



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

Научная статья

УДК: 577.3

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-26-30>

Фотодинамическая терапия в офтальмологии

А.Р. Халимов, В.К. Суркова, Э.Л. Усубов

Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

РЕФЕРАТ

В статье представлены исторические аспекты и сведения о лечении дегенеративных заболеваний роговицы с использованием методов фотодинамической терапии, включая современную технологию ультрафиолетового кросслинга роговичного коллагена. Представлены достижения научной школы Уфимского НИИ глазных болезней в области разработки и внедрения новых способов лечения кератэктазий, медицинских аппаратов и изделий для УФ кросслинга роговицы.

Ключевые слова: роговица, фотодинамическая терапия, ультрафиолетовое облучение роговицы, УФ-кросслинг роговицы

Для цитирования: А.Р. Халимов, В.К. Суркова, Э.Л. Усубов. Фотодинамическая терапия в офтальмологии. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;1: 26–30. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-26-30>

Автор, ответственный за переписку: Азат Рашидович Халимов, azrakhal@yandex.ru

Original article

Photodynamic therapy in ophthalmology

A.R. Khalimov, V.K. Surkova, E.L. Usubov

Ufa Eye Research Institute, Ufa

ABSTRACT

The article presents historical aspects and information about the treatment of degenerative diseases of the cornea using methods of photodynamic therapy, including modern technology of ultraviolet (UV) crosslinking of corneal collagen. The achievements of the scientific school of the Ufa Research Institute of Eye Diseases in the field of development and implementation of new methods for the treatment of keratectasia, medical devices and products for UV corneal crosslinking are presented.

Keywords: cornea, photodynamic therapy, corneal ultraviolet irradiation, UV corneal crosslinking

For quoting: A.R. Khalimov, V.K. Surkova, E.L. Usubov. Photodynamic therapy in ophthalmology. Point of view. East – West. 2023;1: 26–30. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-26-30>

Corresponding author: Azat R. Khalimov, azrakhal@yandex.ru

Вопросы изучения механизмов развития патологических процессов дистрофического характера роговицы глаза, разработки и внедрения новых эффективных и безопасных способов их лечения остаются важной медико-биологической проблемой. Деструктивные поражения роговицы (передняя фиброзная оболочка) являются основными причинами истончения роговицы и снижения ее биомеханической резистентности, что сопровождается прогрессирующим ухудшением зрительных функций вплоть до слепоты [1, 3]. Как правило, данный процесс происходит у лиц молодого трудоспособного возраста, при этом часто наблюдается двустороннее поражение глаз. К числу дистрофических заболеваний относят различные формы эктазий роговицы: кератоконус, кератоглобус, пеллюцидную краевую дегенерацию и эпителиально-эндотелиальную дистрофию роговицы. Среди первичных ке-

ратэктазий в подавляющем большинстве случаев (98 %) встречается кератоконус.

В настоящее время отмечается значимый рост кератопатологии, сопровождающейся деструктивными изменениями в структуре коллагена роговицы, что связывают с ухудшением экологии, влиянием на человека разнообразных техногенных факторов, ростом травм и воспалительных поражений глаза, растущей популярностью эксимерлазерных рефракционных операций, интенсификацией глазной хирургии и развитием отсроченных вторичных послеоперационных осложнений, а также совершенствованием методов диагностики и выявления заболевания, в том числе на субклинической стадии. По данным разных авторов, распространенность дистрофических заболеваний роговицы, в частности, кератоконуса, варьирует в широких пределах в зависимости от региона земного шара и этниче-

ской принадлежности популяции от 0,3 до 2300 человек на 100 тыс. населения [1, 2].

Важно отметить, что рогавица человека представляет собой уникальную тканевую структуру, состоящую преимущественно из специфичного коллагена, исключительной особенностью которого является прозрачность. Это обстоятельство, в свою очередь, обеспечивает физиологическое светопроведение и светопреломление за счет стабильных опорных свойств оптической оболочки. Поэтому различные способы лечения заболеваний рогавицы и коррекции рефракционных аномалий требуют деликатного подхода. В 2000-х гг. были предложены разные способы лечения кератэктазий в зависимости от стадии заболевания: на ранней стадии — коррекция жесткими газопроницаемыми контактными линзами, на более поздних — проведение хирургических вмешательств (имплантация факичных интраокулярных линз, интрастромальных колец и сегментов; ламеллярная и сквозная кератопластика). Следует отметить, что любое оперативное лечение всегда травматично, возможны осложнения, а главное, не останавливают развитие кератэктазии, способствуя лишь некоторому замедлению ее прогрессирования и, как правило, незначительному улучшению зрения [3].

