

Кросслинкинг в комплексном лечении язв роговицы и трансплантата

Е.В. Ченцова — д. м. н., профессор, начальник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Е.Н. Вериго — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

П.В. Макаров — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

А.И. Хазамова — аспирант отдела травматологии и реконструктивной хирургии

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19

Цель работы: изучение влияния кросслинкинга (КЛ) коллагена на заживление язв роговицы различной этиологии. **Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения 15 больных с язвами роговицы и язвами трансплантата путем КЛ и его сочетания с другими хирургическими вмешательствами. Предложены три варианта комбинированного лечения язв роговицы: I — КЛ как самостоятельный метод; II — КЛ в сочетании с трансплантацией амниотической мембраны и временной блефарорафией; III — кератопластика + КЛ. Основным диагностическим методом оценки результатов лечения являлась оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза. **Результаты.** Выявлено, что КЛ способствует очищению дна и краев язвенной поверхности, способствует рассасыванию гипопиона, резорбции отека и приводит к быстрому заживлению язвы, снижению корнеального синдрома и повышению остроты зрения. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения влияния КЛ на процесс заживления язв роговицы и трансплантата.

Ключевые слова: язва роговицы, язва трансплантата, кросслинкинг, трансплантация амниотической мембраны, кератопластика.

Для цитирования: Ченцова Е.В., Вериго Е.Н., Макаров П.В., Хазамова А.И. Кросслинкинг в комплексном лечении язв роговицы и трансплантата. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (3): 93-100. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-93-100

Язвы роговицы развиваются после первичной инфекции в 27,6 % и в 30,2 % возникают при присоединении вторичной инфекции [1]. Гнойная язва роговицы часто приводит к гибели глаза вследствие развития эндофтальмита [2]. По данным отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз МНИИ ГБ им. Гельмгольца [3], язвы роговицы имеют осложненное течение в 23 % случаев, завершаются энуклеацией — в 17–30 %. В связи с этим постоянно проводится поиск новых методов консервативного и хирургического лечения этой патологии.

В последние годы при некоторых патологических состояниях роговицы применяется кол-

лагеновый кросслинкинг (КЛ) [4–7]. Впервые термин «фотодинамическая реакция» был введен Н. Von Tappeiner в 1904 г. для описания фотохимического взаимодействия, приводящего к гибели биологических систем под влиянием света, красителя и кислорода [8]. Коллагеновый КЛ (UVX-linking, C3-R, crosslinking, UVA CCL) применяется для биомеханической стабилизации роговицы и направлен на полимеризацию фибрилл стромы под влиянием фотодинамических реакций в результате взаимодействия ультрафиолета и раствора рибофлавина с коллагеновыми структурами.

В результате лечебного фотохимического и фотофизического воздействия происходит высвобождение свободных радикалов кислорода, стимулирующих увеличение количества интра- и интерфибрилярных ковалентных связей между коллагеновыми молекулами. За счет образования поперечных сшивок строма уплотняется и становится прочнее. Этот метод получил серьезное экспериментальное обоснование: было показано, что после комбинированного воздействия рибофлавина и UVA (с длиной волны 370 нм — пик поглощения рибофлавина) происходит существенное повышение биомеханической стабильности роговицы (увеличение модуля ее упругости примерно на 300 %) и ее протеолитической устойчивости (в первую очередь к коллагеназе), а также формирование больших коллагеновых молекулярных агрегатов с возникновением поперечных сшивок преимущественно между молекулами, находящимися на поверхности фибрилл, а также между протеогликанами в межфибрилярном пространстве [9].

Данная методика была предложена еще в 1999 г. с целью лечения ряда глазных заболеваний, в частности приостановки прогрессирования кератоконуса [10, 11]. Методика зарекомендовала себя как эффективное средство для приостановки прогрессирования вторичного кератоконуса, а также, по предварительным данным, она может быть эффективной при лечении буллезной кератопатии, сопровождающейся болевым синдромом, и при кератомалиции различного генеза [12].

В настоящее время разработаны показания к применению КЛ: кератоконус, буллезная кератопатия, ятрогенная кератоктазия после ЛАСИК, кератомалиции различного генеза, кератоглобус. В то же время установлены противопоказания к этому методу лечения: при толщине роговицы хотя бы в одном измерении менее 380 мкм из-за возможности повреждения эндотелия ультрафиолетом; возраст пациента менее 15 лет; низкая острота зрения с коррекцией при кератоконусе, несмотря на достаточную толщину; наличие рубцов роговицы; наличие аллергического конъюнктивита; герпетический кератит, реактивация герпетической инфекции [13–15].

