E.L., Rusakova Yu.A., Babushkin A.E. The use of PAKK crosslinking in infectious keratitis and the ineffectiveness of local conservative therapy (clinical cases). Point of view. East – West. 2022;2: 81–85. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-2-81-85>

Corresponding author: Yulia A. Rusakova, lioness-16@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Многочисленные клинические наблюдения, проведенные к настоящему времени, показали высокую эффективность ультрафиолетового кросслинкинга при различных патологиях роговицы [1]. Первоначальное успешное применение кросслинкинга в лечении кератоэктазий способствовало поиску новых направлений его использования в офтальмологии. Так, кросслинкинг стали применять при лечении инфекционных поражений роговицы. Антибактериальный эффект кросслинкинга объясняется действием как ультрафиолетового излучения, так и рибофлавина.

Общеизвестно, что ультрафиолетовое излучение обладает выраженным антимикробным эффектом, так как воздействует на ДНК и РНК микроорганизмов, повреждая их и, тем самым, препятствуя их размножению. При фотоактивации рибофлавина высвобождаются активные формы кислорода, которые также воздействуют на ДНК, РНК и клеточные мембраны микроорганизмов [2–4]. Кроме того, за счет увеличения количества ковалентных связей межклеточного матрикса при кросслинкинге повышается устойчивость стромы к воздействию протеолитических ферментов [5, 6].

Кератит инфекционной природы является весьма распространенной причиной слепоты во всем мире [7]. В настоящее время имеется широкий арсенал достаточно эффективных местных антимикробных лекарственных средств, однако существуют и резистентные формы кератитов. Например, развитые стадии грибкового и акантамебного кератита, а также смешанные формы инфекции обычно плохо поддаются консервативному лечению [8].

В 2013 г. на IX Международном конгрессе по кросслинкингу роговицы [6] была предложена новая терминология для применения его при инфекционных кератитах – PASC-CXL (Photo-Activated Chromophore for Keratitis – Corneal CrossLinking). Как правило, PASC-кросслинкинг применяется в качестве лечения в случаях инфекционных кератитов, резистентных к консервативной терапии. Так, K. Makdoui и соавт. в 2012 г. [9] опубликовали свое клиническое исследование, посвященное PASC-кросслинкингу роговицы. В нем они сообщили об эффективном лечении 16 пациентов с бактериальным кератитом, ранее не получавших антибактериальную терапию. У всех пациентов было достигнуто полное излечение. L. Papaioannou и соавт. [10], используя PASC-кросслинкинг, получили хорошие результаты при лечении инфекционно-бактериальных кератитов, плохо поддающихся медикаментозному лечению. Купировать патологический процесс удалось в 88% случаев.

Е.А. Каспарова и соавт. [11] представили свои результаты лечения 39 пациентов (41 глаз) с гнойными язвами различной этиологии. Кросслинкинг авторы сочетали с формируемыми инстилляциями противинфекци-

онных средств (10–16 раз в сутки). Такое комплексное лечение продемонстрировало выраженный лечебный эффект в виде полного купирования инфекционных язв (кератита с изъязвлением) в 77,8% случаев. Наилучшие результаты были получены при гнойно-бактериальных процессах с поражением до 50% глубины роговицы, менее впечатляющие, но достаточно эффективные результаты были получены при грибковой, смешанной патологии и при инфильтрации, захватывающей всю толщу эндостромы (эффект в 66,6%). А вот при глубокой инфильтрации (до десцеметовой оболочки) с площадью очага более 7 мм эффект кросслинкинга отсутствовал или был недостаточен.

ЦЕЛЬ

Представить на примере клинических случаев результаты лечения инфекционных кератитов методом PASC-кросслинкинга при неэффективности медикаментозной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В Уфимском НИИ глазных болезней мы наблюдали 6 пациентов (6 глаз) с затяжным течением инфекционного кератита. Возраст пациентов варьировал от 28 до 55 лет, среди них были 5 мужчин и 1 женщина. Поражение роговицы у 4 пациентов (66,6%) было центральным и у 2 – парацентральным. Кроме того, у 3 больных имел место (50%) кератит с изъязвлением, а у 2 (33,3%) – поражение роговицы сочеталось с вовлечением увеального тракта.

