

УДК 617.713-002.2

DOI: 10.22141/2309-8147.8.2.2020.209921

Дрожжина Г.И., Середа Е.В.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины», г. Одесса, Украина

Периферические инфекционные кератиты

Резюме. Периферические кератиты (ПК) — это группа деструктивных воспалительных заболеваний стромы юксталимбальной роговицы, которые ассоциируются с дефектом эпителия, присутствием клеток воспаления в строме и прогрессирующим расплавлением стромы роговицы. Причинами развития ПК могут быть патология век и заболевания кожи, системные инфекционные заболевания, а также ряд неинфекционных иммунных расстройств и диффузных болезней соединительной ткани. Клиническая картина периферических инфекционных кератитов (ПИК) характеризуется формированием инфильтратов на периферии роговицы и образованием серповидных изъязвлений роговицы. ПИК наиболее часто встречаются при воспалительных заболеваниях конъюнктивы, краев век (при себорейных блефаритах, стафилококковых блефаритах, а также розацеа). Дифференциальную диагностику ПИК необходимо проводить с кератитами при системных заболеваниях соединительной ткани, краевым кератитом при лагофтальме, язвой Мурена, аутоиммунными заболеваниями организма с вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек и поверхности глаза. Главными принципами лечения ПИК являются выяснение причины, контроль над воспалительным процессом и стимуляция регенерации роговицы. В комплексной терапии ПИК используют антибиотики, ингибиторы коллагеназы, репаративные, слезозаместительные препараты, мидриатики, а также комбинированные препараты, в состав которых входит бактерицидный антибиотик и кортикостероид. Для лечения ПК, ассоциированных с заболеванием краев век и кожи, необходима комбинация антибактериальных и глюкокортикоидных препаратов с контролем основного заболевания.

Ключевые слова: инфекционный периферический кератит; инфильтрат; фликтена; блефарит; язва роговицы; комбинированный препарат

Воспалительные заболевания роговицы являются одной из основных причин монокулярной слепоты. Периферические кератиты (ПК) — это группа деструктивных воспалительных заболеваний стромы юксталимбальной роговицы, которые ассоциируются с дефектом эпителия, присутствием клеток воспаления в строме и прогрессирующим расплавлением стромы роговицы [1].

По локализации патологических изменений кератиты и язвы роговицы подразделяются на центральные (парацентральные) и периферические, что имеет значение для определения этиологии заболевания, тактики лечебных мероприятий и прогноза течения.

Причинами развития ПК могут быть патология век и заболевания кожи, системные инфекционные заболевания [16], а также ряд неинфекционных иммунных расстройств (краевой кератит, язва Мурена) и диффузных болезней соединительной ткани [2–5]. Кроме того, периферическая локализация патологических изменений в роговице встречается при дегенеративных и трофических расстройствах, что требует проведения дифференциальной диагностики [6].

Локализация воспалительного очага в роговице определяется особенностями ее анатомического строения и иммунологического ответа [7]. Внедрение инфекционного агента, отложение иммунных комплексов

© «Архів офтальмології України» / «Архив офтальмологии Украины» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologijj Ukraini»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Дрожжина Галина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины», Французский бульвар, 49/51, г. Одесса, 65082, Украина; e-mail: serp2002@ukr.net

For correspondence: G.I. Drozhzhyna, MD, PhD, Professor, State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Frantsuzkii boulevard, 49/51, Odesa, 65061, Ukraine; e-mail: serp2002@ukr.net



Рисунок 1. Краевой кератит при переднем стафилококковом блефарите

при иммунных расстройствах, травма, дерматологические заболевания могут инициировать локальный иммунный ответ, в результате чего из перилимбальных сосудов в роговицу мигрируют иммунокомпетентные клетки, происходит активация компонентов системы комплемента. Нейтрофилы инфильтрируют периферические отделы роговицы и выделяют протеолитические ферменты, в том числе коллагеназу, активные формы кислорода и провоспалительные факторы, что приводит к разрушению и деградации стромы роговицы [5, 7, 8]. Нарушается баланс ферментов с преобладанием активности коллагенолитических ферментов, что приводит к деструкции ткани роговицы. Особенности анатомии периферии роговицы, разнообразие этиологических факторов ее поражения, частота встречаемости ПК, связь с системными заболеваниями, угрожающими жизни, рецидивирующее течение, угроза зрению и сохранению органа обуславливают актуальность изучения проблемы.