Не менее перспективной является комбинация КЛ с различными видами кератопластики, причем положительный эффект этой процедуры проявляется вне зависимости от последовательности проводимых вмешательств. Так, было показано, что выполнение КЛ при буллезной кератопатии перед сквозной кератопластикой позволяет уменьшить толщину и уплотнить роговицу реципиента, существенно облегчив тем самым ход операции, а также способствует лучшей адаптации краев трансплантата и ложа реципиента [16]. В то же время экспериментально доказано, что проведение КЛ после передней послойной кератопластики позволяет достичь большей

конгруэнтности трансплантата и ложа, активирует кератогенез и способствует формированию правильной геометрии каркаса стромы роговицы [13].

По данным экспериментального исследования, проведенного в Уфимском НИИ глазных болезней, КЛ приводит к укреплению роговицы при буллезной кератопатии за счет изменения биомеханических свойств коллагеновых волокон [5].

Ультрафиолетовая обработка с рибофлавином обладает бактерицидным и бактериостатическим действием в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов, в частности при лечении кератитов бактериальной этиологии. Это доказано работой S. Martins и соавт. [17], которые продемонстрировали в эксперименте, что комбинация UVA и рибофлавина может эффективно уменьшить бактериальный рост в чашках с агаровой средой. Установлено также, что эта комбинация более эффективна при ингибировании бактериального роста, чем использование UVA отдельно. Рибофлавин и продукты его распада изучались в течение долгого времени, и высокая безопасность их применения доказана. Комбинированное воздействие ультрафиолетового излучения и рибофлавина укрепляет структуры роговицы, повышает ее биомеханическую устойчивость и поэтому применяется в сочетании с другими терапевтическими процедурами в лечении дистрофической патологии роговицы глаза, кератомалиции различного происхождения.

Метод КЛ был использован при лечении язв роговицы (за исключением герпетической язвы), которые не поддавались медикаментозной терапии [18]. Симптомы кератита, вызванного кишечной палочкой, были полностью ликвидированы через месяц после КЛ, проведенного с целью заживления язвы роговицы [19]. Однако приведенные работы включают небольшое количество наблюдений, в связи с чем нами предпринята попытка проанализировать результаты комплексного лечения язв роговицы с применением UVA-кросслинкинга с рибофлавином.

ЦЕЛЬЮ работы явился анализ эффективности КЛ в комплексном лечении язв роговицы и трансплантата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под динамическим наблюдением в течение 1–6 мес находились 15 пациентов (10 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 30 до 86 лет (в среднем 47 ± 7 лет) с язвами роговицы и трансплантата. Всем больным предварительно была проведена безуспешная активная консервативная терапия в течение 2–3 нед, включающая антибиотики, противовоспалительные, регенеративные и репаративные препараты.

Пациенты с язвами были разделены на 2 группы: I группа — язвы собственной роговицы

(5 глаз), II группа — язвы роговичного трансплантата (10 глаз).

По данным анамнеза были установлены причины развития язвы роговицы и трансплантата: травма инородным телом — в 4 случаях; после ношения мягкой контактной линзы (МКЛ) и присоединения инфекции язва развилась у одного больного; при этом бактериальное инфицирование установлено у 6 человек; трофические нарушения, развившиеся вследствие сопутствующей патологии, такой как ревматоидный артрит, токсикодермия и синдром сухого глаза, привели к язвам роговицы у 4 пациентов.

При бактериологическом исследовании пациентов с язвами роговицы у 2 больных выявлена патогенная микрофлора, представленная *Staph. aureus* при бактериальной язве роговицы (один случай), *Pseudomonas aeruginosa* при акантамебной язве роговицы (один случай). У остальных пациентов посев роста не дал.

Наиболее часто отмечались язвы размером 2 × 3 мм с гнойной инфильтрацией дна и краев язвы, с некрозом эпителия и различных слоев стромы в оптической и парацентральной зоне.

Течение воспалительного процесса сопровождалось бурной клинической симптоматикой, проявляющейся в корнеальном синдроме, жалобами на ощущение инородного тела, светобоязнь и слезотечение.

Клиническое обследование пациентов до и после лечения включало визометрию, биомикроскопию с фоторегистрацией в динамике, планиметрию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего отрезка глаза (Heidelberg Engineering, Германия). Проводилось также лабораторное исследование — бактериологическое определение характера микрофлоры.

В обязательном порядке пациенты давали добровольное информированное согласие на проведение КЛ. Данное исследование одобрено этическим комитетом МНИИ ГБ им. Гельмгольца.

КЛ роговицы проводился с помощью Opto X link corneal crosslinking system (Бразилия) с использованием раствора Декстралинк (ГУ «Уфимский НИИ ГБ АН РБ»).

Стандартный Дрезденский протокол предполагает дезэпителизацию центральной зоны роговицы 8–9 мм при КЛ кератоконуса роговицы. В нашем исследовании дезэпителизация не проводилась из-за уже имеющегося дефекта эпителия.

