

На правах рукописи

Голикова Виктория Алексеевна

**Экспериментальные, морфологические и клинические исследования
для выбора тактики лечения бактериальных язв роговицы**

14.01.07 – глазные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России (директор института – академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор **Нероев В.В.**)

Научный руководитель: Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Нероев Владимир Владимирович**

Официальные оппоненты:

Овечкин Игорь Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Майчук Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, заведующий отделом терапевтической офтальмологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

Защита диссертации состоится « » 2021 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.042.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России (105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте www.igb.ru ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России (105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19).

Автореферат разослан «__» _____ 2021г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Филатова И. А.

Общая характеристика работы

Актуальность темы и степень ее разработки. Язвенные поражения роговицы составляют от 47 до 70% всех заболеваний роговицы. По данным ВОЗ роговичная слепота является четвертой причиной слепоты, составляя 5,1% во всем мире и 5,9% в Российской Федерации. (*Pascolini D., Mariotti S.P.M., 2010*). Язвы роговицы в структуре роговичной слепоты занимают 9%. (*Нероев В.В, Яни Е.В., 2015*) Существует множество классификаций язв роговицы (*Кунт, 1887, Скрипченко З.М. и соавт., 1978, Осташевский В.Л., Горгиладзе Т.У., 1984, Каспаров А.А. и соавт., 1987, Майчук Ю.Ф., 2000, Степанов В.К., 2006, Шаимова В.А., 2007*), но отсутствует универсальная классификация, учитывающая все возможные параметры в шкале оценки тяжести течения, выражающая их в количественном отношении. Проблема эффективного лечения бактериальных язв роговицы и регенерации роговичной ткани остается актуальной, несмотря на большой арсенал лекарственных препаратов. (*Leibovitch I., et al., 2005*). Трудность лечения данного состояния обусловлена многогранностью патогенеза язвенного процесса. Использование кортикостероидов при лечении бактериального кератита и язв роговицы в литературе также обсуждается давно (*Acharya N.R. et al., 2009; Cohen E.J.M. et al., 2009; Hindman H.B. et al., 2009*). Ранее в отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз НМИЦ ГБ им. Гельмгольца проводилось исследование системного клеточного иммунного ответа на антигены роговицы у пациентов с центральными язвами роговицы инфекционной природы. (*Нероев В.В., Ковалева Л.А. и соав., 2016*). Выявлено, что 30% пациентов с центральными язвами роговицы имели тканеспецифическую аутоенсибилизацию, в связи с чем было показано клинически, что применение кортикостероидов у данной группы пациентов давало высокие результаты в лечении инфекционных язв и сокращало сроки выздоровления. В настоящее время отсутствуют четкие схемы лечения бактериальных язв роговицы, включающие кортикостероидную терапию, а действие кортикостероидов на процессы репарации и регенерации роговичной ткани при язвенном процессе и характеристики новообразованной рубцовой ткани, недостаточно изучено.

Альтернативным методом лечения бактериальных язвенных поражений роговицы является ультрафиолетовый (УФА) кросслинкинг роговичного коллагена (*Alio J.L. et al.,*

2013). В настоящее время нет единого мнения о наиболее адекватном протоколе лечения бактериальных язв роговицы с помощью коллагенового кросслинкинга. Сотрудниками ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России при нашем участии совместно с Елатомским приборным заводом было разработано новое устройство для УФА кросслинкинга роговицы («Кросскор») с техническими характеристиками излучения, соответствующими Дрезденскому протоколу (длина волны – 365 нм, мощность излучения – 3,0 мВт/см²), которое позволяет варьировать продолжительность и кратность его проведения, а также площадь зоны воздействия, поскольку снабжено специальными сменными насадками, предназначенными для ее формирования в зависимости от размера пораженного участка роговицы. (Патент № 199825 от 22.09.2020 «Устройство для кросслинкинга роговицы».) В связи с вышеизложенным исследование применения кортикостероидных препаратов и локального УФА кросслинкинга для лечения бактериальных язв роговицы на экспериментальных моделях с последующим морфологическим исследованием процессов репарации и регенерации роговичной ткани является актуальным для разработки новых алгоритмов лечения для использования в клинической практике, что явилось основанием для проведения данного исследования.

Цель настоящей работы: выбор тактики лечения бактериальных язв роговицы на основании экспериментальных, морфологических и клинических исследований

Задачи исследования:

1. Разработать экспериментальную модель бактериальной язвы роговицы кролика
2. На экспериментальной модели бактериальной язвы роговицы провести клинимоρφологическое исследование алгоритмов лечения с применением кортикостероидного препарата
3. На экспериментальной модели бактериальной язвы роговицы провести клинимоρφологическое исследование алгоритмов лечения с применением локального ультрафиолетового кросслинкинга с помощью нового устройства «Кросскор».
4. По результатам экспериментальных и морфологических исследований изучить клинические подходы к лечению бактериальных язв роговицы. Разработать шкалу определения степени тяжести язв роговицы с учетом данных клинических, инструментальных и лабораторных исследований и алгоритм лечения бактериальных

язв роговицы с учетом шкалы степени тяжести поражения для использования в клинической практике.

Научная новизна

1. Разработана новая патогенетически обоснованная модель бактериальной язвы роговицы кролика, позволяющая контролировать объем повреждения роговицы и не допускающая грубой травматизации ее глубоких слоев.
2. Впервые на экспериментальной модели бактериальной язвы роговицы изучено клинико-морфологическое воздействие различных алгоритмов лечения на процессы репарации и регенерации роговичной ткани.
3. Впервые на экспериментальной модели бактериальной язвы роговицы проведено клинико-морфологическое исследование применения локального ультрафиолетового кросслинкинга с помощью нового устройства «Кросскор» (Патент № 199825 от 22.09.2020 «Устройство для кросслинкинга роговицы») и показана его эффективность.
4. Впервые разработана балльная шкала оценки степени тяжести язв роговицы (Патент № 2718565 от 08.04.2020 «Способ определения степени тяжести язвы роговицы»).
5. Впервые в клинической практике проведено сравнительное исследование результатов лечения бактериальных язв роговицы с учетом разработанной балльной шкалы оценки степени тяжести поражения.
6. Предложенный алгоритм лечения с применением кортикостероидного препарата пациентов с бактериальными язвами роговицы различной степени тяжести патогенетически обоснован на основании полученных морфологических данных.

Практическая и теоретическая значимость

1. Новая экспериментальная модель бактериальной язвы роговицы максимально приближена к таковой у человека, легко воспроизводима, позволяет изучать особенности течения язвенного процесса, оценивать результаты различных методов лечения.
2. На основании клинико-морфологического исследования установлена возможность действия лекарственных препаратов на процессы регенерации и репарации роговичной ткани путем влияния на различные звенья патогенеза бактериальных язв роговицы и доказана эффективность алгоритма их лечения, включающего применение кортикостероидного препарата. С учетом предложенной балльной шкалы комплексной оценки степени тяжести язвы роговицы, объективно контролирующей течение

язвенного процесса в роговице, алгоритм лечения с применением кортикостероидного препарата позволяет сокращать сроки лечения и обеспечивать лучшие функциональные результаты.