Целью данной статьи явилось описание наиболее распространенных форм периферических инфекционных кератитов (ПИК), особенностей их клинической картины, дифференциальной диагностики и терапии.

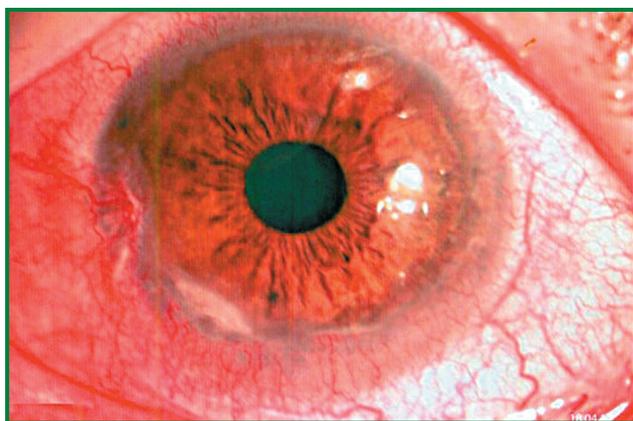


Рисунок 2. Розацеа-кератит, краевые инфильтраты, неоваскуляризация роговицы

Периферические инфекционные кератиты классифицируют на первичные (бактериальные, грибковые, вирусные, паразитарные) и ассоциированные с системным инфекционным заболеванием (туберкулез, сифилис, вирусные инфекции, гонококковый артрит), розацеа. Среди этиологических факторов первичных ПИК часто наблюдают ношение мягких контактных линз, травму роговицы, особенно у работников сельского хозяйства.

Диагностика ПИК включает соскоб с конъюнктивы и посев из конъюнктивальной полости для идентификации флоры, исследование ресниц на демодекс, рентген легких, квантифероновый тест для диагностики туберкулеза, кардиолипиновый тест для диагностики сифилиса, развернутый анализ крови IgM и G на вирус герпеса.

Клиническая картина ПИК характеризуется формированием инфильтратов на периферии роговицы и образованием серповидных изъязвлений роговицы. Инфильтраты, как правило, светло-серые, рыхлые, располагаются в 1–2 мм от лимба, иногда в виде цепочки, с перифокальным отеком стромы роговицы и поверхностной васкуляризацией. Периферические инфекционные кератиты наиболее часто встречаются при воспалительных заболеваниях конъюнктивы, краевек (при себорейных блефаритах, стафилококковых блефаритах, а также розацеа). Гораздо реже могут развиваться вследствие заболеваний слезных путей [13].

Себорейные блефариты могут встречаться как самостоятельное заболевание и в комбинации со стафилококковым блефаритом или дисфункцией мейбомиевых желез. В воспалительный процесс первично вовлекается передняя часть края века. Характерным клиническим признаком себорейного блефарита является наличие корок сальной консистенции, которые располагаются на краю века, ресницах, бровях и коже черепа. При себорейном блефарите, как правило, наблюдается повышенное количество секрета мейбомиевых желез. Другими клиническими признаками себорейного блефарита являются хроническая гиперемия века, жалобы на жжение, ощущение инородного тела. Примерно у 15 % пациентов развивается конъюнктивит или периферический кератит, который характе-