По этой причине уже более трех десятилетий наиболее авторитетные специалисты по всему миру сосредоточены на поиске новых оригинальных методик лечения заболеваний роговой и склеральной оболочки. Научные исследования ученых Уфимского НИИ глазных болезней (Уф НИИ ГБ) во главе с проф. М.М. Бикбовым в данном направлении имеют успешное развитие и значимые результаты.

Стремительный прогресс медицины и биологии в современных условиях обусловлен, в частности, крупными достижениями в области изучения фотодинамических эффектов и их влияния на живые биологические объекты. Целенаправленное воздействие на организм человека света и фотосенсибилизирующего вещества в сочетании с молекулярным кислородом привело к формированию целой медицинской отрасли — фотодинамической терапии.

Один из терминов, описывающих контакт живого организма с источниками естественного или искусственного освещения — фотосенсибилизация. Это явление повышения чувствительности организма к воздействию ультрафиолетового (УФ) или видимого излучений стало основополагающим аспектом в фотобиологии. Важным фактором фотохимической реакции являются фотосенсибилизаторы — вещества, способствующие росту чувствительности тканей организма к действию света заданной длины волны. Еще один компонент фотохимического взаимодействия — кислород, всегда присутствующий в живых организмах. В результате фотосенсибилизатор переносит энергию света на кислород, благодаря чему последний переходит в «возбужденное» синглетное состояние, опосредуя взаимодействия с субстратом.

Принято считать, что современный научный и экспериментальный подход к изучению фотосенсибилизации был заложен с момента опубликования работы Oskar Raab в стенах Мюнхенского университета в 1900 году [4].

Позже, в 1904 году профессором Herman von Tarpeiner введен термин «фотодинамическое действие» для описания специфической фотохимической реакции, которая приводила к гибели биологических объектов в присутствии света, кислорода и красителя (фотосенсибилизатора), поглощающего световое излучение [5]. Фототерапия получила признание благодаря трудам датского ученого и физиотерапевта Niels Finsen, которые в 1903 году были отмечены Нобелевской премией в области физиологии и медицины. Он применял УФ излучение солнца и искусственных источников (дуговых ламп Финсена) для лечения туберкулезной волчанки, а красный свет — при рубцовых поражениях кожных покровов и для ускорения заживления ран. N. Finsen основал и возглавил «Medical Light Institute» в Копенгагене, который проводил исследования в области фотобиологии и фотомедицины [6]. В 1968 году Christopher Foote опубликовал свои первые работы о механизмах фотосенсибилизированного окисления, играющих важное значение в биологических системах [7].

В настоящее время фотодинамическая терапия, базирующаяся на эффекте фотосенсибилизации, используется для ослабления синдромов некоторых кожных заболеваний в дерматологии, стоматологии, лечении широкого спектра злокачественных новообразований в онкологической практике. В офтальмологии фототерапия применяется в лечении экссудативных форм возрастной дегенерации макулы.

Воздействие света или УФ излучения на организм человека может быть связано с эффектом фотополимеризации. Ультрафиолетовые лучи, обладающие наибольшим запасом энергии по сравнению с видимыми и инфракрасными лучами, способны инициировать в присутствии фотосенсибилизатора (ФС) межмолекулярные взаимодействия и сшивки посредством образования активных форм кислорода (АФК). Образующиеся при этом радикалы кислорода становятся инициаторами полимеризации. Для повышения эффективности этого процесса используют различные ФС, к числу которых относятся и рибофлавин (витамин В2). Рибофлавин и его производные флавинмононуклеотид (ФМН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД) входят в качестве коферментов в состав большого числа основных окислительно-восстановительных ферментов, участвующих в многочисленных биологических процессах и играющих, таким образом, важную роль в поддержании здоровья человека. Поэтому рибофлавин, имеющий физиологическое сродство с человеческим организмом, более всего подходит для безопасной фотосенсибилизации тканей, в частности, при проведении УФ кросслинкинга рогавицы.

