

Хронические инфекционные процессы: диагностика и лечение в реальной клинической практике врача-офтальмолога

М.А. Ковалевская

д-р мед. наук, проф. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Инфекционные процессы длительного течения, протекающие в конъюнктиве, представляют сложную задачу, что связано со значительным изменением микрофлоры в сторону устойчивых грамотрицательных бактерий. Кроме того, увеличивается частота встречаемости хронических форм заболеваний, которые почти всегда вызваны микст-инфекцией. Таким образом, для достижения наиболее эффективных результатов лечения необходима точная диагностика с выявлением всех участников микробных сообществ.

Диагностика специфических воспалительных заболеваний органа зрения

Большинство современных способов диагностики специфических воспалительных заболеваний органа зрения заключаются в определении преимущественно одного возбудителя. Однако хронические специфические воспалительные процессы органа зрения часто протекают с участием двух микроорганизмов и более. Так, лидерами смешанных инфекций, определяющих основную клиническую картину, являются внутриклеточные инфекционные агенты-вирусы и хламидии:

- вирусы (герпесвирусы, вирусы гриппа, аденовирусы), бактерии (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, риккетсии), аденовирусы и сообщества *Branhamella (Moraxella) catarrhalis* с *Herpes zoster*;
- сообщество протозойной инфекции с герпесвирусной; сообщества цитомегаловирусов со *Streptococcus haemolyticus* и со стафилококками [1–7].

Роль *M. hominis* в офтальмологии остается малоизученной. Впервые на достаточном клиническом материале описаны признаки поражения переднего отрезка глаза при обнаружении *Ureaplasma parvum* [8, 9]. Эта крупная бактерия способна фагоцитировать более мелкие хламидийные клетки, что ведет к антибиотикорезистентности.

В настоящее время информация о роли микробных сообществ в развитии воспалительных процессов конъюнктивы и роговицы носит ознакомительный характер. Не описано конкретных изменений переднего отрезка глаза, связанных с существующими сообществами вирусов с внутриклеточными возбудителями (*Ch. trachomatis*, *M. hominis*, риккетсиями). Смешанные инфекции на фоне многократных попыток неэффективного применения антибактериальных препаратов для общей и местной терапии сопровождаются присоединением *Trichomonas* к *Herpes simplex*, *Staphylococcus* и *Candida albicans* к *Ch. trachomatis*. Сочетания протозойной инфекции с герпесвирусной связаны с образованием краевых язвенных инфильтратов роговицы.

Влияние каждого возбудителя в микробном сообществе неравнозначно: существуют лидеры с преобладающими симптомами. Таким «ядром» микста могут быть вирусы или хламидии. Клиника смешанных инфекций разнообразна, а течение долгое и тяжелое.

Изучение микробиологической картины

В НИМЦ глазных болезней им. Гельмгольца, БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая офтальмологическая больница» и БУЗ ВО «Областной центр специализированных видов помощи» (г. Воронеж) проведено исследование с включением 589 пациентов с инфекционными заболеваниями переднего отрезка глаза, вызванными *Ch. trachomatis*, в том числе и при микст-инфекции. Исследование включало изучение хронических инфекций конъюнктивы продолжительностью больше 4 нед, а наблюдение пациентов, их партнеров, членов семей осуществляли в течение 3 лет и более.

За этот срок мы выполнили у каждого пациента более 3 осмотров с забором материала для диагностического лабораторного исследования и 2 последовательных контрольных исследования через 1 и 2 мес после лечения. Смешанная инфекция была выявлена у 256 человек (10%). В 27% случаев определялись сообщества *Ch. trachomatis* и *Ureaplasma parvum* как ведущие причинные агенты глазных инфекций. Выявлено сообщество *M. hominis* с *Acanthamoeba* и с хламидиозом у 26 и 30% соответственно. Клиническая картина воспалительного заболевания переднего отрезка глаза, возбудителями которого являлись *Ch. trachomatis* и *Trichomonas*, сопровождалась повышением уровня pH до 8, при этом сохранялась прозрачность роговицы.