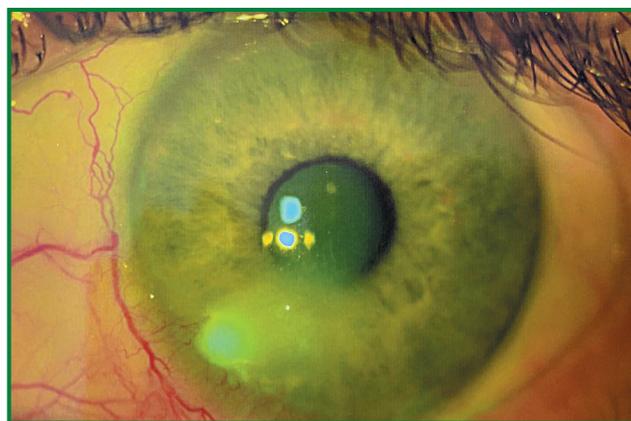


Рисунок 3. Периферический инфильтрат роговицы

ризуется точечными эпителиальными эрозиями, локализующимися на периферии роговицы в ее нижней трети.

Наиболее частым возбудителем стафилококкового блефарита является *S.aureus*, реже *S.epidermidis* и другие микробы. Этот вид блефарита намного чаще наблюдается в молодом возрасте. Характерными клиническими признаками являются наличие гнойных корок, окружающих отдельные ресницы на переднем крае век, склеивание ресниц (рис. 1). При удалении корок могут наблюдаться изъязвления краев век. На поздних стадиях возможно появление телеангиэктазий, рубцевания края век, выпадения ресниц (мадароз), трихиаза. Довольно часто стафилококковый блефарит сопровождается конъюнктивитом, осложняющимся периферическим кератитом. Для последнего характерно наличие краевых инфильтратов, располагающихся в нижней, реже в верхней части роговицы в местах контакта с веками. Перикорнеальная инъекция более выражена на участках, соответствующих роговичной инфильтрации. Инфильтраты могут сливаться и изъязвляться [15].

Периферическое поражение роговицы возможно у пациентов с розацеа, оно чаще двустороннее, но асимметричное [17]. Для данной патологии характерно появление поверхностной точечной эпителиопатии либо краевых инфильтратов роговицы в нижнем или верхнем секторе с изъязвлением, поверхностной васкуляризации роговицы, сопровождающейся хроническим блефароконъюнктивитом, дисфункцией мейбомиевых желез и вторичным синдромом сухого глаза (рис. 2).

ПИК чаще протекают по типу краевого кератита, который развивается в результате иммунной реакции на микрофлору краев век по III типу гиперчувствительности, когда в роговице откладываются иммунные комплексы к стафилококку или другим бактериям [9, 10]. Такие кератиты являются результатом хронического упорно текущего блефароконъюнктивита. Развитию кератита предшествует гиперемия, отек и инфильтрация лимба. Один или несколько белесоватых, четко очерченных инфильтратов располагаются вблизи лимба, поверхность их изъязвляется постепенно, раздражение глаза умеренное (рис. 3). Отдельные инфильтра-

ты сливаются между собой. Воспалительный процесс начинается на ограниченном участке, затем распространяется концентрично лимбу [14].

Другой разновидностью краевого кератита является фликтенулезный кератит с характерным мигрирующим инфильтратом с васкуляризацией (рис. 4). Фликтена — локальное воспаление роговицы и/или конъюнктивы, обусловленное клеточной реакцией гиперчувствительности на микробный антиген или компоненты клеточной стенки стафилококка. Для фликтенулезного кератита типичной является односторонняя локализация вблизи лимба на бульбарной конъюнктиве или на роговице. Патогномоничным для фликтены является наличие одного или нескольких маленьких круглых воспалительных фокусов серого или желтого цвета, имеющих вид узелка, возвышающегося над поверхностью роговицы, рядом с которым есть зона полнокровных сосудов. После фликтен, локализовавшихся на конъюнктиве, могут оставаться клиновидные фиброваскулярные помутнения вблизи лимба. Фликтены, локализующиеся на роговице, характеризуются рецидивирующим течением с миграцией к центру и развитием воспалительного повреждения роговицы (фликтенулезного кератита). При отсутствии соответствующего лечения такой кератит ведет к снижению зрения. В некоторых случаях фликтенулезный кератит ведет к истончению, в редких случаях — к перфорации роговицы (рис. 5).

