

В 1950 г. Thygeson P. впервые описал серию случаев поверхностных точечных кератитов, являющихся хроническим, рецидивирующим заболеванием и характеризующихся малыми, овальными суб- и интраэпителиальными беловато-серыми помутнениями роговицы. Заболевание, как правило, двустороннее, но может быть асимметричным. Помутнения имеют тенденцию к центральному расположению, что обуславливает снижение остроты зрения. Заболевание поражает оба пола, но выявлена более высокая частота встречаемости у женщин. В настоящий момент не найдены данные о связи с системными заболеваниями [15].

Несмотря на проведенные многочисленные исследования, этиология заболевания не была определена. На протяжении изучения возможных причин заболевания были представлены несколько теорий. Высказывалось предположение об аутоиммунном механизме заболевания. Darrell R.W. акцентировал внимание на роли иммунной системы и об ассоциации между кератитом Тайджесона и антигеном гистосовместимости HLA DR3. Им было высказано предположение, что антиген HLA-DR3 изменяет иммунный ответ у пациентов с кератитом Тайджесона к экзогенным или эндогенным вирусным инфекциям, что дает пролонгированный ход обострений и ремиссий, характерных для данного заболевания [4].

Braleу А.Е. описал клинический случай, сопровождавшийся выделением вируса при поверхностном точечном кератите Тайджесона [2]. В 1974 г. Lemp M.A. с соавт. удалось выделить вирус V. Zoster в соскобе с роговицы у пациента с кератитом Тайджесона [10].

Thygeson P. исследовал эпителиальные соскобы роговицы с помощью метода культуры клеток от четырех пациентов [16]. Jones B.R. также изучал роговичные эпителиальные образцы от четырех пациентов [8]. Tabbara K.F. с соавторами исследовали образцы эпителия роговицы 10 пациентов [14]. Всем им не удалось продемонстрировать влияние вирусной инфекции с использованием тканевых культур, однако они не использовали технологию

ПЦР-амплификации ДНК. Таким образом, было показано, что ни один из вирусов-кандидатов (ВПГ 1, ВПП 2, V.Zoster и аденовирус) не присутствуют в эпителии пациентов с кератитом Тайджесона [6, 8, 14, 16]. Это указывает на то, что он не является результатом иммунологического ответа при скрытой или внутриклеточной форме эпителиальной инфекции с одним из этих вирусов. Sundmacher R. с соавт. высказал предположение о том, что вирус может быть в эпителиальных образцах в скрытой форме [13].

Гистопатология кератита Тайджесона характеризуется внутри- и межклеточным отеком на уровне эпителия роговицы, а также наличием экссудатов, изменения были обнаружены в субэпителиальном слое нервных сплетений, мембране Боумена, и передней строме и являются более выраженными в глазах с большей длительностью заболевания [3].

В исследовании, проведенном Kobayashi A. и др. при использовании конфокальной микроскопии, выявили 3 характеристики изменений, которые присутствуют у всех пациентов с кератитом Тайджесона: 1) агрегаты с высокой отражающей способностью отложений, внешне имеющие звездообразную форму, соответствуют точечным повреждениям на поверхностных и базальных слоях эпителиальных клеток; 2) инвазия клеток Лангерганса в базальном эпителиальном слое; 3) наличие субэпителиальной «дымки» [9].

У пациентов с поверхностным точечным кератитом Тайджесона наблюдается положительный эффект при местном применении кортикостероидов [2, 14, 15]. Nagra P.K. с соавт. на своем клиническом опыте удалось показать положительную динамику у пациентов с активным кератитом Тайджесона при применении «легких» кортикостероидов (0,1% Флуорометалона), в некоторых клинических примерах терапия проводилась совместно с применением бандажных мягких контактных линз, в сочетании с инстилляциями Циклоспоринона А. В тот же период было высказано предположение о меньшем сроке длительности заболевания при местном применении кортикостероидов. Однако эта теория требует дополнительных до-

казательств [11]. Fite S.W., Chodosh J. в 2001 г. показали возможности применения 1% Римексолон в течение 1 недели с полным исчезновением помутнений роговицы [6].