Критерии эффективности лечения: 1) резорбция отека, купирование воспаления, рассасывание гипопиона; 2) сроки эпителизации язвы; 3) динамика остроты зрения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При лечении язвы роговицы и трансплантата КЛ проводился как самостоятельный метод лечения (основной метод) в сочетании с трансплантацией амниотической мембраны (ТАМ) + блефарорафия (БР) и КЛ + кератопластика. Ниже приводится анализ этих трех вариантов лечения.

Вариант первый — КЛ как основной метод лечения язвы. КЛ был проведен двум пациентам I группы с диагнозом «бактериальная язва роговицы», причиной возникновения которой послужила травма роговицы с внедрением инородного тела и присоединением бактериальной флоры. Слезотечение, блефароспазм и боль в глазу проходили в течение 24 ч после КЛ. Гипопион и опалесценция влаги передней камеры резорбировались на второй день. По данным ежедневного наблюдения установлено, что начальная эпителизация язвы роговицы наступала в среднем на 4-й день. Толщина роговицы по данным ОКТ в зоне проекции язвы до КЛ составляла у первого пациента 848 мкм, через неделю после КЛ — 940 мкм, через месяц — 784 мкм и через 6 мес — 620 мкм. Острота зрения до процедуры у первого пациента составляла 0,05, через неделю после КЛ — 0,1, через месяц — 0,15 и через 6 мес — 0,3. У второго пациента толщина роговицы по данным ОКТ в зоне проекции язвы до КЛ составляла 930 мкм, через неделю после КЛ — 882 мкм, через месяц — 720 мкм и через 6 мес — 512 мкм. Острота зрения до процедуры составляла 0,01, через неделю после КЛ — 0,05, через месяц — 0,5 и через 6 мес — 0,7 (рис. 1, А, Б).

КЛ был выполнен 5 пациентам II группы (язва трансплантата). У 4 пациентов имелись трофические язвы, у одного — бактериальная язва трансплантата. Причиной развития трофических язв у 3 больных послужила эндотелиально-эпителиальная дистрофия (ЭЭД) и у одного пациента — синдром сухого глаза, развившийся как осложнение токсикодермии. Заживление язвы с полной эпителизацией трансплантата наступило в среднем на 8-й день. Глубина язвы трансплантата при ЭЭД до КЛ составляла в среднем 845 мкм, через неделю после КЛ — 907 мкм, через месяц — 901 мкм и через 6 мес — 880 мкм. Острота зрения до процедуры и в установленные сроки наблюдения у всех пациентов составляла от pr / 1 certae

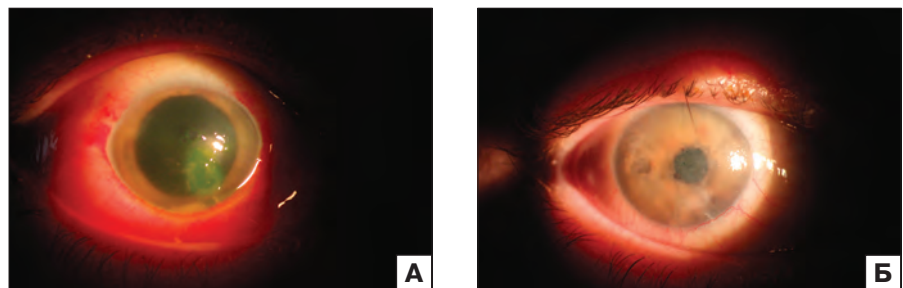


Рис. 1. Бактериальная язва роговицы до (А) и через месяц после кросслинкинга (Б).
Fig. 1. Bacterial corneal ulcer before (A) and 1 month after crosslinking (B).

до 0,03 из-за состояния роговицы на фоне ЭЭД и также в связи с наличием инфильтрата в центре трансплантата (рис. 2, А–Г).

Причиной развития бактериальной язвы трансплантата, по данным анамнеза, была травма с внедрением инородного тела и предшествующая послойная кератопластика, после которой через 2 мес повторно развилась язва, и пациент вновь был госпитализирован в институт. На следующий день после КЛ отмечалось уменьшение размера язвы и отека трансплантата, жалобы на боль и ощущение инородного тела в глазу прошли. На второй день наблюдения отмечалась начальная эпителизация

трансплантата, которая полностью завершилась на 3-й день, что было подтверждено отрицательной флюоресцеиновой пробой. Толщина трансплантата до КЛ составляла 441 мкм, через неделю после КЛ — 276 мкм, через месяц — 340 мкм и через 6 мес — 380 мкм. Острота зрения до процедуры была: $\text{rg} / 1 \text{ certae}$, через 7 дней — 0,01, через 1 и 6 мес — 0,02. Низкая острота зрения была связана с локализацией язвы в оптической зоне кератотрансплантата.

Вариант второй — КЛ в сочетании с ТАМ и временной БР. КЛ с последующей ТАМ проводился 3 пациентам I группы и одному — II группы.