Дифференциальную диагностику ПИК необходимо проводить с кератитами при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, узелковый полиартериит), краевым кератитом при лагофтальме, язвой Мурена, аутоиммунными заболеваниями организма с вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек и поверхности глаза (пемфигус, гранулематоз Вегенера, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, псориаз).

Краевой инфекционный кератит может быть результатом лекарственной аллергии, а также заболеваний желудочно-кишечного тракта (дисбактериоз, дискинезия желчных путей, гастрит, хронический колит).

Помочь в дифференциальной диагностике ПИК на фоне розацеа может внимательный осмотр кожи лица. Типичными признаками проявления розацеа на коже

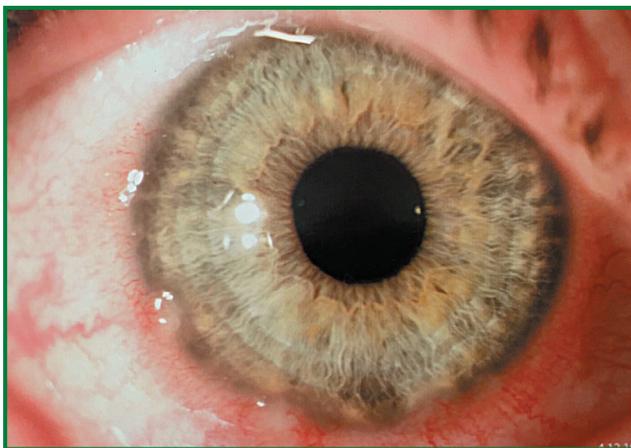


Рисунок 4. Фликтенулезный кератит

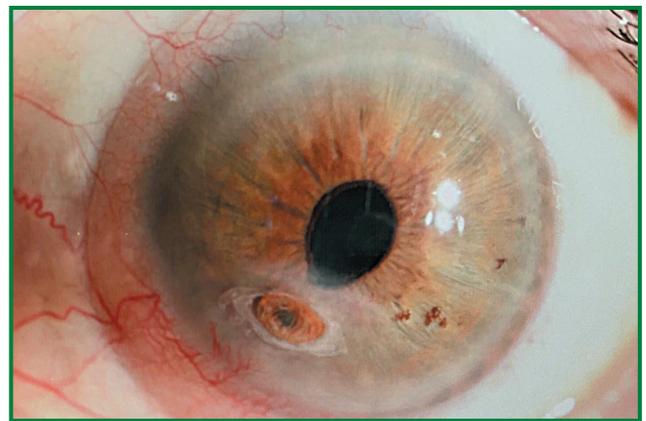


Рисунок 5. Периферическая язва роговицы с перфорацией

лица являются: эритема средней части лица (носа и щек), телеангиэктазии поверхностных сосудов лица, высыпания в виде папул и пустул, очаги гиперплазии сальных желез и соединительной ткани.

Для исключения аутоиммунной этиологии и наличия у пациентов заболеваний соединительной ткани первостепенное значение имеет лабораторная диагностика, а именно развернутый анализ крови для выявления тромбоцитопении, лейкопении, увеличения скорости оседания эритроцитов, антинейтрофильных цитоплазматических антител ANCA (маркеры васкулита), антинуклеарных антител ANA (маркеры СКВ). Важную роль играет тщательный сбор анамнеза. Как правило, у пациентов уже существует ревматоидный артрит около 10–20 лет. В случае гранулематоза Вегенера глазные проявления могут сопровождаться симптомами поражения верхних дыхательных путей [11, 12].