Впервые применение Циклоспоринона А у пациентов с кератитом Тайджесона было представлено Holsclaw D.S. с соавт. в 1994 г. [7]. Позже эффективность местной терапии Циклоспорином А описана в работах Reinhard T. и Sundmacher R. в 1999 г. Разрешение заболевания на фоне применения 2% Циклоспоринона А наблюдалось у 30% пациентов с активным кератитом Тайджесона. Del Castillo J.M. с соавт. предположили, что это поддерживает доказательство иммунологического состояния, вызванного вирусной инфекцией [5]. Reinhard T. и Sundmacher R. продемонстрировали, что циклоспорины являются менее мощным супрессором иммунного ответа, чем местная кортикостероидная терапия [12]. Это частичное подавление иммунного ответа, которое снимает лишь симптомы, вирус сохраняется, при этом авторы отмечают низкую частоту рецидивов после лечения CsA [5, 12].

ЦЕЛЬ

Анализ клинического течения поражения роговицы при кератите Тайджесона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациентка А., 27 лет, направлена в клинику ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» акад. С.Н. Федорова» с диагнозом: OD – кератит.

Анамнез: эмметроп, травм и операций глаз не было. Со слов пациентки начало заболевания – май 2014 г. С системными воспалительными заболеваниями пациентка состояние глаз не связывает. По месту жительства неоднократно проведены курсы антибактериальной и противовоспалительной терапии. Отмечает положительную динамику, возникающую при применении инстилляций глюкокортикостероидов. Обострения повторяются каждые 2-3 мес., что связывает с окончанием курса гормональной терапии.

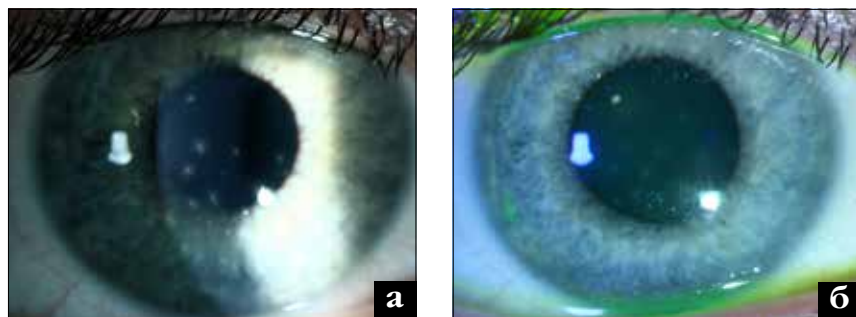


Рис. 1. Пациентка А.: а) биомикроскопия OD, состояние роговицы на момент первичного приема, визуализируются множественные малые суб- и интраэпителиальные беловато-серые помутнения роговицы; б) биомикроскопия OD в синем кобальтовом фильтре, окрашивание флюоресцеином, точечные зоны прокрашивания роговицы

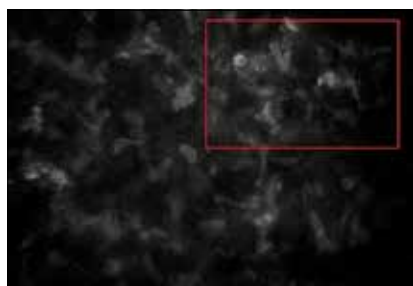


Рис. 2. Пациентка А., конфокальная микроскопия OD. Состояние до начала терапии. Визуализируются воспалительные клетки Лангерганса, глубина 150 микрон



Рис. 3. Пациентка А., биомикроскопия OD. Состояние роговицы через 2 мес. терапии, роговица чистая

Во время первичного приема жалобы на светобоязнь, покраснение, боль OD. На момент первичного осмотра лечение не получала.

Визометрия: Vis OD=0,85 н/к, Vis OS=1,0.

Пневмотонометрия: OD=16 мм рт.ст., OS=15 мм рт.ст.

Объективно: OD – слабая конъюнктивальная инъекция, легкая

отечность сосочков тарзальной конъюнктивы. OS – спокоен.

Состояние роговицы: OD – визуализируются множественные малые суб- и интраэпителиальные беловато-серые помутнения роговицы, распространяющиеся на центральный и нижний отдел (рис. 1а), частично прокрашивающиеся флюоресцеином (рис. 1б).

Дополнительные методы исследования: по результатам иммуноферментного анализа крови на антитела к возбудителям в крови пациентки не было выявлено антител к Herpes Simplex 1,2, Toxoplasma gondii и Chlamidia trachomatis. Было обнаружено наличие иммуноглобулина G к цитомегаловирусу в разведении 1:200, при этом острофазные антитела иммуноглобулина M не обнаружены.