Первые работы, посвященные УФ кросслинкингу (сшиванию) в офтальмологии, появились в конце 80-х годов XX столетия. В 1988 году S. Zigman вместе со своими коллегами обнаружил сшивание растворимых белков хрусталика при облучении УФ светом длиной волны 365 нм [8]. При этом хромофоры с низкой молекулярной массой, присутствующие в хрусталике, играли роль фотосенсибилизаторов и усиливали сшивки между белками [9]. Примерно в это же время (1994) Yoji Kato с соавт. была описана рибофлавин-сенсибилизированная фотодинамическая модификация коллагена под воздей-



Рис. 1. Устройство офтальмологическое для ультрафиолетового облучения роговицы глаза «УФалинк», разработанное в Уфимском НИИ глазных болезней

Fig. 1. Ophthalmic device for ultraviolet corneal irradiation «UFalink», developed at Ufa Eye Research Institute

ствием ультрафиолета диапазона А [10]. Е. Spoerl с коллегами продемонстрировали увеличение жесткости роговицы в эксперименте при воздействии на нее различных способов облучения: УФ света длиной волны 254 нм, ультрафиолета 365 нм с рибофлавином и даже синего света (436 нм) [11, 12]. В 1999 году исследования, проводимые в Дрезденском университете, позволили определить оптимальное соотношение: УФ доза / биомеханический отклик роговицы. Так был предложен безопасный для интраокулярных тканей флюенс УФ воздействия (365 нм) — 5,4 Дж/см², который достигался за счет применения мощности 2 мВт/см² в течение 45 минут [13]. В 2003 году с момента опубликования профессором Gregor Wollensak и его коллегами — профессорами Eberhard Spoerl и Theo Seiler результатов лечения кератоконуса началось клиническое применение УФ кросслинкинга роговицы [14].

Примерно в это же время творческий коллектив ученых и врачей Уфимского НИИ глазных болезней под руководством профессора М.М. Бикбова, занимающийся изучением патологии роговицы и способов ее лечения, после многочисленных экспериментальных исследований применил метод УФ кросслинкинга в клинике, а в последующем значительно приумножил возможности уникальной технологии молекулярно-энергетического воздействия на ткани глаза [15].

Все методики УФ кросслинкинга, апробированные в Уф НИИ ГБ, были предварительно протестированы в лабораторных условиях. Этому предшествовала разработка адекватных экспериментальных моделей УФ кросслинкинга роговицы у животных (кролики, крысы, свиньи) с возможностью экстраполяции результатов офтальмопатологических наблюдений на параметры глаза человека [16].

В 2005–2006 гг. зарубежный и отечественный рынок медицинских изделий для УФ кросслинкинга роговицы был в стадии становления, поэтому для создания собственного аппарата для УФ облучения (УФО) роговицы был максимально использован научно-технический потенциал института и сделан упор на свои достижения в области лечения кератэктазий.

Группой ученых Уф НИИ ГБ была проведена тщательная детализация теоретической основы метода рекрестного кросслинкинга, выполнена серия экспериментальных исследований, разработано первое устройство для УФО роговицы и осуществлено патентование нового способа лечения кератэктазий.

В 2006 году в Уф НИИ ГБ успешно проведена первая в Российской Федерации хирургическая операция ультрафиолетового кросслинкинга коллагена роговицы по поводу кератоконуса в соответствии с параметрами стандартного клинического протокола.

В 2009 году специалистами Уф НИИ ГБ официально зарегистрирован первый отечественный аппарат для УФ облучения роговицы глаза «УФалинк», начало его серийное производство и реализация (рис. 1). К настоящему времени офтальмологическими клиниками России, ближнего и дальнего зарубежья приобретено более 150 таких приборов.

С 2006 года в Уф НИИ ГБ проведены исследования по созданию оригинальных фотосенсибилизаторов на основе рибофлавина для УФ кросслинкинга роговицы. В 2010 году получено регистрационное удостоверение Росздравнадзора на созданный в институте протектор роговицы «Декстралинк» — новый препарат для проведения УФ кросслинкинга роговицы (рис. 2). Многолетнее применение препарата в практической медицине отмечено только положительными отзывами специалистов. В настоящее время «Декстралинк» применяется более, чем в 120 офтальмологических учреждениях России, востребован в глазных клиниках многих стран.