Для кератита вследствие лагофтальма характерно наличие ксероза, торпидной эрозии роговицы с тенденцией к изъязвлению в проекции несмыкания век.

Язва Мурена характеризуется полулунным изъязвлением роговицы у лимба с медиальной либо латеральной стороны и прогрессирующим воспалением с истончением роговицы. Данный диагноз устанавливается после исключения системной патологии [18].

Главными принципами лечения ПИК являются выяснение причины (этиопатогенетическое лечение), контроль над воспалительным процессом (угнетение каскада воспаления) и стимуляция заживления роговицы (предотвращение развития перфорации). В первую очередь необходимо установить/исключить местную инфекцию. Независимо от этиологии процесса иммунный ответ в связи со спецификой морфологии периферической роговицы всегда ранний и очень сильный. Лечение следует начинать эмпирически как можно раньше и менять в зависимости от реакции роговицы на проводимую терапию. При наличии угрозы кератомалиции необходимо назначать системные ингибиторы коллагеназы (доксикалин, контривен, ацетилцистеин, витамин С). В комплексной терапии ПИК также используют репаративные, слезозаместительные препараты и мидриатики. Параллельно с проводимой терапией необходимо выяснять наличие системных поражений.

При ПИК, развивающихся вследствие блефарита, на первом месте стоит гигиена век с использованием специальных шампуней и салфеток, с помощью которых снижается микробная колонизация век, удаляются напластования из корок и чешуек на ресницах, а также избыточный секрет мейбомиевых желез. В конъюнктивальную полость инстиллируются антисептики, при наличии конъюнктивита — антибиотики. После ликвидации микробного агента используют слезозаместители, т.к. у большинства пациентов имеется дисфункция мейбомиевых желез, сопровождающаяся нарушением стабильности слезной пленки.

Кроме этого, у пациентов со стафилококковым блефаритом и блефароконъюнктивитом после ликвидации микробного агента для купирования симптомов

воспаления целесообразно местное использование кортикостероидов. Лучшие результаты в этом случае дают комбинированные препараты — антибиотик + кортикостероид, что позволяет контролировать активность воспаления и пролиферацию патогенной флоры.

Начинать терапию язвенного ПИК при стафилококковой этиологии процесса следует с форсированного режима инстилляций антибиотиков — каждые 15 мин первый час и затем ежечасные закапывания в течение суток. Отсутствие положительной динамики в течение 48 часов требует смены тактики лечения. Проведение системной антибиотикотерапии необходимо в случаях глубокого поражения ткани роговицы до 1/2 ее толщины, наличия гипопиона либо угрозы перфорации. Среди антибактериальных препаратов первой линии выбора следует выделить фторхинолоны III поколения (левофлоксацин), аминогликозиды II поколения (тобрамицин, гентамицин), гликопептид (ванкомицин).

При наличии периферических инфильтратов роговицы необходимо исследование мазков и санация патогенной флоры до применения кортикостероидов или комбинированных препаратов.

В случаях фликтенулезного кератита кортикостероиды необходимо включать уже в ранние сроки лечения. В этих случаях также показано применение препаратов, обладающих комбинированным действием — противомикробным и противовоспалительным. С этой целью хорошо себя зарекомендовали комбинированные препараты, в состав которых входит бактерицидный антибиотик с широким спектром действия как на грамположительную, так и на грамотрицательную флору — тобрамицин и кортикостероид (дексаметазон).

Если до настоящего времени в Украине препараты комбинированного действия были исключительно зарубежными, то сейчас появился препарат производства Киевского витаминного завода — Тобифламин. В состав глазных капель Тобифламин входит 3 мг тобрамицина и 1 мг дексаметазона. Режим применения данного препарата — 1–2 капли каждые 4–6 часов. Во время первых 24–48 часов дозу можно увеличивать до 1–2 капель каждые 2 часа.