3. Полученные клинико-морфологические результаты показали высокую эффективность локального УФА кросслинкинга, проведенного с помощью нового устройства «Кросскор», в лечении экспериментальных бактериальных язв роговицы, что свидетельствует о безусловной перспективности использования этой технологии для лечения язв роговицы бактериальной этиологии в клинической практике.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного когортного открытого исследования с использованием экспериментальных, клинических, инструментальных и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Новая экспериментальная модель бактериальной язвы роговицы патогенетически обоснована и максимально приближена к таковой у человека. Модель легко воспроизводима и позволяет изучать особенности патогенеза язвенного процесса, оценивать результаты различных экспериментальных методов лечения.
2. Учитывая неоднозначное мнение по поводу применения кортикостероидов, изучен алгоритм экспериментального лечения с использованием кортикостероидного препарата Дексаметазон. Алгоритм позволяет сократить сроки выздоровления в сравнении со схемами только антибактериального лечения язвы роговицы у кроликов. Данный эффект достигается за счет быстрого снижения общей воспалительной реакции и уменьшения диаметра язвенного дефекта, в результате чего в исходе заболевания идентифицируются бессосудистые рубцы с мономорфным волокнистым строением фиброзной ткани, что более благоприятно в оптическом отношении.
3. Наряду с консервативным лечением использование локального УФА-кросслинкинга для лечения экспериментальных бактериальных язв роговицы с помощью нового прибора «Кросскор» обеспечивает в короткие сроки формирование высокоупорядоченной новообразованной фиброзной ткани, что имеет большое значение для поддержания прозрачности роговицы и обосновывает перспективность использования данного метода лечения.

4. Разработанная балльная шкала определения степени тяжести язв роговицы позволяет количественно оценить различные параметры воспалительного процесса, помогает выбрать оптимальную терапию, прогнозировать ее продолжительность и объективно оценить результаты лечения.
5. Патогенетически обоснованный алгоритм лечения бактериальных язв роговицы, включающий применение кортикостероидного препарата Дексаметазон в парабульбарных инъекциях по 0,3 мл 1 раз в сутки ежедневно, учитывающий степень тяжести язвенного поражения, показатели толщины роговицы в зоне язвенного дефекта и его диаметра, в сроки от 15 до 25 дней, представляется эффективным при условии инструментального контроля предложенных параметров.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки данных. Работа выполнена с использованием современных клинических, инструментальных и диагностических методов исследования. Методы статистической обработки полученных результатов адекватны поставленным задачам. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Экспертном Совете по «Красному глазу» в рамках научной конференции «Невские горизонты» (Санкт-Петербург, 2018), на научно-практических конференциях: РООФ (Москва, 2019), «Актуальные вопросы офтальмологии» (Москва, 2019). Апробация диссертационной работы состоялась 23 сентября 2020 года на объединенной научной конференции отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе – 6 в центральных рецензируемых журналах из списка ВАК, получено 2 патента РФ: патент № 2718565 от 08.04.2020, патент № 199825 от 22.09.2020.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России и в образовательные программы кафедры непрерывного медицинского образования ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 131 странице машинописи и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 27 рисунками и 18 таблицами. Список литературы содержит 165 источников (32 отечественных и 133 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В рамках диссертационной работы было проведено экспериментальное и клиническое исследование. Экспериментальное исследование выполнено на базе научного экспериментального центра (начальник отдела - к.б.н. Щипанова А.И.), клиническое исследование выполнено на базе отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз (начальник отдела - к.м.н. Яни Е.В.), патогистологическое исследование выполнено на базе отдела патологической анатомии и гистологии (руководитель - проф., д.м.н. Хорошилова - Маслова И.П.) ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России в период с 2017 по 2020 гг. Исследование локального УФА-кросслинкинга для лечения экспериментальных бактериальных язв с помощью нового устройства «Кросскор» было проведено совместно с отделом патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики при участии проф., д.б.н. Иомдиной Е.Н. (начальник отдела - проф., д.м.н. Тарутта Е.П.).

Материал и экспериментальные методы исследования

Модель бактериальной язвы роговицы у кролика. Для эксперимента в отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца была разработана модель бактериальной язвы роговицы у кролика (рис.1), прототипом которой явилась известная ранее модель бактериального кератита, с учетом особенностей патогенеза, а именно учитывающая все его стадии, основанная на роли объема повреждения. В эксперименте использовался штамм *Staphylococcus aureus* ATCC6538-R = 209Р, полученный в ФГБУ "НЦЭСМП" Минздрава РФ. Экспериментальное лечение начинали через 24 ч. Лечение в экспериментальной группе выполнено автором самостоятельно.



Рис. 1. Бактериальная язва роговицы кролика через 24 часа после моделирования

Характеристика экспериментального материала исследования алгоритмов консервативного лечения бактериальной язвы роговицы. Было использовано 40 кроликов, которые случайно были разделены на 4 группы по 10 особей (по 10 глаз), включая группу контроля – 10 глаз. После моделирования язвы роговицы в трех группах проводилось одинаковое местное антибактериальное лечение (АБ) — 4 раза в сутки антибиотик из группы аминогликозидов в каплях (Тобрамицин 0,3%) и 4 раза в сутки антибиотик из группы фторхинолонов в виде мази (Офлоксацин 3 мг/г) в течение 14 дней. В 1-ой группе проводилось только местное АБ лечение. Во 2-ой группе к местному АБ лечению добавлены парабульбарные инъекции (ПБ) раствора Дексаметазона (4 мг/мл) - 0,2 мл 1 раз в сутки. В 3-ей группе к местному АБ лечению добавлены инъекции раствора Дексаметазона (4 мг/мл) - 0,3 мл в холку 1 раз в сутки. В контрольной 4-ой группе после моделирования язвы роговицы проводили клиническое наблюдение и изучение изменений без лечения и каких-либо вмешательств

Устройство для проведения локального ультрафиолетового кросслинкинга роговицы. В связи с поставленными задачами в эксперименте для оценки алгоритма лечения с помощью локального ультрафиолетового кросслинкинга использовалось новое устройство, разработанное в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России совместно с Елатомским приборным заводом для ультрафиолетового кросслинкинга роговицы (*«Кросскор»*) с техническими характеристиками излучения, соответствующими Дрезденскому протоколу (длина волны – 365 нм, мощность излучения – 3,0 мВт/см²), которое позволяет варьировать продолжительность и кратность его проведения, а также площадь зоны воздействия. (*Патент № 199825 от 22.09.2020 «Устройство для кросслинкинга роговицы»*).