Общими жалобами для всех пациентов были снижение зрения в той или иной степени (от светоощущения с правильной проекцией света до 0,2, не корригирует), покраснение глаза, выраженная светобоязнь и болезненность, чувство инородного тела, слезотечение. Все пациенты до обращения в ГБУ «Уф НИИ ГБ АН РБ» уже прошли курс амбулаторного лечения по месту жительства (как правило, с неоднократной консультацией специалистов в частных клиниках, лишь один человек был уже консультирован в институте), который варьировал от 5 недель до 2,5 месяца, но с отрицательной динамикой или ее отсутствием. До проведения кросслинкинга они получали 2 и более антибиотиков (местно в каплях и мазях и системно, как правило, внутримышечно и в таблетированной форме), нестероидные противовоспалительные, антисептические и увлажняющие капли, а также средства для регенерации роговицы.

Бактериологическое исследование оказалось положительным у 66% пациентов (4 из 6), при этом возбудителей не удалось выявить только у 2 (мазки у них оказались стерильными) из 6 пациентов. Из 4 положительных пациентов у 3 были выделены бактерии стафилококка и у одной

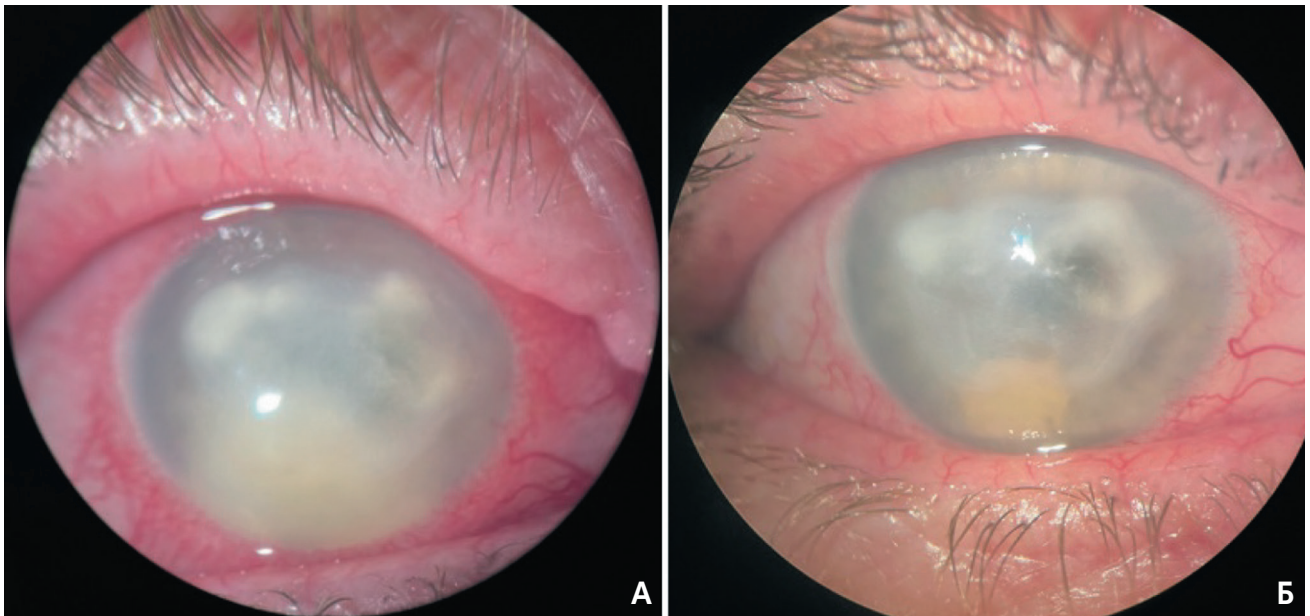


Рис. 1. Глаз пациента Б. с кератouveитом предположительно акантамебно-бактериальной этиологии (высеян золотистый стафилококк): А – при первичном обращении. Выраженная инъекция конъюнктивы, обширный воспалительный кольцевидный инфильтрат роговицы, гипопион-uveит; Б – тот же глаз через 10 дней после проведенного PAKC-кросслинкинга. Наблюдаются заметное уменьшение воспалительного инфильтрата с просветлением центральной зоны роговицы и организовавшийся гипопион в передней камере