При конфокальной микроскопии определялась псевдокератинизация эпителия, гиперактивация кератоцитов в центральной зоне и в передних отделах стромы. В нижнем секторе – фибропластическая реакция, гиперактивация кератоцитов. Гиперактивация кератоцитов возникла в передних и средних отделах стромы (толщина до 150 микрон). Визуализируются воспалительные клетки Лангерганса. Эндотелий не изменен (рис. 2).

Совокупность клинической картины и данных дополнительных методов исследования позволили поставить диагноз: OD – кератит Тайджесона.

Клиническая картина в сочетании с данными дополнительных методов исследования стали основани-

ем для назначения противовоспалительной и противоотечной терапии.

На основании наличия у Дексаметазона побочного эффекта в виде повышения внутриглазного давления, было принято решение о целесообразности применения разведения препарата в более низкой концентрации последовательно по убывающей схеме.

1. Дексаметазон 0,02% – по убывающей схеме: 1-я неделя – 4 р/д, 2-я неделя – 3 р/д, 3-я неделя – 2 р/д, 4-я неделя – 1 р/д, затем Дексаметазон 0,01% по убывающей схеме: 1 неделя – 4 р/д, 2 неделя – 3 р/д, 3 неделя – 2 р/д, 4 неделя – 1 р/д.

2. Циклоспорин 0,05% (Рестасис) 2 раза в день, начиная с 2-го мес. лечения, в течение 6 мес.

3. Слезозаместительная терапия (Натрия гиалуронат 0,2%) в течение всего курса лечения.

В течение периода применения кортикостероидов не было отмечено признаков рецидивирования процесса. На фоне применения назначенной терапии через 2 мес. отмечалась положительная динамика с полным рассасыванием помутнений роговицы (рис. 3).

При повторном проведении конфокальной микроскопии на сроке 2 мес. от начала терапии отмечалась положительная динамика, фибропластическая реакция не выявлена, уменьшение количества воспалительных клеток Лангерганса (рис. 4).

На сроке 3 мес. от начала терапии – повторное возникновение жалоб на боль и дискомфорт OD, менее выраженных, чем до начала лечения (рис. 5). Принято решение о повторе кортикостероидной терапии (Дексаметазон 0,1% 1-я неделя – 4 р/д, 1-я неделя – 3 р/д, 3-я неделя – 2 р/д, 4-я неделя – 1 р/д) с повышением инстилляций Циклоспорина А 0,05% до 4 р/д. На данной терапии – положительная динамика, полное рассасывание помутнений роговицы. Однако на сроке 6 мес. от начала терапии – повторное возникновение жалоб пациентки. При осмотре определялись менее выраженные помутнения роговицы в нижнем и центральном секторах роговицы, не купирующиеся применением инстилляций Циклоспорина А 0,05% 4 р/д.

В связи с жалобами пациентки и данными объективного исследова-

ния принято решение об усилении терапии проведением курса Флуорометалона по убывающей схеме в течение 28 дней, а затем постоянные инстилляций Флуорометалона 1 раз в 2 дня, с включением в терапию инстилляций нестероидного противовоспалительного препарата (Бромфенак 0,09% 1 р/д).

На сроке 8 мес. с начала лечения – жалобы пациентки не предъявляет, OD – динамика положительная, полное рассасывание помутнений роговицы. Пациентка продолжает инстилляцию Циклоспорина А 0,05% 2 р/д, Бромфенака 0,09% 1 р/д в сочетании с слезозаместительной терапией (Натрия гиалуронат 0,2%).

На сроке 9 мес. с начала лечения на фоне острого респираторного заболевания – отрицательная динамика, возобновление жалоб пациентки на боль OD, менее выраженную, чем до начала терапии. Принято решение о проведении повторного короткого курса Флуорометалона по убывающей схеме.

Плановое обследование пациентки проводилось на сроке 10 мес. В настоящее время: OD – динамика положительная, полное рассасывание помутнений роговицы.

Визометрия по истечению срока наблюдений: Vis OD=1,0, Vis OS=1,0.

Внутриглазное давление оставалось в пределах нормы на протяжении всего срока наблюдения.

Пациентка продолжает инстилляцию Циклоспорина А 0,05% и Бромфенака 0,09% в сочетании с слезозаместительной терапией (Натрия гиалуронат 0,2%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Постановка диагноза «Кератит Тайджесона» является достаточно сложной задачей. Для правильной оценки диагноза важным является подробный сбор анамнеза в сочетании с дополнительными методами исследования, среди которых значительную роль играет конфокальная микроскопия. Дифференциальный диагноз проводится с аденовирусным кератоконъюнктивитом. Основные дифференциальные признаки – отсутствие острого периода заболевания в анамнезе и характер инфильтратов: при кератите Тайджесона – четкие, при хроническом аденовирусном кератоконъюнктивите в отдаленные сроки – более расплывчатые.