У пациентов I группы в 2 случаях была бактериальная язва роговицы после травмы, в одном случае — язва роговицы на фоне вторичной ЭЭД. На следующий день после КЛ отмечалось уменьшение корнеального синдрома, резорбция гипопиона (у пациента с бактериальной язвой), очищение краев и дна язвы у всех больных. В течение 4 дней после КЛ глубина язвы значительно уменьшилась, наблюдалась эрозия роговицы, в связи с чем на 5-й день была произведена ТАМ с временной БР. Через 14 дней после снятия швов с век язва была полностью эпителизована. Толщина роговицы в зоне проекции язвы до КЛ составляла в среднем 641 мкм, через 14 дней — 590 мкм, через 1–6 мес — 572 мкм. Острота зрения до процедуры в среднем составляла 0,03, через 14 дней — 0,05, через 1–6 мес — 0,2 (рис. 3, А–Г).

КЛ с последующей ТАМ был проведен одному пациенту с рецидивирующей бактериальной язвой сквозного кератотрансплантата, развившейся на фоне предшествующей травмы роговицы инородным телом. По данным биомикроскопии диагностирован отек роговичного трансплантата с частичным расплавлением и язвой в оптической зоне. Толщина трансплантата до КЛ составляла 783 мкм, а острота зрения была $\text{rg} / 1 \text{ certae}$. После КЛ сразу была проведена ТАМ с временной БР. Через 14 дней после снятия швов с век язва была полностью эпителизована. По данным ОКТ толщина роговицы составила

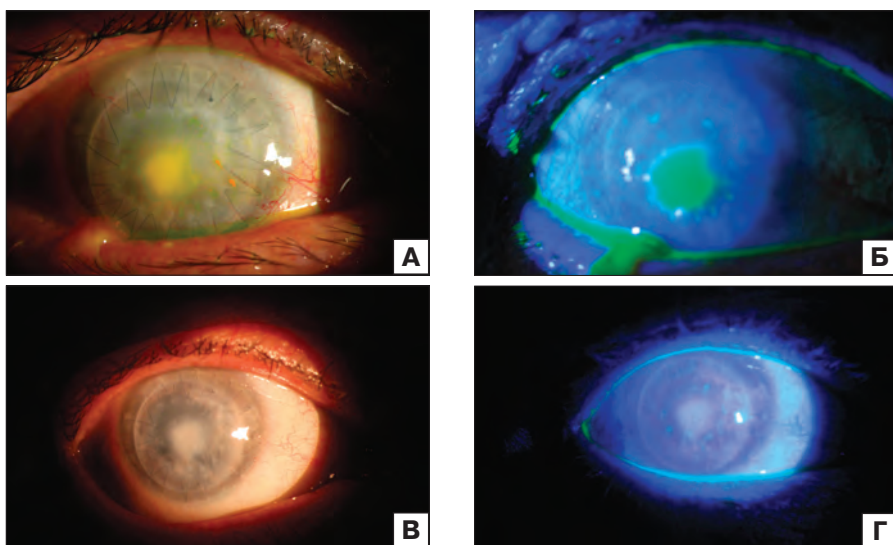


Рис. 2. Трофическая язва трансплантата до (А, Б) и через 6 мес после кросслинкинга (В, Г).

Fig. 2. Trophic graft ulcer before (A, B) and 6 months after crosslinking (B, G).

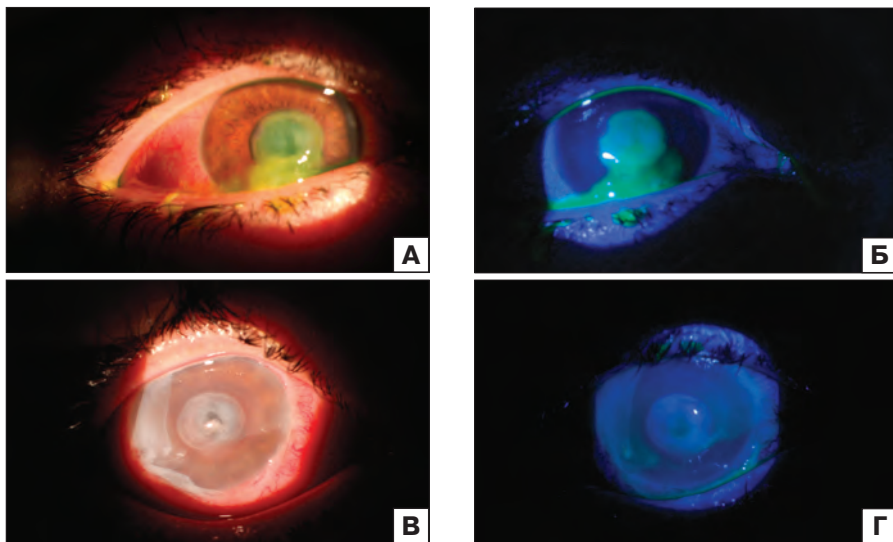


Рис. 3. Бактериальная язва роговицы после травмы до кросслинкинга (А, Б) и с последующей ТАМ и блефарорафией (В, Г). На глазу амниотическая мембрана.