Более выраженные клинические признаки паратрахома наблюдались при сочетании *Ch. trachomatis* с *M. hominis*. У 2,5% больных было обнаружено сообщество *Ch. trachomatis*, *Mycoplasma*, *U. parvum* с гипертрофией фолликулов, изменением ресничного края, вторичной неоваскуляризацией краевой зоны роговицы. Также были обнаружены сообщества *Ch. trachomatis* с *N. gonorrhoeae*, бактерии рода *Staphylococcus* и *C. albicans*. Гонорейнохламидийная инфекция являлась причиной развития гнойной инфильтрации роговицы в 12% случаев.

Признаками сочетания *Ch. trachomatis* со стафилококками были паратрахома, хроническая непроходимость слезных протоков. *Trichomonas* и *Acanthamoeba* сочетались с *M. hominis* у 35% пациентов. При этом отмечали небольшое количество серозногнойного отделяемого, краевые инфильтраты в роговице, аллергическое поражение век и синдром сухого глаза. Протозойно-уреаплаз-

менный микст обнаружили у 22% больных с длительным течением процесса: развитием кератита и вторичного синдрома сухого глаза, совместно с хламидиозом часто диагностировали кандидоз. Смешанные инфекции конъюнктивы с участием *Trichomonas* и *Acanthamoeba* или *M. hominis* и *U. parvum*, характеризовались усиленным токсическим действием: экзематизация век, дефекты конъюнктивы и роговицы. При наличии рецидивов на фоне длительного общего лечения у 19% пациентов, при наличии *Trichomonas* и *Acanthamoeba*, найдены ассоциации с *C. albicans* и *U. parvum*, при этом в клинической картине преобладали признаки кандидоза.

Назначенное лечение: эффективность

Всем пациентам проведено общее лечение с применением левофлоксацина в таблетках в течение 5 дней и местное – глазные капли Флоксал 3 раза в день, а также мазь Флоксал 1 раз в день на ночь. Поскольку продолжительность лечения хламидийной инфекции составляет 3–4 нед, в целях профилактики образования L-форм хламидий и достижения комплаенса рекомендовано использование как глазных капель с низкой концентрацией бензоалкония хлорида, так и глазной мази Флоксал без консервантов.

Для работающих пациентов схема лечения была следующей: глазные капли Флоксал по 1 капле 4–6 раз в день, глазная мазь Флоксал на ночь, для неработающих пациентов и в выходные дни – глазные капли Флоксал по 1 капле 2–4 раза в день, глазная мазь Флоксал 2 раза в день и на ночь. Данные схемы лечения позволяют избежать иммерсионного эффекта мази у работающего контингента, а также добиться высокой концентрации и глубокого всасывания офлоксацина в ночное время в связи с повышением местной температуры при закрытых веках. Лечение проводили в несколько этапов, комбинировали применение антибактериальных препаратов с офтальмофероном, после лечения пациентам назначали слезозаместители и репаранты.

Офлоксацин (Флоксал) имеет способность быстро всасываться и достигать максимальной концентрации в конъюнктиве через 2–5 мин, а в передней камере – через 15–20 мин после закапывания. Согласно данным по фармакокинетике в тканях века офлоксацин достигал высокую концентрацию, которая сохранялась практически в течение суток без тенденции к снижению. Возможным объяснением этого эффекта может быть тот факт, что часть мази локализовалась по краю века. Более высокая максимальная концентрация мази с офлоксацином могла быть вызвана высокой абсорбцией через край века, например через фолликулы ресниц [14]. Подобное длительное сохранение высокой концентрации препарата, способствует антибактериальному эффекту.

Сочетание глазных капель и мази Флоксал без консервантов позволило длительно использовать препарат в лечении больных хламидиозом, в том числе 6 раз в день при осложненном течении. Известно, что консерванты (бензоалкония хлорид) в концентрациях выше 0,005% значительно снижают жизнеспособность клеток. В связи с этим во время исследования регистрировали случаи увеличения межклеточной проницаемости и понижение

целостности мембран при применении норфлоксацина, цiproфлоксацина, гатифлоксацина и моксифлоксацина. Офлоксацин (глазная мазь Флоксал 0,3%) и левофлоксацин не содержали консервантов и проявили наименьшую цитотоксичность по отношению к эпителию роговицы [10]. Кроме того, при длительном применении офлоксацина риск побочных эффектов и грибковой контаминации ниже по сравнению с препаратами тетрациклинового ряда [11, 12].