Комбинированные глюкокортикоидные и антибактериальные препараты являются одной из наиболее эффективных комбинаций и широко применяются в послеоперационном периоде после различных оперативных вмешательств на глазу, в том числе после кератопластики.

Выводы

Наиболее типичными клиническими формами периферического поражения роговицы являются инфекционно-индуцированные краевые кератиты. Периферические кератиты ассоциированы с заболеванием краев век и кожи, для их лечения необходима комбинация антибактериальных и глюкокортикоидных препаратов с контролем основного заболевания.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Sharma N., Sinha G., Shekhar H., Titiyal J.S. et al. Demographic profile, clinical features and outcome of peripheral ulcerative keratitis: a prospective study. *Br. J. Ophthalmol.* 2015. 99 (11). 1503-1508.
2. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Клиническая диагностика и лечение больных с сухим кератоконъюнктивитом на почве синдрома Сьегрена. *Офтальмохирургия и терапия.* 2001. 1 (1). 42-46.
3. Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Новиков П.И., Абрамова Ю.В. Офтальмологические проявления гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера). *Терапевтический архив.* 2015. 87 (12). 111-116.
4. Тарасова Л.Н., Кудряшова Ю.И. Особенности клиники синдрома «сухого глаза» при системных аутоиммунных заболеваниях. *Офтальмология.* 2007. 4 (2). 52-58.
5. Gregory J.K., Foster C.S. Peripheral ulcerative keratitis in the collagen vascular diseases. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1996. 36 (1). 21-30.
6. Рикс И.А., Ткаченко Н.В. К вопросу о дифференциальной диагностике болезни Мурена и болезни Терриена. *Офтальмологические ведомости.* 2008. 1 (2). 77-83.
7. Smith V.A., Hoh H.B. Role of ocular matrix metalloproteinases in Peripheral Ulcerative Keratitis. *Br. J. Ophthalmol.* 1999. 83. 1376-1383.
8. Messmer E.M., Foster C.S. Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. *Surv. Ophthalmol.* 1999. 43 (5). 379-396.
9. Uveitis and immunological disorders. Ed. Pleyer U., Foster C.S. Springer. 2007. 274 p.
10. Nakao S., Hafezi-Moghadam A., Ishibashi T. Lymphatics and lymphangiogenesis in the eye. *J. Ophthalmol.* 2012. 763-783.
11. Степанов В.К., Муриева И.В., Исаева О.В. Лечебная пересадка роговицы при деструктивной кератопатологии у больных ревматоидным полиартритом. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2015. 187. 231-233.
12. Knox Cartwright N.E., Tole D.M., Georgoudis P., Cook S.D. Peripheral ulcerative keratitis and corneal melt. a 10-year single center review with historical comparison. *Cornea.* 2014. 33 (1). 27-31.
13. Дроздова Е.А., Тимошевская Е.И. Дифференциальная диагностика и тактика лечения периферических поражений роговицы. *Точка зрения. Восток — Запад.* 2017. № 1. С. 57-60.
14. Lemp M.A., Nichols K.K. Blepharitis in the United States 2009: a survey-based perspective on prevalence and treatment. *Ocul. Surf.* 2009. 7 (suppl. 2). P1-S14.
15. Дрожжина Г.И. Воспалительные заболевания век. *Одесса: Астропринт,* 2011. 86 с.
16. Chranioti A., Malamas A. Bilateral Herpes Simplex Virus-related Peripheral Ulcerative Keratitis Leading to Corneal Perforation in a Patient with Primary Herpes Simplex Virus Infection. *J. Ophthalmic. Vis. Res.* 2019 Jan-Mar. 14 (1). 93-96.
17. Trufanov S.V., Krakhmaleva D.A. Mushroom keratoplasty in rosacea keratitis complicated by corneal perforation (a clinical case). *Vestn. Oftalmol.* 2019. 135 (5. Vyp. 2). 215-219.
18. Dong Y.L., Zhang Y.Y. Clinical features, treatment distribution and outcomes of Mooren's ulcer. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2019 Feb. 11. 55.(2). 127-133.