Fig. 1. Eye of patient B. with keratouveitis, presumably of acanthamoeba-bacterial etiology (*Staphylococcus aureus* was sown): А – at the initial visit, severe conjunctival injection. Extensive inflammatory annular corneal infiltrate, hypopyon uveitis; Б – the same eye 10 days after PAKC crosslinking. There is a noticeable decrease in the inflammatory infiltrate with enlightenment of the central zone of the cornea and an organized hypopyon in the anterior chamber

больной – грибы рода *Candida*. Следует отметить, что у 2 пациентов была не исключена акантамебная инфекция, высокая вероятность которой была основана на характерных анамнезе (ношение линз, повреждение деревянной зубочисткой), волнообразном характере заболевания, сильной боли в глазу, клинической картине, отсутствии эффекта от предыдущей противогерпетической и антибиотикотерапии и т.п.

После проведения кросслинкинга пациенты наблюдались каждые 2 недели и продолжали закапывать в пораженный глаз антисептические (витабакт или окометин) и антибактериальные капли (флоксал, сигницеф и т.п.), нестероидные противовоспалительные средства (индоколлир или неванак либо накван), мидриатики (атропин, мидримакс), слезозаменители (безконсервантные) и репаратанты (мазь вита-Пос, корнерегель).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем пациентам в стационаре был выполнен PAKC-кросслиндинг по стандартному Дрезденскому протоколу. Под местной анестезией пациентам выполняли дезэпителизацию роговицы и удаление разрыхленных участков инфильтрата. Затем на роговицу инстил-

лировали раствор 0,1% рибофлавина с декстраном каждые 2 мин в течение 30 мин. Облучение роговицы ультрафиолетом выполняли в течение 30 мин (мощность излучения 3 мВт/см²). Во время облучения роговицы раствор рибофлавина продолжали закапывать каждые 2 мин. Осложнений не было, все пациенты хорошо перенесли процедуру кросслинкинга.

Следует отметить, что во время пребывания на стационарном лечении (около 6–7 дней) медикаментозная терапия также была продолжена антибиотиками (местно и внутримышечно), нестероидными противовоспалительными средствами (местно и внутримышечно), антисептическими препаратами и т.д. Дополнительно 2 пациентам со смешанным вирусно-бактериальным поражением роговицы назначался местно офтальмоферон, системно – ацикловир внутрь, а одной пациентке с грибковой этиологией процесса – вориконазол 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Критериями эффективности метода являлись резорбция гнойного инфильтрата, эпителизация и устранение роговичного синдрома. Наиболее отчетливый и относительно быстрый лечебный эффект наблюдался при бактериальных поражениях, т.к. у всех 3 пациентов с данной этиологией патологического процесса роговицы острота зрения повысилась до 0,4–0,8 с восста-