Учитывая однозначную зависимость появления обострения инфильтративного процесса от применения глюкокортикостероидов, а также наличие клеток Лангерганса, можно говорить об иммунной зависимости заболевания.

Данные изученной литературы, с отсутствием доказательств непричастности цитомегаловируса как этиологического фактора, в сочетании с данными иммуноферментного анализа крови пациентки (иммуноглобулин G в разведении 1:200), позволили предположить возможность причастности персистенции цитомегаловируса к кератиту Тайджесона.

Положительный эффект от применения глюкокортикостероидов обусловлен механизмом действия препарата, заключающимся в угнетении действия фермента Фосфолипазы А₂, что, в свою очередь, тормозит образование медиаторов воспаления. В свою очередь, Циклоспорин А 0,05% обладает способностью подавления продукции Интерлейкина 2Т – лимфоцитами, подавляя их активацию, таким образом также снижая воспалительную реакцию [1].

Соответственно, применение инстилляций глюкокортикостероидов в низких концентрациях в сочетании с последующим введением в терапию 0,05% Циклоспорина А позволяет купировать симптомы заболевания, однако не предотвращает риск рецидива.

Включение в терапию инстилляций нестероидного противовоспалительного препарата (Бромфенак 0,09%) позволяет воздействовать на липооксигеназный путь, блокируя действие Циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), обеспечивая противовоспалительный и анальгетический эффект. Дополнительным преимуществом является наличие в составе препарата молекулы брома, пролонгирующей его действие.

Для купирования хронического рецидивирующего процесса оправдано назначение Циклоспорина А 0,05%, курсов «легких» глюкокортикостероидов с постепенным снижением концентрации в сочетании с назна-

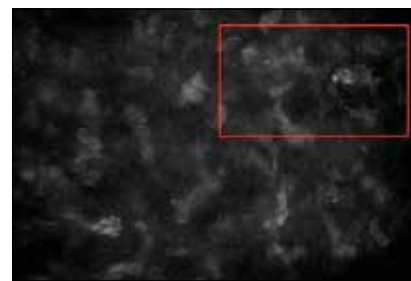


Рис. 4. Пациентка А., конфокальная микроскопия OD. Состояние через 2 мес. терапии. Уменьшение количества воспалительных клеток Лангерганса

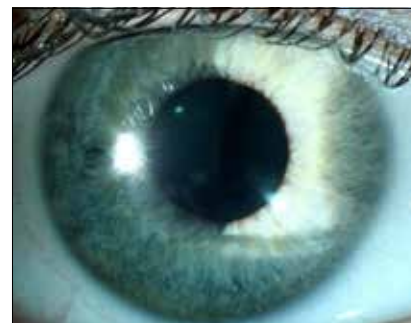


Рис. 5. Пациентка А., биомикроскопия OD. Состояние роговицы на сроке 3 мес. от начала терапии. Визуализируются единичные малые суб- и интраэпителиальные беловато-серые помутнения роговицы

чением инстилляций нестероидного противовоспалительного препарата (Бромфенак 0,09%) как вида терапии в лечении кератита Тайджесона, что подтверждено данными объективного осмотра и дополнительными методами исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования и наблюдение клинического течения подтверждают предположение о локальном иммунном воспалительном процессе, лежащем в основе этиологии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бржеский В.В., Майчук Д.Ю. Новые возможности иммуносупрессивной терапии у больных с синдромом «сухого глаза» // Офтальмологические ведомости. – 2012. – № 1 (5). – С. 69-74.

2. *Braley A.E.* Virus disease of the cornea. – *M Rec & Ann.*, 1950. – P. 44-102.
 3. *Cheng L., Young A., Wong A. et al.* In vivo confocal microscopy of Thygeson's superficial punctate keratitis // *Clin. Experiment Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 32. – P. 325-327.
 4. *Darrell R.W.* Thygeson superficial punctate keratitis: Natural history and association with HLA DR3 // *Am. Ophthalm. Soc.* – 1981. – Vol. 79. – P. 486-516.
 5. *Del Castillo J.M., Del Castillo J.B., Garcia-Sanchez J.* Effect of topical cyclosporin A on Thygeson's superficial punctate keratitis // *Doc. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 93, № 3. – P. 193-198.
 6. *Fite S.W., Chodosh J.* Photorefractive keratectomy for myopia in the setting of Thygeson's superficial punctate keratitis // *Cornea.* – 2001. – Vol. 20, № 4. – P. 425-426.