На протяжении более чем 15-летнего периода в институте проводился комплекс научных исследований фундаментального и прикладного характера, посвященных изучению заболеваний роговой оболочки глаза, внедрению новых способов коррекции патологических процессов органа зрения на основе применения технологии УФ кросслинкинга роговицы. Предложены и внедрены в офтальмологическую практику оригинальные клинические протоколы кросслинкинга роговичного коллагена (стандартный, трансэпителиальный, акселерированный, импульсный, форсированный, кросслиндинг экстремально тонких роговиц, кросслиндинг у детей) для лечения кератэктазий, эндотелиально-эпителиальной дистрофии, а также в сочетании с имплантацией интрастромальных колец или сегментов, кератопластикой. Разработаны новые медицинские изде-



Рис. 2. Протектор роговицы «ДЕКСТРАЛИНК» производства Уфимского НИИ глазных болезней

Fig. 2. Corneal protector «DEXTRALINK» produced by Ufa Eye Research Institute

лия для УФ кросслинкинга роговицы («УФалинк», «УФалинк импульс» и «УФалинк Квант», устройство для ионофореза роговицы «ИОН», измеритель мощности УФ излучения «УФ-тестер», фотосенсибилизатор «Декстралинк») (рис. 3) [17]. Были значительно преумножены возможности технологии УФ кросслинкинга, позволяющие выполнять молекулярно-энергетическое воздействие не только на ткани роговицы, но и склеры, изолированные алло-, ксенотрансплантаты.

Протектор роговицы «Декстралинк», Устройство офтальмологическое «УФалинк» удостоены званий «Лучшие товары Башкортостана», «100 лучших товаров России» и многочисленных наград на международных российских и зарубежных выставках и конкурсах (2010, 2011, 2022).

На основании многолетних исследований научным коллективом Уф НИИ ГБУ, успешно работающим в области диагностики и лечения заболеваний роговицы, была сформулирована концепция патогенетического воздействия ультрафиолетового кросслинкинга роговицы на структуры глаза [18].

В 2022 году за создание и внедрение нового направления в науке и медицине «Технологии молекулярно-энергетической хирургии и медицинских изделий для ультрафиолетового кросслинкинга тканей глаза» достижения научной школы под руководством проф. М.М. Бикбова были отмечены Государственной премией Республики Башкортостан в области науки и техники.

УФ кросслинкинг роговицы позволяет результативно воздействовать на патогенетические механизмы развития болезни, стабилизировать прогрессирующий патологический процесс, сохранить зрительные функции. Наряду с совершенствованием технологических возможностей УФ кросслинкинга расширяются сферы применения и спектр показаний к проведению данной процедуры, что связано с ее очевидной простотой, низкой себестоимостью, малой инвазивностью, сочетающейся с высокой эффективностью. В Уфимском НИИ глазных болезней продолжаются активные поиски новых потенциальных возможностей использования этой методики, открываются дополнительные перспективы



Рис. 3. Устройство офтальмологическое для ультрафиолетового облучения роговицы глаза «УФалинк Квант», разработанное в Уфимском НИИ глазных болезней

Fig. 3. Ophthalmic device for ultraviolet corneal irradiation «UFalink Kvant», developed at Ufa Eye Research Institute

приложения принципов УФ кросслинкинга биологических тканей в различных сферах медицины, молекулярной биологии и биотехнологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Патеюк Л.С. Кератоконус: этиологические факторы и сопутствующие проявления. *Вестн. офтальмологии*. 2014;4:110-116. [Avetisov S.E., Novikov I.A., Pateyuk L.S. Keratoconus: etiological factors and concomitant manifestations. *Vestn. ophthalmology*. 2014;4:110-116. (In Russ.)]
2. Hashemi H., Heydarian S., Hooshmand E., et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2020;39(2):263-270. doi: 10.1097/ICO.0000000000002150
3. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение). М., 2011; 168. [Bikbov M.M., Bikbova G.M. Corneal ectasia (pathogenesis, pathomorphology, clinic, diagnosis, treatment). М., 2011. 168. (In Russ.)]