Характеристика экспериментального материала исследования алгоритма лечения с помощью локального ультрафиолетового кросслинкинга. Исследование включало 15 кроликов (30 глаз) породы Шиншилла весом до 3 кг. Каждому кролику на двух глазах была смоделирована бактериальная язва роговицы. Экспериментальное лечение начинали через 24 часа после моделирования. Экспериментальные животные были случайно разделены на 3 группы лечения (две опытные и одну контрольную) по 5 особей (10 глаз) в каждой группе. В группе контроля использовали только антибактериальное лечение (АБ): 4 раза в сутки антибиотик из группы аминогликозидов в каплях (Тобрамицин 0,3%) и 4 раза в сутки антибиотик из группы фторхинолонов в виде мази (Офлоксацин 3 мг/г) в течение 14 дней. В 1-ой опытной группе применяли только кросслинкинг роговицы (УФА+рибофлавин) с помощью устройства «Кросскор», во 2-ой опытной группе дополнительно к кросслинкингу (УФА+рибофлавин) применяли такое же антибактериальное лечение, как и в контрольной группе. Для проведения УФА кросслинкинга «Кросскор» использовали в следующих режимах: в соответствии с размером язвы для первой процедуры была выбрана насадка световода с диаметром 6 мм и предусмотрена продолжительность воздействия в 5 минут, для второй процедуры, которая была проведена через 3 дня после первой, была выбрана насадка световода с диаметром 6 мм и предусмотрена продолжительность - 6 минут, через три дня была проведена заключительная - третья процедура, для которой в связи с сократившейся площадью язвенного поражения была выбрана насадка меньшего диаметра – 4 мм и предусмотрена продолжительность - 6 минут. Перед проведением кросслинкинга (за 30 минут до его начала) и в течение самой процедуры каждые 1-2 минуты проводили инстилляцию 0,1% рибофлавина. (рис.2)



Рис. 2. Процедура УФА-кросслинкинга язвенного дефекта роговицы кролика с помощью устройства «Кросскор»

Методы оценки алгоритмов лечения бактериальных язв роговицы в эксперименте. Клиническую картину и динамику течения заболевания в эксперименте

оценивали с помощью биомикроскопии, флюоресцеиновой пробы, фоторегистрации переднего отдела глаза, оптической когерентной томографии переднего отдела глаза (ОКТ–ПОГ) (Visante OCT модель 1000 (Carl Zeiss, Германия). Также с целью оценки воспалительных изменений нами была разработана количественная система оценки в баллах (раздражение глаза: отек век, инъекция, отделяемое – максимально 3 балла, увеальные явления – 3 балла, диаметр язвенного дефекта – 5 баллов, максимальный суммарный балл составлял 11). Морфоструктурную оценку и оценку безопасности применения лекарственных препаратов проводили путем патогистологического изучения структур глазного яблока. Для морфологического исследования использовали микроскопическую систему «Leica» с встроенной цифровой камерой при увеличении 100—600. Захват и анализ изображений проводили с помощью цифровой видеокамеры Leica DFC 420 C.

Материал и методы клинического исследования

Характеристика клинического материала. В рамках диссертационной работы было обследовано и пролечено 63 пациента с бактериальной язвой роговицы. С целью определения степени тяжести язвы роговицы нами была разработана количественная система оценки в баллах. (Патент № 2718565 от 08.04.2020 «Способ определения степени тяжести язвы роговицы»). Для исследования **46 пациентов** основной клинической группы были разделены в соответствии со степенями тяжести бактериальных язв роговицы по разработанной шкале : **1 группа** – 18 пациентов (мужчин – 8, женщин – 10) в возрасте от 19 до 69 лет (в среднем 39 ± 16 лет) с язвой роговицы **легкой степени** тяжести; **2 группа** – 17 пациентов (мужчин – 10, женщин – 7) в возрасте от 19 до 69 лет (в среднем 46 ± 17 лет) с язвой роговицы **средней степени** тяжести; **3 группа** – 11 пациентов (мужчин – 5, женщин – 6) в возрасте от 25 до 78 лет (в среднем - 53 ± 13 года) с **тяжелым течением** язвы роговицы Для сравнительной оценки эффективности предложенного алгоритма лечения язв роговицы легкой степени тяжести была сформирована **группа контроля** - 17 пациентов (мужчин – 8, женщин – 9) в возрасте от 18 до 77 лет (в среднем 40 ± 18 лет) с язвой роговицы **легкой степени** тяжести. Пациенты с язвой роговицы легкой степени тяжести (*контрольная и 1 группа*) получали только местное лечение. Пациенты с язвами роговицы средней и тяжелой степени (*2 и 3 группа*) получали антибактериальную и противовоспалительную терапию

системно в виде внутримышечных инъекций. Пациенты *1, 2 и 3 группы* дополнительно к общепринятому лечению получали парабульбарные инъекции Дексаметазона (4 мг/мл) - 0,3 мл с первого дня в течение всего периода лечения. Сравнение с контрольной группой, включавшей пациентов с язвой роговицы легкой степени, позволило оценить степень эффективности применения Дексаметазона в парабульбарных инъекциях более точно, исключая действие системных препаратов.

Клинические методы исследования. Для оценки параметров, которые учитывает разработанная шкала, комплексное обследование пациентов включало визометрию, биомикроскопию с использованием флюоресцеинового теста, тонометрию, оптическую когерентную томографию переднего отдела глаза (ОКТ-ПОГ) (Visante OCT модель 1000 (Carl Zeiss, Германия), лабораторные бактериологические исследования. Каждый параметр вычисляли в баллах, после чего определяли их сумму, которая соответствовала трем степеням тяжести язвы роговицы – легкой, средней и тяжелой (табл. 1). Все исследования выполнены автором самостоятельно.

Таблица.1 Шкала для определения степени тяжести язв роговицы

Симптом	Оценка
Раздражение глаза (перикорнеальная инъекция)	0 – нет 1 – легкая 2 – средняя 3 – выраженная
Отделяемое	0 – нет 2 – есть
Локализация язвенного дефекта	3 – центральная зона + от 0 до 4: 1 балл за квадрант
Глубина язвенного дефекта	1 – до поверхностных слоев стромы 3 – до средних слоев стромы 5 – до десцеметовой оболочки
Увеальные явления	0 – нет 2 – есть
Состояние передней камеры (п/к)	0 – нет клеток во влаге п/к 1 – 20 клеток во влаге п/к 2 –> 20 клеток во влаге п/к 3 – уровень гипопиона во влаге п/к 4 – п/к не просматривается
ВГД	0 – норма 1 – повышено 2 – понижено