Fig. 3. Post-traumatic bacterial corneal ulcer before crosslinking (A, B) and after amniotic membrane transplantation combined with blepharorrhaphia (B, G). There is an amniotic membrane on the eye.

734 мкм; через месяц — 671 мкм; через 6 мес — 633 мкм. Острота зрения через 14 дней составила 0,005; через месяц — 0,03; через 6 мес — 0,05 (рис. 4).

Вариант третий — кератопластика + КЛ (на 5–7-й день после операции). В исследование включены 4 пациента после кератопластики по поводу глубокой язвы с перфорацией. У двух больных была проведена послойная кератопластика и у двух больных — сквозная кератопластика.

У пациентки А. диагностирована трофическая язва роговицы на фоне синдрома сухого глаза. По данным биомикроскопии выявлена язва, перфорация роговицы с ущемлением радужки. Проведена послойная глубокая субтотальная кератопластика. На 5-й день в связи с отеком трансплантата был проведен КЛ. По данным ОКТ до КЛ толщина трансплантата и собственной роговицы составляла 635 мкм; через 7 дней — 570 мкм; через месяц — 549 мкм; через 6 мес — 512 мкм. Острота зрения до КЛ — 0,02; через 7 дней — 0,04; через месяц — 0,05; через 6 мес — 0,05, с диафрагмой — 0,15.

Вторая пациентка, И., с акантамебной язвой роговицы на фоне ношения мягкой контактной линзы была госпитализирована с выраженным корнеальным синдромом и диагнозом: «язва, перфорация роговицы». Проведена послойная кератопластика, на 6-й день — КЛ. По данным ОКТ до КЛ толщина трансплантата и собственной роговицы составляла 865 мкм; через 7 дней — 768 мкм; через месяц — 703 мкм, через 6 мес — 642 мкм. Острота зрения до КЛ — 0,005; через 7 дней — 0,03; через месяц — 0,05; через 6 мес — 0,05, с диафрагмой — 0,1 (рис. 5, А–Г).

У третьей пациентки, Р., с трофической язвой роговицы на фоне ревматоидного артрита по данным биомикроскопии выявлена язва, перфорация трансплантата роговицы. Проведена сквозная кератопластика, на 4-й день — КЛ. По данным ОКТ до КЛ толщина роговицы составляла 490 мкм; через 7 дней — 453 мкм; через месяц — 390 мкм; через 6 мес — 400 мкм. Острота зрения до КЛ — 0,01; через 7 дней — 0,03;

через месяц — 0,05; через 6 мес — 0,05 с диафрагмой — 0,2.

Четвертый пациент, К., с трофической язвой трансплантата роговицы на фоне вторичной ЭЭД поступил в стационар с жалобами на низкое зрение, боль в глазу, с диагнозом: «язва, болезнь сквозного кератотрансплантата». Проведена сквозная кератопластика, на 5-й день — КЛ. По данным ОКТ до КЛ толщина трансплантата составляла 630 мкм; через 7 дней — 597 мкм; через месяц — 560 мкм, через

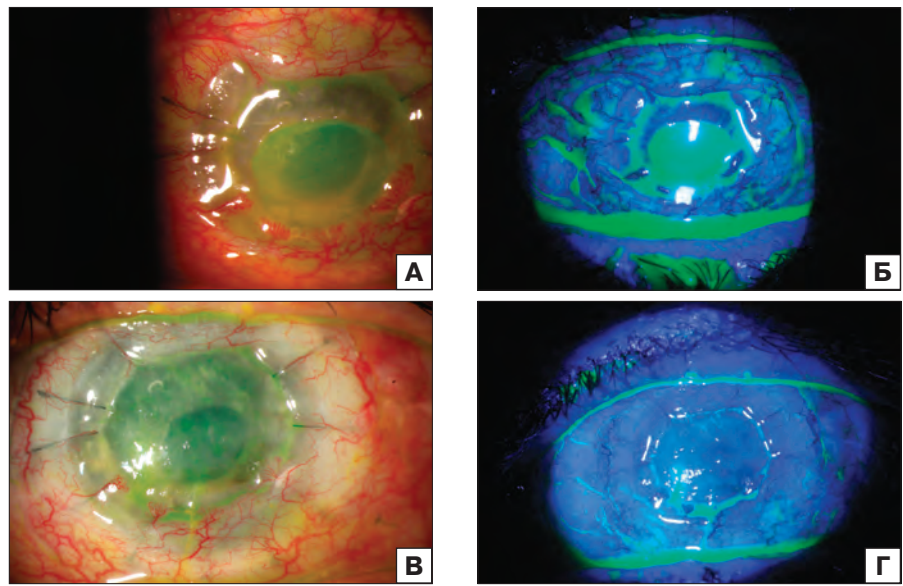


Рис. 4. Трофическая язва сквозного трансплантата до (А, Б) и после КЛ + ТАМ и снятия швов после блефарорафии через 14 дней (В, Г).