7. *Holsclaw D.S., Wong I.G., Sberman M.* Masked trial of topical cyclosporine A in the treatment of refractory Thygeson's punctate keratitis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1994. – Vol. 35. – P. 1302.
 8. *Jones B.R.* Thygeson's superficial punctate keratitis // *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.* – 1963. – Vol. 83. – P. 245-253.
 9. *Kobayashi A., Yokogawa H., Kazubisa S.* In Vivo Laser Confocal Microscopy Findings of Thygeson Superficial Punctate Keratitis // *Cornea.* – 2011. – Vol. 30. – P. 675-680.
 10. *Lemp M.A., Chambers R.W., Lurdy J.* Viral isolate in superficial punctate keratitis // *Arch. Ophthalmol.* – 1974. – Vol. 91. – P. 8-10.
 11. *Nagra P.K., Rapuano M.D., Cohn E.J. et al.* Thygeson's superficial punctate keratitis: Ten years' experience // *Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 111. – P. 34-37.

12. *Reinbard T., Sundmacher R.* Topical cyclosporin A in Thygeson's superficial punctate keratitis // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 237, № 2. – P. 109-112.
 13. *Sundmacher R., Press M., Neumann-Haefelin D. et al.* Keratitis superficialis punctata Thygeson // *Klin Monatsbl Augenheilkd.* – 1977. – Vol. 170. – P. 908-916.
 14. *Tabbara K.F., Ostler H.B., Dawson C. et al.* Thygeson's superficial punctate keratitis // *Ophthalmology.* – 1981. – Vol. 88. – P. 75-77.
 15. *Thygeson P.* Superficial punctate keratitis // *JAMA.* – 1950. – Vol. 144. – P. 1544.
 16. *Thygeson P.* Clinical and laboratory observations on superficial punctate keratitis // *Am. J. Ophthalmol.* – 1966. – Vol. 61, № 5. – P. 1344-1349.

Поступила 04.08.2016

КНИГИ



Малюгин Б.Э., Шпак А.А., Морозова Т.А.

ХИРУРГИЯ КАТАРАКТЫ: КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Хирургия катаракты: клинико-фармакологические подходы / Б.Э. Малюгин, А.А. Шпак, Т.А. Морозова. – М.: Издательство «Офтальмология», 2015. – 82 с., ил.

В представленной монографии систематизирован накопленный к настоящему моменту отечественный и зарубежный опыт и представлены современные подходы к лекарственному сопровождению оперативных вмешательств по поводу катаракты, отвечающие последним требованиям этой высокотехнологичной области хирургии. Оно сфокусировано на лечебных подходах, предполагающих достижение полноценного реабилитационного эффекта, в том числе в условиях активного внедрения амбулаторной хирургии катаракты. Данная монография базируется на претерпевшем уже два издания руководстве «Фармакологическое сопровождение современной хирургии катаракты». Вместе с тем, накопленный объем новых знаний потребовал существенного изменения и дополнения материала в части рассмотрения вопросов профилактики и лечения инфекционных осложнений, особенностей фармакотерапии ряда наиболее распространенных осложнений, а также ведения послеоперационного периода у пациентов с катарактой на фоне сопутствующей патологии глазного яблока.

Следует подчеркнуть, что подходы к пред- и послеоперационной фармакотерапии отличаются крайней вариабельностью. И это характерно для России, также как многих других стран мира. Очевидно, что доступность тех или иных препаратов, регламентация работы систем здравоохранения, традиции той или иной офтальмологической школы и, наконец, собственный опыт клинициста – вот далеко не полный перечень причин, обуславливающих такую вариабельность.

Оригинальный материал, изложенный в данной работе, базируется на опыте ведения многих тысяч пациентов с катарактой, оперированных в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова. В данной монографии мы предпочли путь изложения не жестких схем, но общих принципов и рекомендаций, которые читателю следует адаптировать к условиям конкретного медицинского учреждения и совершенствовать по мере появления новых, более эффективных лекарственных средств.

Адрес издательства «Офтальмология»:

127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.

Тел.: 8 (499) 488-89-25. Факс: 8 (499) 488-84-09.

E-mail: publish_mntk@mail.ru