Оптическая когерентная томография переднего отдела глаза	1 –толщина роговицы в зоне язвенного дефекта больше или равна 366 мкм, 2 –толщина роговицы в зоне язвенного дефекта равна 183 - 365 мкм, 3 –толщина роговицы в зоне язвенного дефекта менее 183мкм
Предполагаемая этиология	1 – трофическая 2 – краевая 3 – вирусная 4 – бактериальная 5 – грибковая
Длительность течения	1 – медленно прогрессирующие 3 – быстро прогрессирующие 5 – молниеносное течение
Интенсивность помутнения роговицы в исходе прогностически	1 – незначительное 2 – средней степени выраженности 3 – грубое помутнение со значительным снижением остроты зрения
Степень тяжести по суммарному баллу	<i>Меньше 20 – легкой степени тяжести</i> <i>От 20 до 28 – средней степени тяжести</i> <i>Больше 28 – тяжелое течение</i>

В ходе клинического исследования отдельно оценивали язвенный дефект с помощью измерений на ОКТ - ПОГ. Обследование проводили по протоколу All scans. Для количественной оценки были выбраны следующие параметры: 1. Диаметр язвы роговицы - **d** (в мм) (измерение в меридиане с максимальным распространением язвенного дефекта). Результат сопоставляли с измерением при осмотре на щелевой лампе. 2. Для оценки глубины язвенного дефекта был разработан коэффициент **Kr**, равный отношению толщины роговицы в зоне язвенного дефекта к толщине роговицы вне зоны язвенного дефекта на расстоянии 0,1-0,2мм. Данный параметр позволяет более точно оценить глубину язвы роговицы, исключить погрешность измерения, связанную с отеком и инфильтрацией роговицы (рис.3).

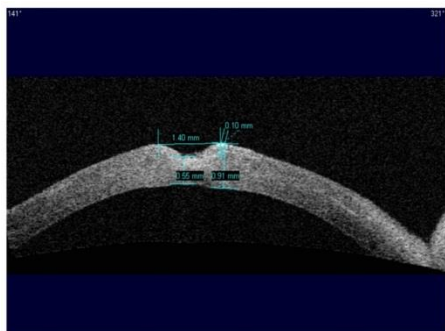


Рис. 3 Оценка язвенного дефекта роговицы по ОКТ - ПОГ: $d = 1,4$ мм, $Kr = 0,55/0,9 = 0,61$

Статистические методы анализа результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования выполнена автором самостоятельно с использованием приложения Microsoft Excel 2007, при помощи пакета статистического анализа Statistica 10 («StatSoft», США). В исследовании использованы современные методы обработки информации и статистического анализа, включая параметрические и непараметрические тесты. Проводили расчет среднего значения показателя и среднего отклонения ($M \pm \sigma$), средней ошибки средней арифметической (m). Показатели достоверности различий между категориями рассчитывались параметрической статистики (t критерий Стьюдента) и непараметрическим (U - критерий Манна-Уитни) статистическими методами. Показатели со значением $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Все результаты получены совместно с акад. РАН, д.м.н., проф. Нероевым В.В., к.м.н. Яни Е.В, д.м.н. Хорошиловой – Масловой И.П., проф., д.б.н. Иомдиной Е.Н.

Результаты лечения экспериментальных бактериальных язв роговицы с применением различных алгоритмов лечения. Достоверное снижение общей воспалительной реакции в переднем отделе глаза в 1 группе происходило, начиная с 3 суток, во 2 и 3 группе – со 2 суток, в контрольной группе – с 3 суток ($p < 0,05$). Средний суммарный балл оценки воспалительных изменений переднего отдела глаза на 9 сутки в 1 группе составил $3,7 \pm 0,4$ баллов, во 2 и 3 группе – 0 баллов, в 4 (контрольной) группе – $4,0 \pm 0,6$ баллов. (рис.4)

По данным ОКТ-ПОГ отмечалось статистически достоверное уменьшение толщины роговицы в зоне изъязвления за счет снижения отека и инфильтрации в 1 группе через 7 дней – в среднем на $148,2 \pm 32,6$ нм, во 2 группе – на $363,3 \pm 82,0$ нм, в 3 группе – на $362,8 \pm 81,2$ нм, в 4 группе – на $135,9 \pm 40,0$ нм и через 14 дней в 1 группе – на $210,2 \pm 37,8$ нм, во 2 группе – на $75,9 \pm 67,2$ нм, в 3 группе – на $75,2 \pm 67,0$ нм, в 4 (контрольной) группе – на $162,9 \pm 39,6$ нм. Только во 2 и 3 группе в 90% глаз отмечали помутнение легкой степени без васкуляризации, в остальных случаях наблюдали грубое или средней степени помутнение с васкуляризацией (рис.5).

Результаты оценки течения воспалительного процесса при различных алгоритмах лечения экспериментальных бактериальных язв роговицы

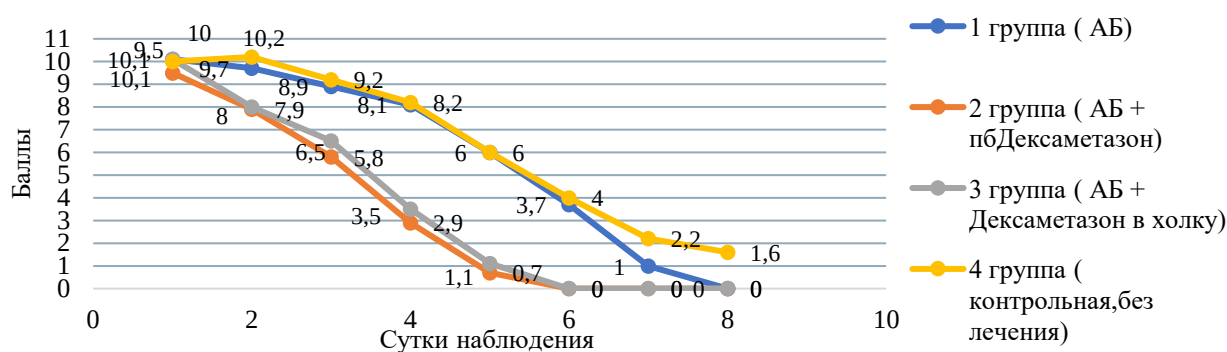


Рис.4. Динамика воспалительного процесса в эксперименте

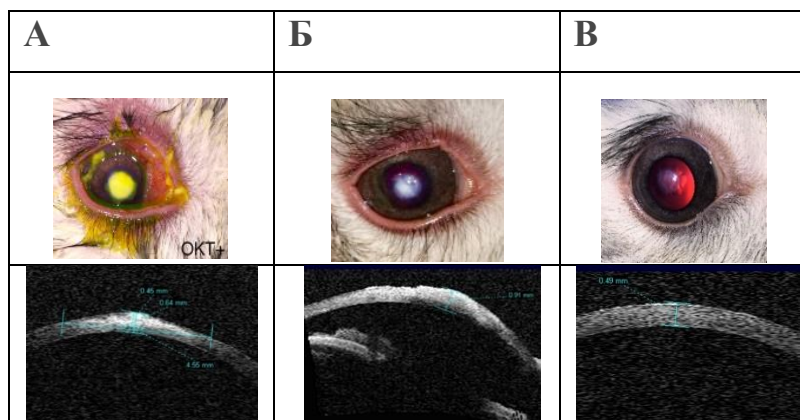


Рис. 5. Сравнение данных клинической картины и ОКТ-ПОГ во 2 группе (АБ+ пб Дексаметазон): 24 ч. после моделирования язвы роговицы (А) и 7 сутки лечения (Б) и 14 сутки лечения (В)

Лучшие результаты в лечении экспериментальной язвы роговицы были получены во 2 группе с применением парабульбарных инъекций раствора Дексаметазона (4 мг/мл) – 0,2 мл 1 раз в сутки и 3 группе с применением инъекций раствора Дексаметазона (4 мг/мл) – 0,3 мл в холку 1 раз в сутки.

