

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

М.А. Ковалевская

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
ipkovalevskaya@gmail.com

Аннотация

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.

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.

Ключевые слова: микрофлора, микст-инфекция, хламидии, глазные капли, конъюнктивит

Для цитирования: Ковалевская М.А. Хронические инфекционные процессы: диагностика и лечение в реальной клинической практике врача-офтальмолога. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4(7): 22–25.

Chronic infectious processes: diagnosis and treatment in real clinical practice of an ophthalmologist

М.А. Kovalevskaya

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
ipkovalevskaya@gmail.com

Abstract

Long-term infectious processes occurring in the conjunctiva present a difficult task, which is associated with a significant change in the microflora towards resistant gram-negative bacteria. In addition, the frequency of occurrence of chronic forms of diseases increases, which are almost always caused by a mixed infection. Thus, in order to achieve the most effective treatment results, an accurate diagnosis is necessary with the identification of all participants in microbial communities.

In the NIMC of Eye Diseases named after Helmholtz, Voronezh Regional Clinical Ophthalmological Hospital and the Regional Center for Specialized Types of Care (Voronezh) conducted a study involving 589 patients with infectious diseases of the anterior segment of the eye caused by *Ch. trachomatis*, including mixed infection.

Key words: mixed infection, chlamydia, eye drops, conjunctiva.

For citation: Kovalevskaya M.A., Chronic infectious processes: diagnosis and treatment in real clinical practice of an ophthalmologist. Clinical review for general practice. 2023; 4(7): 22–25.

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-уреаплазменный 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 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 препара-

тов 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, ципрофлоксацина, 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, ципрофлоксацин и бесифлоксацин), макролид (азитромицин), аминокликозид (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, слизисто-гнойное 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, слизисто-гнойное 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 – капель 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 оф-

локсацина 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.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

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, Pucilo 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 inframicrobial 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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ковалевская М.А. – д-р мед. наук, проф. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России E-mail: ipkovalevskaya@gmail.com

Kovalevskaya M.A. – D. Sci. (Med.), Prof., Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. E-mail: ipkovalevskaya@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.10.2023