Получено/Received 03.06.2020

Рецензировано/Revised 22.06.2020

Принято в печать/Accepted 23.06.2020 ■



Дрожджина Г.І., Серєда О.В.

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», м. Одеса, Україна

Периферичні інфекційні кератити

Резюме. Периферичні кератити (ПК) — це група деструктивних запальних захворювань стромы юксталимбальної рогівки, що асоціюються з дефектом епітелію, присутністю клітин запалення у стромі і прогресуючим розплавленням стромы рогівки. Причинами розвитку ПК можуть бути патологія повік і захворювання шкіри, системні інфекційні захворювання, а також низка неінфекційних імунних розладів і дифузних хвороб сполучної тканини. Клінічна картина периферичних інфекційних кератитів (ПІК) характеризується формуванням інфільтратів на периферії рогівки і утворенням серпоподібних виразок рогівки. ПІК найбільш часто зустрічаються при запальних захворюваннях кон'юнктиви, країв повік (при себорейних блефаритах, стафілококових блефаритах, а також розацеа). Диференційну діагностику ПІК необхідно проводити з кератитами при системних захворюваннях сполучної тканини,

крайовим кератитом при лагофтальмі, виразкою Мурена, автоімунними захворюваннями організму з залученням до патологічного процесу слизових оболонок і поверхні ока. Головними принципами лікування ПІК є з'ясування причини, контроль над запальним процесом і стимуляція регенерації рогівки. У комплексній терапії ПІК використовують антибіотики, інгібітори колагенази, репаративні, сльозозамісні препарати, мідріатики, а також комбіновані препарати, до складу яких входить бактерицидний антибіотик і кортикостероїд. Для лікування ПК, асоційованих із захворюванням країв повік і шкіри, необхідна комбінація антибактеріальних і глюкокортикоїдних препаратів із контролем основного захворювання.

Ключові слова: інфекційний периферичний кератит; інфільтрат; фліктена; блефарит; виразка рогівки; комбінований препарат

G.I. Drozhzhyna, K.V. Sereda

State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine

Peripheral infectious keratitis

Abstract. Peripheral keratitis (PK) is a group of destructive inflammatory diseases of the juxtalimbal corneal stroma that are associated with an epithelial defect, the presence of inflammatory cells in the stroma, and progressive destruction of the corneal stroma. The causes of PK may be as follows: pathology of the eyelids and skin diseases, systemic infectious diseases, as well as a number of non-infectious immune disorders and diffuse connective tissue diseases. The clinical picture of peripheral infectious keratitis (PIK) is characterized by the formation of infiltrates on the periphery of the cornea and the formation of crescent-shaped ulcerations of the cornea. PIK are most common in inflammatory diseases of the conjunctiva, the edges of the eyelids (in seborrheic blepharitis, staphylococcal blepharitis, and rosacea). Differential diagnosis of PIK must be performed with keratitis in case of systemic con-

nective tissue diseases, marginal keratitis in case of lagophthalmos, Mooren's ulcer, autoimmune diseases of the body involving the mucous membranes and surface of the eye in the pathological process. The main principles of PIC treatment are finding out the cause, controlling the inflammatory process and stimulating corneal regeneration. In the comprehensive therapy for PIK, antibiotics, collagenase inhibitors, reparative drugs, artificial tears, mydriatics are used, as well as combination drugs, which include a bactericidal antibiotic and a corticosteroid. For the treatment of PK associated with the disease of the edges of the eyelids and skin, a combination of antibacterial and glucocorticoid drugs is necessary with control of the underlying disease.

Keywords: infectious peripheral keratitis; infiltrate; phlycten; blepharitis; corneal ulcer; combination drug