Морфологическое исследование показало, что добавление кортикостероидов в ранние сроки лечения бактериальных язв роговицы сопровождается ингибированием воспалительного процесса, что сокращает процессы коллагенолиза и уменьшает размеры язвенного дефекта. Это характеризуется слабо выраженной воспалительной инфильтрацией в рубцовой ткани, что ограничивает зону язвенного поражения. Ингибирование ангиогенеза приводит к изменению качества рубцовой ткани. (рис.6).

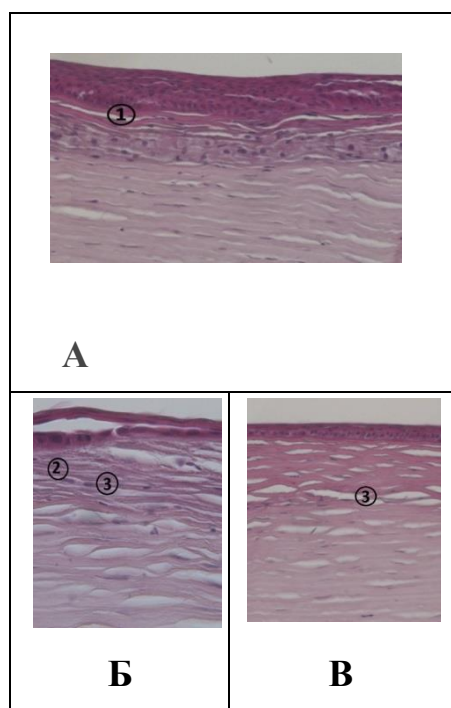


Рис. 6. Группа 2 (с применением местного антибактериального лечения и кортикостероидного препарата п/б), срок 14 дней: базальная мембрана эпителия (1), новообразованная рубцовая ткань (2), волокнистые компоненты рубцовой ткани приближены к нормальному строению (3). Окраска гематоксилин – эозином (H&E), (А, Б, В - х200)

Подобный процесс выявляется при морфологической идентификации постязвенных рубцов во 2 группе эксперимента, где антибактериальную терапию комбинировали с местным парабульбарным введением Дексаметазона. Согласно анализу данных клинического и гистологического исследования,

представляется предпочтительным парабульбарный способ введения кортикостероидного препарата, так как при системном введении (3 группа эксперимента) в значительной степени наблюдали угнетение всех пролиферативных процессов, что выражалось в истончении роговицы в зоне язвы. Таким образом, контролируемое добавление парабульбарных инъекций кортикостероидного препарата (раствора Дексаметазона (4 мг/мл) 1 раз в сутки в течение 14 дней) может быть рекомендовано в качестве патогенетической терапии при бактериальной язве роговицы.

Результаты лечения бактериальных язв роговицы с помощью локального ультрафиолетового кросслинкинга. На фоне лечения обнаружено достоверное снижение общей воспалительной реакции в 1-ой (УФА воздействие) и 2-ой (УФА воздействие+АБ) опытных группах, начиная с 3 суток, в контрольной группе – с 5 суток ($p < 0,05$, сравнение проведено по U-критерию Mann-Whitney). Средний суммарный балл оценки воспалительных изменений переднего отдела глаза на 9 сутки в контрольной группе составил $3,7 \pm 0,4$ балла, в 1-ой опытной группе – $0,8 \pm 1,3$ баллов, во 2-ой опытной группе – $3,6 \pm 0,8$ баллов, что свидетельствует о достоверно более высокой эффективности проводимого лечения в 1-ой опытной группе. Обнаружено, что в 1-ой опытной группе на 9 сутки во всех случаях сформировалось легкое помутнение. Во 2-ой опытной группе и в группе контроля в 90% случаев на 9 сутки в проекции язвенного

дефекта наблюдалось грубое помутнение с васкуляризацией. Эти данные также свидетельствуют о достоверно более высокой эффективности локального УФА кросслинкинга по сравнению другими видами лечения язв роговицы, которые применялись в данном экспериментальном исследовании.

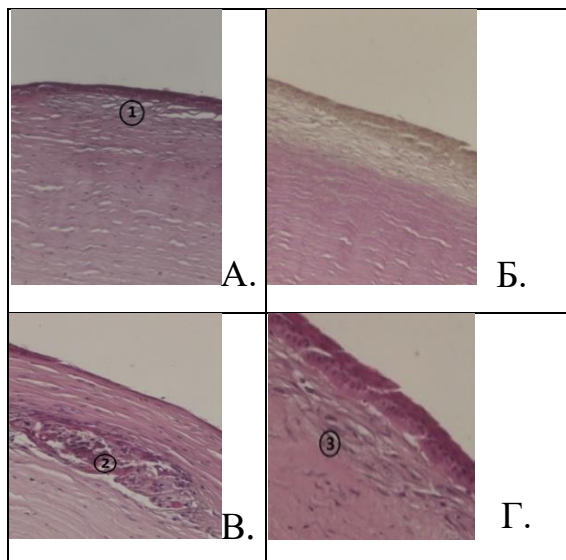


Рис. 7. 1-я опытная группа (УФА кросслинкинг), срок наблюдения – 14 дней. А, Б: новообразованная рубцовая ткань с упорядоченным расположением фибрилл, замещающая язвенный дефект (1). А: Окраска гематоксилин – эозином, х200; Б: Окраска по Ван Гизон, х200; В: фрагмент клеточной инфильтрации (2), окраска гематоксилин – эозином, х200; Г: обилие кератоцитов (3). окраска гематоксилин – эозином, х200

Впервые проведенная нами морфологическая идентификация постязвенных рубцов показала разницу в структуре рубцовой ткани, сформированной под влиянием УФА кросслинкинга и без него. Различие заключалось в формировании бессосудистых рубцов с мономорфным волокнистым строением фиброзной ткани только в 1-ой опытной группе (УФА - кросслинкинг), что в оптическом отношении имеет значительное преимущество (рис.7). Морфологические данные также были сходны с рубцеванием при кортикостероидном лечении.