4. Raab O. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien. *Biol.* 1900;39:524-529.
5. Tappeiner H., Jesionek A. Therapeutische Versuche mit fluoreszierender Stoffen. *Munch. Med. Wochenschr.* 1903;50:2042.
6. Tsarlev Yu.V. Фотодинамическое действие и фотодинамическая терапия. 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.24263.44966
7. Foote C.S. Mechanisms of Photosensitized Oxidation. *Science.* 1968;162(3857):963-970. doi: 10.1126/science.162.3857.963
8. Zigman S., Paxhia T., Waldron W. Effects of near-UV radiation on the protein of the grey squirrel lens. *Curr. Eye Res.* 1988;7(6):531-537. doi: 10.3109/02713688809031808
9. Ortwerth B.J., Olesen P.R. UVA Photolysis Using the Protein-Bound Sensitizers Present in Human Lens. *Photochem Photobiol.* 1994;60(1):53-60. doi: 10.1111/j.1751-1097.1994.tb03942.x
10. Kato Y., Uchida K., Kawakishi S. Aggregation of Collagen Exposed to UVA in the Presence of Riboflavin: A Plausible Role of Tyrosine Modification. *Photochem Photobiol.* 1994;59(3):343-349. doi: 10.1111/j.1751-1097.1994.tb05045.x
11. Spoerl E., Huhle M., Kasper M., Seiler T. Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking. *Ophthalmologie.* 1997;94(12):902-906. doi: 10.1007/s003470050219
12. Spoerl E., Huhle M., Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp. Eye Res.* 1998;66(1):97-103. doi: 10.1006/exer.1997.0410
13. Spoerl E., Seiler T. Techniques for stiffening the cornea. *J. Refract. Surg.* 1999;15(6):711-713. doi: 10.3928/1081-597X-19991101-21
14. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2003;135(5):620-627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
15. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы. *Вестн. РАМН.* 2016;71(3):224-232. [Bikbov M.M., Khalimov A.R., Usubov E.L. Ultraviolet crosslinking of the cornea. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(3):224-232. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn562
16. Бикбов М.М., Халимов А.Р. Молекулярно-клеточные механизмы ультрафиолетового кросслинкинга роговицы. *Точка зрения. Восток – Запад.* 2021;4:48-54. [Bikbov M.M., Khalimov A.R. Molecular and cellular mechanisms of ultraviolet crosslinking of the cornea. *Point of view. East – West.* 2021; 4: 48-54. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-4-48-54>
17. Халимов А.Р., Шевчук Н.Е., Суркова В.К. и др. Результаты экспериментального исследования устройства для ультрафиолетового кросслинкинга роговицы «УФалинк Квант». *Точка зрения. Восток – Запад.* 2020;(1):14-17. [Khalimov A.R., Shevchuk N.E., Surkova V.K. et al. The results of an experimental study of the device for ultraviolet crosslinking of the cornea «UFalink Kvant». *Point of view. East – West.* 2020;(1):14-17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2020-1-14-17>
18. Халимов А.Р., Суркова В.К., Казакбаева Г.М. Строение и функции роговицы. *Обзор литературы. Точка зрения. Восток – Запад.* 2022;1:45-50. [Khalimov A.R., Surkova V.K., Kazakbaeva G.M. The structure and functions of the cornea. *Literature review. Point of view. East – West.* 2022;1: 45-50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-1-45-50>

Информация об авторах:

Азат Рашидович Халимов — д.б.н., заведующий научно-инновационным отделением Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, azrakhal@yandex.ru, <https://orcid/0000-0001-7470-73330>;

Валентина Константиновна Суркова — д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отделения хирургии роговицы и хрусталика Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ufaeyenauka@mail.ru, <https://orcid/0000-0003-4964-263X>;

Усубов Эмин Логман оглы — к.м.н., заведующий отделением хирургии роговицы и хрусталика Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, emines.us@inbox.ru, <https://orcid/0000-0002-1008-1516>.

Information about the authors

Azat R. Khalimov — Doctor of biological Sciences, Head of Scientific and innovation department, Ufa Eye Research Institute of Bashkir State Medical University, azrakhal@yandex.ru, <https://orcid/0000-0001-7470-73330>;

Valentina K. Surkova — PhD, professor. Senior Researcher, corneal and lens surgery department, Ufa Eye Research Institute of Bashkir State Medical University, ufaeyenauka@mail.ru, <https://orcid/0000-0003-4964-263X>;

Emin L. Usubov — Candidate of medical Sciences, Head of corneal and lens surgery department, Ufa Eye Research Institute of Bashkir State Medical University, emines.us@inbox.ru, <https://orcid/0000-0002-1008-1516>.

Вклад авторов в работу:

А.Р. Халимов — вклад в концепцию и дизайн работы, написание, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;

В.К. Суркова — вклад в концепцию работы, написание, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;

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

Authors' contribution:

A.R. Khalimov — contribution to the concept and design of the work, writing, editing, final approval of the version to be published;

V.K. Surkova — contribution to the concept of the work, writing, editing, final approval of the version to be published;

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

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

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Conflict of interest: none.

Поступила: 22.11.2022

Переработана: 01.12.2022

Принята к печати: 05.12.2022

Originally received: 22.11.2022

Final revision: 01.12.2022

Accepted: 05.12.2022