Интересны результаты исследования ARMOR, которое включало изучение изолятов микроорганизмов в образцах отделяемого из конъюнктивальной полости на чувствительность к низким концентрациям (MIC) различных антибиотиков из десяти классов, в которые входили фторхинолоны (моксифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин и бесифлоксацин), макролид (азитромицин), аминогликозид (тобрамицин), линкозамид (клиндамицин), пенициллины (оксациллин, пенициллин), полипептид (полимиксин В), феникол (хлорамфеникол), гликопептид (ванкомицин) и тетрациклин (тетрациклин). Исследование показало, что офлоксацин имеет более высокую чувствительность и низкую резистентность к *H. Influenzae* и *S. Pneumoniae* (99,8, 0,2 и 99,5, 0,5% соответственно), чем тобрамицин, азитромицин, хлорамфеникол, полимиксин В [13].

Клинические примеры эффективности применения препарата Флоксал

Клинический пример 1. Сообщество *Ch. trachomatis* и *Ureaplasma parvum*.

Больная С., 33 года. Больна 6 мес. Жалобы на быструю утомляемость, зуд, отделяемое, покраснение обоих глаз. При осмотре отмечался отек и гиперемия век, слизистогнойное отделяемое.

Биомикроскопия: гиперемия и отек слизистой нижнего века, беспорядочно расположенные фолликулы, местами в виде бус, нейтрофильные лейкоциты – до 12–14 в поле зрения. В соскобах определялось 30–40 лейкоцитов в поле зрения и в соскобах при ПИФ (ПЦР) – более 15 клеток *Ch. trachomatis* в 1 пробе, методом ПЦР – *Ch. trachomatis* и *U. parvum*.

Лечение: глазные капли Флоксал 3 раза в день и мазь Флоксал 1 раз в день на ночь. Биомикроскопия на фоне 4 нед лечения: гиперемия и отек слизистой нижнего века, гипертрофия фолликулов уменьшились. Через 4 нед в соскобах методом ПИФ (ПЦР) *Ch. trachomatis* и *U. parvum* не определялись.

Клинический пример 2. Сообщество *Ch. trachomatis* и *Trichomonas*.

Больной К., 25 лет. На фоне ношения мягких контактных линз отмечал жалобы на быструю утомляемость глаз, покраснение, зуд. Объективно: гиперемия нижней переходной складки века, слизистогнойное отделяемое в углах глаз, увеличение фолликулов.

Биомикроскопия – высокий лейкоцитоз, до 70 в поле зрения. Анализ соскоба конъюнктивы – *Ch. trachomatis* «+».

Лечение: глазные капли Флоксал 3 раза в день и мазь Флоксал 1 раз в день на ночь. На фоне 3 нед лечения гиперемия нижней переходной складки века уменьшилась,

отделяемого нет. В соскобе конъюнктивы методом ПИФ (ПЦР) через 1,5 мес хламидии не определялись.

Клинический пример 3. Сообщество *Ch. trachomatis* и *M. hominis*.

Больная Ж., 21 год. Жалобы на зуд, отделяемое, воспаление обоих глаз в течение 5 мес. Объективно: резкий отек и гиперемия век, в углу глаза – умеренное количество гнойного отделяемого, в области верхнего и нижнего века отложение чешуек желтоватого цвета.

Биомикроскопия: гиперемия и отек слизистой нижнего века. ПИФ (ПЦР) соскоба конъюнктивы: *Ch. trachomatis* «+», *M. hominis* «+».