Исследование показало, что три процедуры локального кросслинкинга с помощью прибора «Кросскор» общей продолжительностью в 17 мин. (5, 6 и 6 мин.), проведенные в течение одной недели, позволили к 9-ому дню наблюдения купировать воспалительный процесс и достичь эпителизации язвенного дефекта роговицы у всех кроликов 1-ой опытной группы. Такой результат был получен при использовании параметров УФА воздействия (длина волны – 365 нм, мощность излучения – 3,0 мВт/см²), соответствующих общепринятому в клинической практике Дрезденскому протоколу, безопасность которого полностью доказана. Полученные в работе

результаты свидетельствуют о безусловной перспективности использования локального УФА-кросслинкинга для лечения инфекционного кератита бактериального генеза.

Результаты клинического исследования

Сравнительное исследование результатов лечения бактериальных язв роговицы с учетом разработанной шкалы оценки степени их тяжести. Полученные результаты экспериментального и морфологического исследований послужили основой для клинической части исследования. Данные морфологического исследования дали основание для назначения Дексаметазона при бактериальной язве роговицы в качестве патогенетической терапии с предпочтительным путем введения препарата парабульбарным.

Сравнительная оценка результатов лечения пациентов 1-ой группы и группы контроля показала, что средняя продолжительность лечения в 1-ой группе составила $15 \pm 1,4$ дней, тогда как в группе контроля $20 \pm 1,3$ дней ($p < 0,05$). Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют о достоверных различиях диаметра язвенного дефекта, коэффициента Кг и тяжести язвы (в баллах) в двух группах с 3-го дня лечения. Достоверных различий в снижении раздражения глазного яблока и уменьшении отделяемого в первые трое суток лечения не выявлено, что подтверждает эффективность специфической антибактериальной терапии.

Таблица 2. Сравнительная оценка основных параметров пациентов с язвой роговицы легкой степени 1-ой группы и группы контроля.

Сутки	Контрольная группа			1 группа		
	d (мм)	Кг	Балл	d (мм)	Кг	Балл
1	$3 \pm 0,6$	$0,71 \pm 0,09$	$18 \pm 1,6$	$2,9 \pm 0,7$	$0,73 \pm 0,09$	17 ± 2
3	$2,8 \pm 0,7$	$0,74 \pm 0,08$	$17 \pm 1,45$	$2,3 \pm 0,6^*$	$0,79 \pm 0,1^*$	$15 \pm 2^*$
7	$2,2 \pm 0,6$	$0,76 \pm 0,08$	$14 \pm 1,5$	$1,7 \pm 0,6^*$	$0,83 \pm 0,09^*$	$12 \pm 1,7^*$
11	$1,2 \pm 0,8$	$0,82 \pm 0,06$	$12 \pm 1,2$	$0,8 \pm 0,3^*$	$0,91 \pm 0,05^*$	$10 \pm 0,5^*$
15	$0,9 \pm 0,8$	$0,86 \pm 0,05$	$10 \pm 0,7$	$0,08 \pm 0,16^*$	$0,99 \pm 0,03^*$	$1 \pm 3^*$
19	$0,3 \pm 0,4$	$0,98 \pm 0,02$	$8 \pm 0,8$			
23	0	1	0			
Общее количество дней лечения	$20 \pm 1,3$			$15 \pm 1,4^*$		

Примечание: *- различие с контролем достоверно, $p < 0,05$ (сравнение проведено по U-критерию Mann-Whitney)

Однако уменьшение диаметра язвенного дефекта (**d**) отмечено в 1-ой группе, начиная с 3 суток, в контрольной группе - начиная с 7 суток ($p < 0,05$). Средний диаметр язвенного дефекта на 15 сутки в 1-ой группе составлял $0,08 \pm 0,2$ мм, в контрольной группе - $0,9 \pm 0,8$ мм ($p < 0,05$), что свидетельствует о более ранней эпителизации язвенного дефекта в 1-ой группе при применении алгоритма терапии с добавлением кортикостероидного препарата Дексаметазон. Отмечается статистически значимое увеличение коэффициента **Kr** в 1-ой группе с 3 суток, в контрольной группе - с 7 суток ($p < 0,05$), что указывает на уменьшение глубины язвенного дефекта в более короткий срок. На 15 день балльный показатель степени тяжести язвы роговицы составил в 1 группе - 1 ± 3 , а в контрольной - $10 \pm 0,7$, что свидетельствует о высокой информативности балльной системы в оценке положительной динамики лечения язвы роговицы. Степень помутнения роговицы в исходе лечения была незначительной без неоваскуляризации в 1 группе - в 87 %, в контрольной - в 44%, средней степени с васкуляризацией в 1 группе - в 23%, в контрольной - в 56%, что коррелирует с улучшением остроты зрения в исходе заболевания в 1 группе. (Табл. 3,4).

Таблица 3. Выраженность помутнения роговицы у пациентов с язвой роговицы в исходе заболевания.

Характер помутнения роговицы	Контрольная группа (% пациентов от общего числа пациентов)	1 группа (% пациентов от общего числа пациентов)	2 группа (% пациентов от общего числа пациентов)	3 группа (% пациентов от общего числа пациентов)
Незначительное	44%*	87%*	53%	-
Средней степени тяжести	56%	23%*	47%	60%*
Грубое помутнение со значительным снижением остроты зрения	-	-	-	40%

Примечание: * - различие с контролем достоверно, $p < 0,05$ (сравнение проведено по U-критерию Mann-Whitney)

Максимальная скорректированная острота зрения (**МКОЗ**) пациентов в начале заболевания в 1 группе составляла - $0,2 \pm 0,1$ с колебаниями от 0,01 до 0,6, после выздоровления - $0,5 \pm 0,2$, с колебаниями от 0,1 до 0,9. МКОЗ в контрольной группе

составляла – $0,1 \pm 0,1$ с колебаниями от 0,01 до 0,5, после выздоровления – $0,3 \pm 0,1$, с колебаниями от 0,1 до 0,7. Таким образом, увеличение МКОЗ в контрольной группе в среднем составило $0,1 \pm 0,1$, в то время как увеличение МКОЗ в 1-ой группе в среднем составило $0,3 \pm 0,1$ ($p < 0,05$) (табл. 3). Проведенный сравнительный анализ основных параметров позволяет сделать вывод о том, что добавление к алгоритму антибактериального лечения язв роговицы легкой степени парабульбарных инъекций кортикостероидного препарата (Дексаметазон) повысило его эффективность: позволило сократить сроки лечения и пребывания в стационаре, способствовало более быстрой эпителизации и сокращению глубины язвенного дефекта, менее грубому рубцеванию роговицы, снижению неоангиогенеза роговицы, обеспечивая в исходе заболевания более высокую остроту зрения и лучшие функциональные результаты.

Таблица 4. Сравнительная оценка МКОЗ у пациентов изучаемых групп в начале и после лечения

	Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа
МКОЗ в начале заболевания	$0,1 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,07$	$0,03 \pm 0,03^*$
МКОЗ после окончания лечения	$0,3 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,2^*$	$0,2 \pm 0,1$	$0,09 \pm 0,02^*$

Примечание: * - различие с контролем достоверно, $p < 0,05$ (сравнение проведено по U-критерию Mann-Whitney)

Таблица 5. Сравнительная оценка основных параметров язвенного поражения роговицы у пациентов в изучаемых группах.