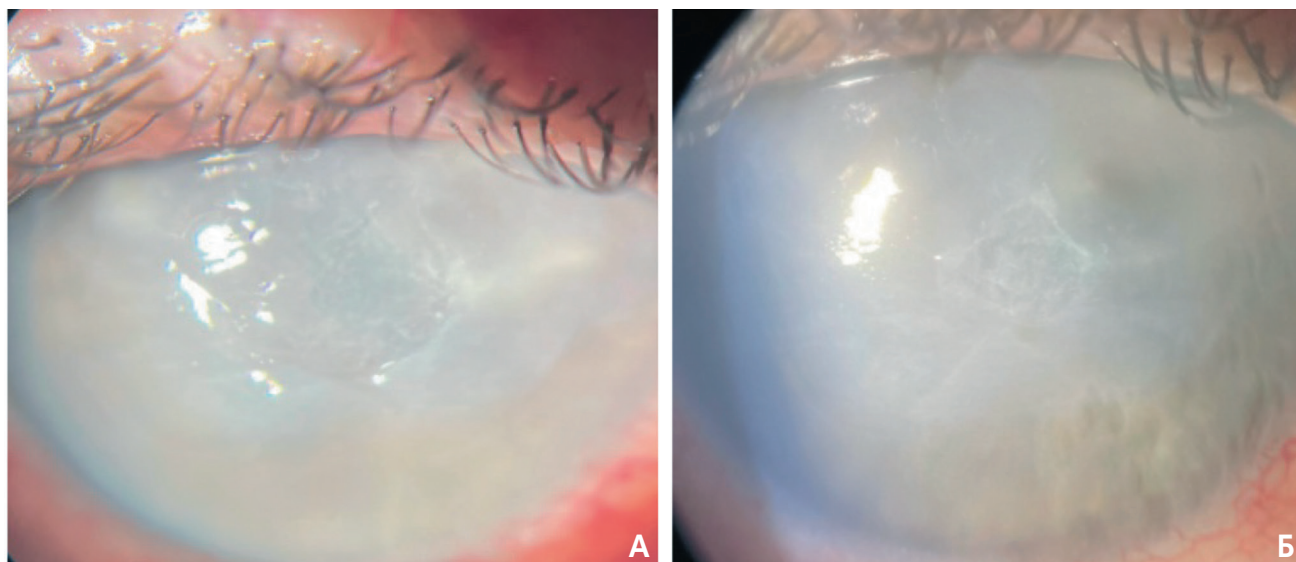


Рис. 2. Глаз пациента К. с инфекционным кератитом смешанной бактериально-вирусной (герпетической) этиологии: А – до кросслинкинга. Глаз значительно раздражен, роговица почти диффузно инфильтрирована с довольно обширным и глубоким изъязвлением в центральной зоне роговицы. Из-за изменений на роговице с трудом по периферии просматривается радужка, но практически не видна область зрачка; Б – тот же глаз через 4 недели после проведенного РАСК-кросслинкинга. Глаз выглядит существенно менее раздраженным, инфильтрация роговицы практически полностью рассосалась с исходом в диффузное выраженное помутнение и наличием в центральной зоне остаточной эрозии в стадии активной эпителизации. В последующем пациенту планируется кератопластика с оптической целью

Fig. 2. Patient K.'s eye with infectious keratitis of mixed bacterial-viral (herpetic) etiology: А – before crosslinking. The eye is significantly irritated, the cornea is almost diffusely infiltrated with a rather extensive and deep ulceration in the central zone of the cornea. Due to changes in the cornea, the iris is hardly visible along the periphery, but the pupil area is practically invisible; Б – the same eye 4 weeks after PASC crosslinking. The eye looks significantly less irritated, the infiltration of the cornea has almost completely resolved with the outcome in a diffuse pronounced opacification and the presence of residual erosion in the central zone in the stage of active epithelization. Subsequently, the patient is scheduled for keratoplasty with an optical purpose

новлением в значительной степени прозрачности роговицы (с образованием облачковидного помутнения).

В целом эпителизация роговицы наступала в сроки от 3 до 6 недель (в среднем через 32,9 дня). Полное купирование процесса, как правило, наступало только через 4–7 недель (в среднем через 39,2 дня) после проведения РАСК-кросслинкинга.

У 3 пациентов острота зрения после лечения, к сожалению, существенно не изменилась (и соответствовала счету пальцев у лица – светоощущению с правильной проекцией света – 0,01–0,02, не корригировали) ввиду того, что воспалительный процесс завершился выраженным помутнением роговицы с поражением ее поверхностных и/или глубоких слоев. В связи с этим в последующем (в течение 6 мес. – 1 года после купирования инфекционного процесса), в «холодный» период 2 пациентам было рекомендовано проведение сквозной и одному – послойной кератопластики.

Ниже приведены фотографические снимки наиболее тяжелых глаз 2 пациентов, которым с положительным успехом был проведен РАСК-кросслиндинг (рис. 1, 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роговичный кросслиндинг представляется эффективной и перспективной методикой лечения инфекционных, особенно бактериальных, кератитов, резистентных к проводимой медикаментозной терапии. В случаях исхода инфекционного процесса с формированием стойкого и выраженного помутнения (бельма) таким пациентам в «холодный» период после купирования инфекционного процесса может быть проведена кератопластика с оптической целью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслиндинг роговицы. Вестник РАМН. 2016;71(3): 224–232. [Bikbov MM, Khalimov AR, Usubov EL. Ultraviolet Corneal Crosslinking. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016;71(3): 224–232. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn562
2. Tsugita A, Okada Y, Uehara K. Photosensitized inactivation of ribonucleic acids in the presence of riboflavin. Biochim