Fig. 4. Trophic graft ulcer before (A, B) and after crosslinking + amniotic membrane transplantation, 14 days after sutures removing after blepharorrhaphy (B, Г).

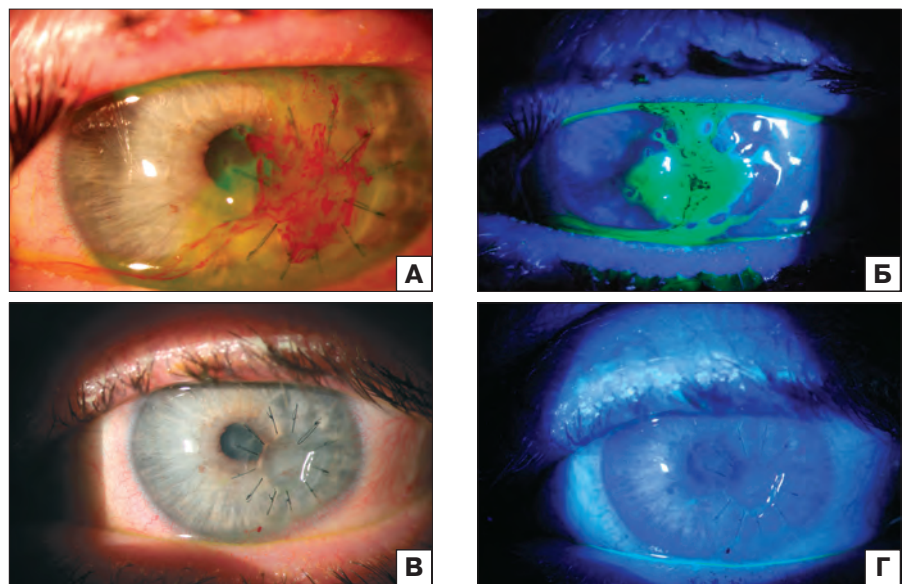


Рис. 5. Кросслинкинг послойного трансплантата роговицы до (А, Б) и спустя месяц после лечения (В, Г) акантамебной язвы роговицы.

Fig. 5. Crosslinking of layered corneal transplant before (A, B) and 1 month after treatment (B, Г) of Acanthamoeba corneal ulcer.

6 мес — 415 мкм. Острота зрения до КЛ — 0,005, через 7 дней — 0,005, через месяц — 0,005; через 6 мес — 0,005. Низкая острота зрения связана с сопутствующим заболеванием (возрастная макулярная дегенерация).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Под нашим наблюдением находилось 15 пациентов с язвами роговицы и трансплантата, которым предварительно была проведена безуспешная консервативная терапия в течение 2–3 нед. Все пациенты были разделены на две основные группы: с язвой роговицы и с язвой трансплантата. Были также выделены 3 варианта лечения язвенных поражений. В первом варианте КЛ проводился как основной метод лечения, во втором варианте КЛ проводился в сочетании с ТАМ и временной БР. В третьем варианте проводилась кератопластика + КЛ (на 5–7-й день после операции).

При первом варианте лечения получены результаты, свидетельствующие о существенном уменьшении корнеального синдрома у пациентов с собственной роговицей и трансплантатом уже на следующий день после КЛ; отмечалось очищение краев и дна язвы, снижение воспалительного отека по данным ОКТ, сокращение площади и глубины дефекта, а также повышение остроты зрения в отдаленном послеоперационном периоде. Полученные нами результаты коррелируют с данными S. Martins и соавт. [17], которые проводили углубленные исследования *in vitro* и выявили антимикробное действие рибофлавина в сочетании с ультрафиолетовым излучением.

При втором варианте лечения заживление и полная эпителизация роговицы наблюдались у всех пациентов. После уменьшения воспалительного отека (по данным ОКТ) в последующем проводилась ТАМ + БР (временная) с целью ускорения эпителизации и устранения механического воздействия внутренней поверхности век и ресниц на роговицу. ТАМ после КЛ была проведена у пациентов с замедленной эпителизацией роговицы и трансплантата, что привело к хорошим клиническим результатам.

При третьем варианте лечения — КЛ после кератопластики по поводу язвы с перфорацией роговицы — наблюдалось значительное уменьшение отека трансплантата, его уплотнение и прозрачное приживление у всех пациентов. После КЛ наступила активация кератогенеза, что способствовало укреплению стромы трансплантата и собственной роговицы.