Сутки	1 группа			2 группа			3 группа		
	d (мм)	Kr	Балл	d (мм)	Kr	Балл	d (мм)	Kr	Балл
1	$2,9 \pm 0,7$	$0,73 \pm 0,09$	17 ± 2	$3,1 \pm 0,3$	$0,64 \pm 0,05$	$25 \pm 1,2$	$3,7 \pm 0,43$	$0,50 \pm 0,07$	$29 \pm 1,2$
3	$2,3 \pm 0,6$	$0,79 \pm 0,1$	15 ± 2	$2,8 \pm 0,27$	$0,74 \pm 0,6$	$19 \pm 2,6$	$3,6 \pm 0,3$	$0,52 \pm 0,06$	$27 \pm 1,1$
7	$1,7 \pm 0,6$	$0,83 \pm 0,09$	$12 \pm 1,7$	$2,2 \pm 0,3$	$0,78 \pm 0,05$	$16 \pm 2,9$	$3,0 \pm 0,64$	$0,64 \pm 0,05$	$24 \pm 1,1$
11	$0,8 \pm 0,3$	$0,91 \pm 0,05$	$10 \pm 0,5$	$1,0 \pm 0,6$	$0,83 \pm 0,05$	$13 \pm 3,5$	$2,5 \pm 0,36$	$0,71 \pm 0,05$	$23 \pm 0,9$
15	$0,08 \pm 0,16$	$0,99 \pm 0,03$	1 ± 3	$0,5 \pm 0,35$	$0,94 \pm 0,06$	$12 \pm 3,6$	$1,4 \pm 0,2$	$0,81 \pm 0,04$	$20 \pm 0,9$
19				$0,03 \pm 0,09$	$0,99 \pm 0,02$	1 ± 3	$0,75 \pm 0,2$	$0,92 \pm 0,06$	14 ± 1
23							$0,1 \pm 0,2$	$0,97 \pm 0,04$	6 ± 8
Общее количество дней лечения	$15 \pm 1,4$			$18 \pm 1,3$			$25 \pm 4,4$		

Полученные результаты позволили оценить эффективность алгоритма лечения язв роговицы средней и тяжелой степени у пациентов 2 и 3 групп, включающего применение Дексаметазона. Активность воспалительного процесса в роговице, выраженная в баллах, достоверно уменьшалась во всех группах в течение первых трех и последующих дней лечения. Однако приведенные в таблице 5 данные свидетельствуют о достоверном уменьшении диаметра язвенного дефекта (**d**) и увеличении коэффициента **Kr**, начиная с 3 суток в 1 и 2 группе и с 7 суток в 3 группе ($p < 0,05$). Исследование показало, что 6% пациентов 2 группы и 45% пациентов 3 группы были переведены на комбинированное лечение, включающее, в том числе, хирургическое лечение из-за отсутствия значимой положительной динамики на 15 день терапии в сравнении с 11 и 7 днем ($p < 0,05$), соответственно. Пациенты, перешедшие на комбинированное лечение, имели балльный показатель степени тяжести язвы роговицы на 15 день во 2 группе - $19 \pm 0,7$, в 3 группе - $22 \pm 1,2$ ($p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении степени тяжести язвы роговицы перед переходом на комбинированное лечение, что позволило сократить объем хирургического вмешательства, и, в целом, предполагает более благоприятный прогнозируемый исход заболевания. При этом 55% пациентов 3 группы завершили лечение за $25 \pm 1,3$ дней, оставаясь только на консервативном лечении по предложенному нами алгоритму. 94% пациентов 2 группы с язвой роговицы средней степени завершили лечение в среднем за $18 \pm 1,3$ дней, что на 2-е суток меньше ($p < 0,05$), чем пациенты контрольной группы с язвой роговицы легкой степени. Кроме того, такие параметры, как диаметр язвенного дефекта (**d**) и балл по шкале степени тяжести, во 2 группе на 19 сутки были ниже, чем в контрольной. Во 2 группе и группе контроля **d** был равен $0,3 \pm 0,4$ мм и $0,03 \pm 0,09$ мм ($p < 0,05$), соответственно, балл степени тяжести составлял 1 ± 3 и $8 \pm 0,8$ ($p < 0,05$), соответственно. Степень помутнения роговицы в исходе лечения во 2 группе в 53% случаев была незначительной без неоваскуляризации и в 47% - средней степени с васкуляризацией, в 3 группе - в 60% сформировалось помутнение средней степени с васкуляризацией и в 40% грубое помутнение (табл. 4). МКОЗ пациентов в начале заболевания во 2 группе составляла $0,1 \pm 0,07$ с колебаниями от 0,01 до 0,2, после выздоровления $0,2 \pm 0,1$, с колебаниями от 0,02 до 0,4. МКОЗ пациентов в начале заболевания в 3 группе составляла $0,03 \pm 0,03$ с колебаниями от 0,01 до 0,08, после выздоровления $0,09 \pm 0,2$, с колебаниями от 0,05 до 0,1. Увеличение МКОЗ во 2 и 3 группе в среднем составило

0,1±0,08 и 0,06±0,02 соответственно (табл. 3), что позволяет сделать заключение об улучшении функциональных результатов в группах с язвами роговицы средней и тяжелой степени при применении нового алгоритма лечения. Предложенный алгоритм лечения, предусматривающий применение кортикостероидного препарата Дексаметазон (4 мг/мл) в парабульбарных инъекциях по 0,3 мл однократно ежедневно, при бактериальной язве роговицы легкой степени тяжести в течение, в среднем, 15±1,4 дней, бактериальной язвы роговицы средней степени тяжести - 18±1,3 дней, бактериальной язвы роговицы тяжелой степени – 25±4,4 дней, представляется эффективным при условии контроля предложенных параметров диаметра и глубины язвы роговицы. В случае отсутствия положительной динамики лечения на 15 день лечения, особенно при язвах роговицы средней и тяжелой степени тяжести, рекомендуется пересмотр алгоритма лечения в сторону комплексного лечения, включающего другие виды лечения язв роговицы, в том числе УФА – кросслинкинг роговицы и/или хирургические методы лечения.