- Biophys Acta. 1965;103(2): 360–363. doi: 10.1016/0005–2787(65)90182-6
3. Goodrich RP, Edrich RA, Li J, Seghatchian J. The Mirasol PRT system for pathogen reduction of platelets and plasma: an overview of current status and future trends. *Transfus Apher Sci*. 2006;35(1): 5–17. doi: 10.1016/j.tra-sci.2006.01.007
 4. Труфанов С.В., Зайцев А.В., Шахбазян Н.П. Кросслинкинг и фульгурация в лечении акантамебного кератита. *Офтальмология*. 2020;17(4): 725–732. [Trufanov SV, Zaitsev AV, Shakhbazyan NP. Crosslinking and Fulguration in the Treatment of Acanthamoebic Keratitis. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4): 725–732. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2020-4-725-732
 5. Marschner S, Goodrich R. Pathogen Reduction Technology Treatment of Platelets, Plasma and Whole Blood Using Riboflavin and UV Light. *Transfus Med Hemother*. 2011;38(1): 8–18. doi: 10.1159/000324160
 6. 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 SV, Shakhbazyan NP, Zaitsev AV, Rozinova VN. Surgical management of infectious keratitis. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(4):128–135. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma2021137041128
 7. Raj A, Bahadur H, Dhasmana R. Outcome of therapeutic penetrating keratoplasty in advanced infectious keratitis. *J Curr Ophthalmol*. 2018;30(4): 315–332. doi: 10.1016/j.joco.2018.04.001
 8. Hernandez-Camarena JC, Graue-Hernandez EO, Ortiz-Casas M, Ramirez- MA, Navas A, Pedro-Aguilar L, Lopez-Espinosa NL, Gaona-Juarez C, Bautista-Hernandez LA, Bautista-de Lucio VM. Trends in Microbiological and Antibiotic Sensitivity Patterns in Infectious Keratitis: 10-Year Experience in Mexico City. *Cornea*. 2015;34(7): 778–785. doi: 10.1097/ico.0000000000000428
 9. Makdoui K, Mortensen J, Sorkhabi O, Malmvall BE, 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
 10. Papaioannou L, Miligkos M, Papathanassiou M. Corneal Collagen Cross- Linking for Infectious Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2016;35(1): 62–71. doi: 10.1097/ICO.0000000000000644
 11. Каспарова Е.А., Федоров А.А., Бяо Ян. Клинические результаты модифицированного кросслинкинга в лечении гнойных кератитов и язв роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2020;3: 64–73. [Kasparova EA, Fedorov AA, Biao Yang. Clinical results of modified crosslinking in the treatment of purulent keratitis and corneal ulcers. *Bulletin of ophthalmology*. 2020;3: 64–73. (In Russ.)] doi: 10/17116/oftalma202013603164

Информация об авторах

Эмин Логманович Усубов – к.м.н., зав. отделением хирургии роговицы и хрусталика, emines.us@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1008-1516>

Юлия Александровна Русакова – научный сотрудник отделения хирургии роговицы и хрусталика, lioness-16@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2884-9300>

Александр Эдуардович Бабушкин – д.м.н., зав. отделом научных исследований, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>

Information about the authors

Emin L. Usubov – candidate of medical science. Head of the department of corneal and lens surgery, emines.us@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1008-1516>

Yulia A. Rusakova – researcher, department of corneal and lens surgery, lioness-16@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2884-9300>

Alexander E. Babushkin – Doctor of Medical Science, Head of Scientific Research Department, Ufa Eye Research Institute, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>

Вклад авторов в работу:

Э.Л. Усубов: редактирование, существенный вклад в концепцию и дизайн работы.

Ю.А. Русакова: сбор, анализ, обработка материала, написание текста.
А.Э. Бабушкин: редактирование, существенный вклад в концепцию и дизайн работы.

Authors' contribution:

E.L. Usubov: editing, significant contribution to the concept and design of the work.

Yu.A. Rusakova: collection, analysis, processing of material, writing the text.

A.E. Babushkin: editing, significant contribution to the concept and design of the work.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Согласие пациента на публикацию: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Financial transparency: Authors have no financial interest in the submitted materials or methods.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information

Conflict of interest: None.

Поступила: 27.02.2022
Переработана: 26.03.2022
Принята к печати: 01.04.2022

Originally received: 27.02.2022
Final revision: 26.03.2022
Accepted: 01.04.2022