Таким образом, нам представляется весьма перспективным дальнейшее применение КЛ в комбинированном лечении язв роговицы и трансплантата. Разработанные нами варианты лечения язв роговицы в сочетании с КЛ привели к заживлению роговицы в 100 % случаев и к повышению остроты

зрения. Однако, учитывая небольшое количество пациентов, требуется продолжение исследования для выбора оптимальных схем комбинированного лечения.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература

1. Каспарова Е.А. Гнойные язвы роговицы: клиника, диагностика, консервативное лечение. Вестник офтальмологии. 2015; 5: 106–19.
2. Ченцова Е.В., Вериго Е.Н., Яни Е. В., Хазамова А.И. Современные аспекты лечения язвенных поражений роговицы. Евроазия. 2016; 2 (2): 99–105.
3. Арестова Н.Н., Бржеский В.В., Вахова Е.В., Яни Е.В. Клиника, диагностика и консервативная терапия бактериальных язв роговицы. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2014: 16.
4. Труфанов С.В. Современные направления в хирургическом лечении буллезной кератопатии. Вестник офтальмологии. 2010; 3: 53–5.
5. Бикбов М.М., Бикбова, Г.М., Хабибуллин А.Ф. Применение кросслинкинга роговичного коллагена в лечении буллезной кератопатии. Офтальмохирургия. 2011; 1: 33–4.
6. Нероев В.В., Петухова А.Б., Данилова Д.Ю., Селиверстова Р.А., Гундорова Р.А. Кросслинкинг роговичного коллагена в лечении трофических и бактериальных язв роговицы. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (2): 25–7.
7. Жабрунова М.А., Захарова О.А., Новикова С.А., Белдовская Н.Ю. Коллагеновый кросслинкинг: новые возможности в лечении патологии роговицы. Офтальмологические ведомости. 2014; 7 (2): 50–9.
8. Tappeiner H., Jodlbauer A. Die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Substanzen. Leipzig: FCW Vogel; 1907.
9. Иомдина Е.Н., Воллензак Г. Экспериментальное укрепление роговицы и склеры путем повышения уровня их поперечной связанности. Биомеханика глаза 2007. Москва; 2007: 87–93.
10. Spoerl E., Seiler T. Techniques for stiffening the cornea. J. Refract. Surg. 1999; 15: 711–3.
11. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am. J. Ophthalmol. 2003; 135: 620–7.
12. Gadelha D.N., Cavalcanti B.M., Bravo V., et al. Therapeutic effect of corneal cross-linking on symptomatic bullous keratopathy. Arq. Bras. Oftalmol. 2009; 72 (4): 462–6.
13. Мороз З.И., Малюгин Б.Э., Горхова М.В. Результаты кератопластики при фистулах роговицы с использованием УФ-кросслинкинга модифицированного донорского материала. Офтальмохирургия. 2014; 2: 29–32.
14. Синельщикова И.В., Беляев Д.С., Петухова А.Б. Морфология и медикаментозная коррекция процессов репаративной регенерации при повреждении роговицы. Вестник офтальмологии. 2013; 1: 56–60.
15. Galvis V., Tello A., Gomez A.J., et al. Corneal transplantation at an ophthalmological referral center in Colombia: indications and techniques (2004–2011). Open Ophthalmol. 2013; 7: 30–3. doi: 10.2174/1874364101307010030
16. Нероев В.В., Петухова А.Б., Гундорова Р.А. и др. Кросслинкинг перед передней послойной кератопластикой. Офтальмологические ведомости. 2012; 5 (3): 56–60.
17. Martins S.A., Combs J. C., Noguera G., et al. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 nm) *in vitro* for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008; 49 (8): 3402–8. doi: 10.1167/iov.07-1592

18. Ferrari G., Iuliano L., Viganò M., Rama P. Impending corneal perforation after collagen cross-linking for herpetic keratitis. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2013; 39: 638–41. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.02.006
19. Micelli Ferrari T., Leozappa M., Lorusso M., Epifani E., Micelli Ferrari L. Escherichia coli keratitis treated with ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking: a case report. *Eur. J. Ophthalmol.* 2009; 19 (2): 295–7.

Поступила: 06.03.2017

Crosslinking in the complex treatment of corneal ulceration and corneal grafting

E.V. Chentsova — Dr. Med. Sci., professor, head, Department of Traumatology and Reconstructive Surgery

E.N. Verigo — Dr. Med. Sci., professor, leading researcher, Department of Traumatology and Reconstructive Surgery

P.V. Makarov — Dr. Med. Sci., leading researcher, Department of Traumatology and Reconstructive Surgery

A.I. Khazamova — Ph. D. student, Department of Traumatology and Reconstructive Surgery

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
 hazamova.aiza@yandex.ru

Purpose: to study the impact of crosslinking (CL) on the healing of corneal ulcers of various etiologies. **Materials and methods.** Treatment results of 15 patients with corneal and transplant ulcers by CL and its combination with other surgical interventions were analyzed. **Results.** For the first time three options of combined treatment of corneal ulcers were proposed: 1) CL as an independent method; 2) CL combined with transplantation of amniotic membrane (TAM) and temporary tarsorrhaphy; 3) corneal grafting combined with CL. The main diagnostic technique of treatment result evaluation was OCT of the anterior segment of the eye. **Results.** CL was found to contribute to the cleaning of the bottom and the edges of the ulcer surface, to promote the resorption of the hypopyon and the edema, leads to rapid healing of the ulcer and the reduction of the corneal syndrome and increases visual acuity. **Conclusion.** The obtained data indicate the need for further study of the impact of CL on the healing process of corneal and transplant ulcers.