Таким образом, результаты исследования позволяют рекомендовать включение в алгоритм патогенетического лечения бактериальной язвы роговицы кортикостероидного препарата Дексаметазон в виде парабульбарных инъекций. Проведенное клинико-экспериментальное лечение показало более широкие возможности консервативной терапии при бактериальной язве роговицы.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная новая экспериментальная модель бактериальной язвы роговицы легко воспроизводима и в полной мере позволяет изучать особенности патогенеза язвенного процесса, оценивать результаты различных экспериментальных методов лечения. Модель патогенетически обоснована и максимально приближена к бактериальному язвенному поражению роговицы у человека.
2. Клинико-морфологическое исследование показало, что алгоритм экспериментального лечения с использованием кортикостероидного препарата парабульбарно позволяет сократить сроки выздоровления в сравнении со схемами только антибактериального лечения язвы роговицы у кроликов. Данный эффект достигается за счет быстрого снижения общей воспалительной реакции и уменьшения диаметра язвенного дефекта. В исходе заболевания идентифицируются бессосудистые

рубцы с мономорфным волокнистым строением фиброзной ткани, что более благоприятно в оптическом отношении.

3. Экспериментальное исследование продемонстрировало, что использование локального УФА-кросслинкинга для лечения бактериальных язв роговицы с помощью нового прибора «Кросскор» обеспечивает замещение язвенного дефекта высоко упорядоченной новообразованной фиброзной тканью, что определяет тенденцию к формированию нормальной структуры роговицы и обосновывает перспективность использования данной технологии лечения в клинической практике.

4. Клинически разработана новая шкала определения степени тяжести язв роговицы, позволяющая количественно оценивать различные параметры язвенного поражения. Балльный показатель по данной шкале помогает в выборе оптимальной терапии, прогнозе ее продолжительности и в оценке результатов лечения.

5. В клинике предложенный алгоритм лечения бактериальных язв роговицы с применением кортикостероидного препарата на основе данных эксперимента патогенетически обоснован. Доказано, что алгоритм является эффективным при условии инструментального контроля предложенных параметров диаметра и глубины язвы роговицы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Новая разработанная шкала оценки степени тяжести язвы роговицы дает возможность более точной количественной комплексной оценки язвенного процесса в роговице, позволяет получать объективные диагностические данные для выбора оптимальных методов и алгоритмов лечения язв роговицы.

2. Кортикостероидный препарат Дексаметазон в виде парабульбарных инъекций рекомендуется к включению в алгоритм лечения бактериальной язвы роговицы как препарат патогенетически направленного действия.

3. Высокая эффективность локального УФА кросслинкинга в лечении экспериментальных бактериальных язв роговицы, проведенного с помощью нового устройства «Кросскор», свидетельствует о перспективности использования локального УФА-кросслинкинга для лечения язв роговицы бактериальной этиологии в клинической практике.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Анализ современных экспериментальных моделей бактериальной язвы роговицы / **В.А. Голикова**, Е.В. Яни, В.В. Позднякова // XI Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. науч.-практ. конф. с междунар. участием – Москва, 2018. – Т. 2. – С. 447-450
2. Экспериментальные модели бактериальной язвы роговицы у кроликов / **В.А. Голикова**, Е.В. Яни, В.В. Позднякова // Научно-практический журнал «Точка зрения. Восток-Запад.» – 2019. – Т. 3. – С. 70-75.
3. Оценка схем консервативного лечения бактериальных язв роговицы в эксперименте. / **В.А. Голикова**, Е.В. Яни, В.В. Позднякова // XII Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. науч.-практ. конф. с междунар. участием – Москва, 2019. – Т. 2. – С.428-432
4. Противовоспалительная терапия нейротрофических заболеваний роговицы / Е.В. Яни, Е.Н. Орлова, **В.А. Голикова** // **Российский офтальмологический журнал.** – 2019. – Т. 12, № 4. – С.77-82.
5. Сравнительное исследование эффективности алгоритмов лечения бактериальных язв роговицы различной степени тяжести / В.В. Нероев , Е.В. Яни, **В.А. Голикова**, В.В.Позднякова, Е.С.Вахова // XIII Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. науч.-практ. конф. с междунар. участием – Москва, 2020. – Т. 2. – С. 592 – 598.
6. Эффективность лечения экспериментальных язв роговицы с помощью локального ультрафиолетового кросслинкинга / В.В. Нероев, Е.В. Яни, Е.Н. Иомдина, И.П. Хорошилова-Маслова, **В.А. Голикова**, А.В. Кирюхин// XIII Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. науч.-практ. конф. с междунар. участием – Москва, 2020. – Т. 2. – С. 492 – 499.
7. Оценка пропускания тканями глаза ультрафиолетового излучения, генерируемого устройством для локального кросслинкинга «Кросскор»/ Е.Н. Иомдина, **В.А. Голикова**, А.В. Кирюхин // XIII Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. науч.-практ. конф. с междунар. участием – Москва, 2020. – Т. 2. – С. 452 – 455.
8. Оценка схем консервативного лечения бактериальных язв роговицы с применением глюкокортикостероидного препарата в эксперименте / В.В. Нероев, Е.В. Яни, **В.А. Голикова**, В.В. Позднякова // **Российский офтальмологический журнал.** – 2020. – Т. 13, № 2. – С. 71-77.
9. Влияние кортикостероидной терапии на процесс рубцевания бактериальной язвы роговицы / В.В. Нероев, И.П. Хорошилова – Маслова, Е.В. Яни Е.В., **В.А. Голикова** // **Российский офтальмологический журнал.** – 2020. – Т. 13, № 3. – С. 61-68

10. Лечение язв роговицы с помощью локального ультрафиолетового кросслинкинга (экспериментальное исследование) / В.В. Нероев, Е.В. Яни, Е.Н. Иомдина, И.П. Хорошилова-Маслова, **В.А. Голикова**, А.В. Кирюхин // **Российский офтальмологический журнал**. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 48-57.
11. Яни, Е.В. Особенности противовоспалительной терапии бактериальных язв роговицы / Е.В. Яни, **В.А. Голикова** // **Вестник офтальмологии**. – 2020. – Т. 136, № 6. – С. 205–210.
12. Яни, Е.В. Комплексный подход к терапии бактериальных язв роговицы /Е.В. Яни, **В.А. Голикова** // **Офтальмология**. – 2020. – Т. 17, № 4. – С.796-803
13. Патент РФ на изобретение № 2718565 от 08.04.2020 «Способ определения степени тяжести язвы роговицы» (авторы: Яни Е.В., Вахова Е.С., Позднякова В.В., **Голикова В.А.**, Селиверстова К.Е., Ковалева Л. А., Якушина Л. Н.)
14. Патент РФ на изобретение № 199825 от 22.09.2020, бюл. №27 «Устройство для проведения кросслинкинга роговицы» (авторы Иомдина Е.Н. Ханджян А.Т. Яни Е.В., **Голикова В. А.**, Сотникова Л. Ф., Гончарова А. В., Кирюхин А.В., Бровкин А.А.)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ – антибактериальная терапия

МКОЗ - максимальная корригированная острота зрения

ОКТ-ПОГ – оптическая когерентная томография переднего отдела глаза

ПБ – парабульбарные инъекции

УФА – ультрафиолетовый

d – диаметр язвенного дефекта по данным оптической когерентной томографии переднего отдела глаза

Kг – коэффициент глубины язвенного дефекта по данным оптической когерентной томографии переднего отдела глаза