Лечение: глазные капли Флоксал 3 раза в день и мазь Флоксал 1 раз в день на ночь. После лечения: гиперемия и отек слизистой нижнего века не отмечались. В соскобах методом ПИФ (ПЦР) через 1 мес: *Ch. trachomatis* и *M. hominis* не выявлены.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали ослабление активности возбудителя при местном применении офлоксацина 0,3% в виде двух лекарственных форм – капль и мази. Офлоксацин (глазная мазь Флоксал 0,3%) не содержит консервантов и показал наименьшую цитотоксичность по отношению к эпителию роговицы [10], а риск побочных эффектов и грибковой контаминации при длительном применении офлоксацина ниже по сравнению с препаратами тетрациклинового ряда [11, 12]. Комбинирование глазных капель с низкой концентрацией бензоалкония хлорида с глазной мазью Флоксал без консервантов позволяет повысить комплаенс за счет однократного применения мази на ночь и добиться увеличения комфорта путем исключения иммерсии в дневные часы, а также достичь высокой концентрации и полноценного всасывания офлоксацина в ночное время.

Литература:

1. Watanabe Y, Uchio E, Itoh N et al. Bacterial infection in the conjunctiva of patients with adenoviral conjunctivitis. *Japanese J Ophthalmology* 2001; 45 (1): 115.
2. Ostaszewska-Puchalska I, Zdrodowska-Stefanow B, Puciło K. Oculogenital Chlamydia trachomatis infections in adults. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland)*. 2003; 56 (9–10): 425–9.
3. Athanasiu P, Petrescu A, Predescu E et al. Multiple viral and intracellular infections detected by immunofluorescence reaction in exfoliated cells from patients with eye or respiratory diseases. *Virologie* 1983; 34 (2): 83.
4. Janssen K, Gerding H, Busse H. Recurrent canaliculitis and dacryocystitis as a sequela of persistent infection with Chlamydia trachomatis. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 1993; 90 (1): 17–20.
5. Das S, Constantinou M, Daniell M, Taylor HR. Moraxella keratitis: predisposing factors and clinical review of 95 cases. *British J Ophthalmology* 2006; 90 (10): 1236–8. DOI: 10.1136/bjo.2006.095182
6. Wehrly SR, Manning FJ, Proia AD et al. Cytomegalovirus keratitis after penetrating keratoplasty. *Cornea* 1995; 14 (6): 628–33.
7. Rumelt S, Cohen I, Rehany U. Spontaneous corneal graft ulcerative perforation due to mixed Acanthamoeba and herpes simplex keratitis: a clinicopathologic study. *Cornea* 2000; 19 (2): 240–2. DOI: 10.1097/00003226-200003000-00021
8. Ковалевская М.А., Туровец Е.К., Ныркова, Е.А. Выбор тактики лечения вирусных заболеваний органа зрения с учетом клинических проявлений и состояния интерферонового статуса. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2013; 51: 188–96.
9. Ковалевская М.А., Туровец Е.К., Ныркова Е.А. Дифференциальный подход к диагностике терапии вирусных инфекций органа зрения. *Восток-Запад*. Уфа, 2013. С. 311–13.
10. Tsai TH, Chen WL, Hu FR. Comparison of fluoroquinolones: cytotoxicity on human corneal epithelial cells. *Eye* 2010; 24 (5) 909–91. DOI: 10.1038/eye.2009.179
11. Sasaki E, Maesaki S, Miyazaki Y et al. Synergistic effect of ofloxacin and fluconazole against azole-resistant *Candida albicans*. *J Infection Chemotherapy* 2000; 6 (3): 151–4. DOI: 10.1007/s101560070014
12. Ozdek SC, Miller D, Flynn PM, Flynn Jr HW. In vitro antifungal activity of the fourth generation fluoroquinolones against *Candida* isolates from human ocular infections. *Ocular Immunology Infl* 2006; 14 (6): 347–51. DOI: 10.1007/s10096-014-2296-3
13. Thomas RK, Melton R, Asbell PA. Antibiotic resistance among ocular pathogens: current trends from the ARMOR surveillance study (2009–2016). *Clinical Optometry* 2019; 11: 15. DOI: 10.2147/OPTO.S189115
14. Sakai T, Shinno K, Kurata M, Kawamura A. Pharmacokinetics of Azithromycin, Levofloxacin, and Ofloxacin in Rabbit Extraocular Tissues After Ophthalmic Administration. *Ophthalmology Ther* 2019. DOI: 10.1007/s40123-019-00205-0