Keywords: corneal ulcer, transplant ulcer, crosslinking, transplantation of amniotic membrane, corneal grafting.

For citations: Chentsova E.V., Verigo E.N., Makarov P.V., Khazamova A.I. Crosslinking in the complex treatment of corneal ulceration and corneal grafting. *Russian ophthalmological journal.* 2017; 10 (3): 93–100. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-93-100 (in Russian)

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

References

1. Kasparova E.A. Purulent corneal ulcers: clinical picture, diagnosis, conservative treatment. *Vestnik oftal'mologii.* 2015; 5:106–19 (in Russian).
2. Chentsova E.V., Verigo E.N., Yani E.V., Khazamova A.I. Modern aspects of the treatment of ulcerative lesions of the cornea. *J. Euroasia.* 2016; 2 (2): 99–105 (in Russian).
3. Arestova N.N., Brzesky V.V., Vakhova E.V., Yani E.V. Clinical findings, diagnostics and conservative treatment of bacterial corneal ulcers. *Federal Clinical Recommendations.* Moscow; 2014 (in Russian)
4. Trufanov S.V. Modern trends in surgical treatment of bullous keratopathy. *Vestnik oftal'mologii.* 2010; 3: 53–5 (in Russian).
5. Bikbov M.M., Bikbova G.M., Khabibullin A.F. Application of crosslinking of corneal collagen in treatment of bullous keratopathy. *Oftal'mokhirurgija.* 2011; 1: 33–4 (in Russian).
6. Neroev V.V., Petukhova A.B., Danilova D.Yu., Seliverstova R.A., Gundorova R.A. Cross-linking of corneal collagen in the treatment of trophic and bacterial corneal ulcers. *Russian ophthalmological journal.* 2013; 6 (2): 25–7 (in Russian).
7. Zhabrunova M.A., Zakharova O.A., Novikova S.A., Beldovskaya N.Yu. Collagenous cross-breeding: new opportunities in treating the pathology of the cornea. *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2014; 7 (2): 50–9 (in Russian).
8. Tappeiner H., Jodlbauer A. Die sensibilisierende Wirkung fluorescierender Substanzen. Leipzig : FCW Vogel; 1907.
9. Iomdina E.N., Wollensak G. Experimental strengthening of the cornea and sclera by increasing the level of their cross-linking. In: *Eye Biomechanics 2007.* Moscow; 2007: 87–93 (in Russian).
10. Spoerl E., Seiler T. Techniques for stiffening the cornea. *J. Refract. Surg.* 1999; 15: 711–3.

11. *Wollensak G., Spoerl E., Seiler T.* Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135: 620–7.
12. *Gadelha D.N., Cavalcanti B.M., Bravo V., et al.* Therapeutic effect of corneal cross-linking on symptomatic bullous keratopathy. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2009; 72 (4): 462–6.
13. *Moroz Z.I., Malyugin B.E., Gorokhova M.V.* Results of keratoplasty in corneal fistulas using UV cross-dressing of modified donor material. *Oftal'mokhirurgija.* 2014; 2: 29–32 (in Russian).
14. *Sinelschikova I.V., Belyaev D.S., Petukhova A.B.* Morphology and pharmacological correction of the processes of reparative regeneration of corneal damage. *Vestnik oftal'mologii.* 2013; 1: 56–60 (in Russian).
15. *Galvis V., Tello A., Gomez A.J., et al.* Corneal transplantation at an ophthalmological referral center in Colombia: indications and techniques (2004–2011). *Open Ophthalmol.* 2013; 7: 30–3. doi: 10.2174/1874364101307010030
16. *Neroev V.V., Petukhova A.B., Gundorova R.A., et al.* Crosslinking before anterior lamellar keratoplasty. *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2012; 5 (3): 56–60 (in Russian).
17. *Martins S.A., Combs J.C., Noguera G., et al.* Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 nm) in vitro for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49 (8): 3402–8. doi: 10.1167/iovs.07-1592
18. *Ferrari G., Iuliano L., Viganò M., Rama P.* Impending corneal perforation after collagen cross-linking for herpetic keratitis. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2013; 39: 638–41. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.02.006
19. *Micelli Ferrari T., Leozappa M., Lorusso M., Epifani E., Micelli Ferrari L.* Escherichia coli keratitis treated with ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking: a case report. *Eur. J. Ophthalmol.* 2009; 19 (2): 295–7.

Для контактов: Хазамова Айзанат Иманшапиевна
E-mail: hazamova.aiza@yandex.ru