

Послеоперационная инфекционная кристаллическая кератопатия. Клинический случай

Н.И. Давлетшина^{1,2} А.Н. Самойлов^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Российская Федерация

² ГАУЗ «Республиканская клиническая офтальмологическая больница Министерства здравоохранения
Республики Татарстан имени профессора Е.В. Адамюна»
ул. Бутлерова, 14, Казань, 420012, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):806–811

Инфекционная кристаллическая кератопатия (ИНК) — вялотекущее инфекционное воспаление роговицы, описанное впервые в 1983 году, в настоящее время редко встречающаяся патология. Чаще всего этиологическим фактором является грамположительная бактериальная флора, вызывающая типичное формирование «кристаллов» в передних слоях стромы роговицы. Реже инфильтраты формируются грам-отрицательной бактериальной флорой, для которой характерно расположение преимущественно в задних отделах стромы. К нетипичным этиологическим агентам относятся микобактерии и грибковая микрофлора. Основными предрасполагающими факторами развития ИНК являются медикаментозная иммуносупрессия и предшествующая хирургическая операция на роговице (сквозная кератопластика, послойная кератопластика, лазерный кератомилез *in situ* — LASIK). В данной статье описан нетипичный клинический случай монолатеральной послеоперационной инфекционной кристаллической кератопатии. В анамнезе заболевания пациента — билатеральная операция LASIK с последующей медикаментозной терапией послеоперационного кератита правого глаза на протяжении 1 месяца.

Ключевые слова: инфекционная кристаллическая кератопатия, кератит, LASIK

Для цитирования: Давлетшина Н.И., Самойлов А.Н. Послеоперационная инфекционная кристаллическая кератопатия. Клинический случай. *Офтальмология*. 2023;20(4):806–811. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-806-811>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Clinical Case of Postoperative Infectious Crystalline Keratopathy

N.I. Davletshina^{1,2}, A.N. Samoylov^{1,2}

¹ Kazan State Medical University
Butlerov str., 49, Kazan, 420012, Russian Federation

² Republican Clinical Ophthalmological Hospital
Butlerov str., 14, Kazan, 420012, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):806–811

Infectious crystalline keratopathy (ICK) is a sluggish infectious inflammation of the cornea. Described for the first time in 1983, it is currently a rare pathology. Most often, the etiological factor is gram-positive bacterial flora, which causes the typical formation of “crystals” in the anterior layers of the corneal stroma. Less often, infiltrates are formed by gram-negative bacterial flora, which is characterized by its location mainly in the posterior parts of the stroma. Atypical etiological agents include *Mycobacteria* and fungal microflora. The main predisposing factors for the development of ICK are drug immunosuppression and previous corneal surgery (through keratoplasty, layered keratoplasty, laser keratomilexis in situ — LASIK). This article describes an atypical clinical case of monolateral postoperative infectious crystalline keratopathy. The patient's medical history includes bilateral LASIK surgery followed by drug therapy for postoperative keratitis of the right eye for 1 month.

Keywords: infectious crystalline keratopathy, keratitis, LASIK

For citation: Davletshina N.I., Samoylov A.N. Clinical Case of Postoperative Infectious Crystalline Keratopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):806–811. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-806-811>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Инфекционная кристаллическая кератопатия (ИКК) — вялотекущее инфекционное воспаление роговицы, описанное впервые в 1983 году, в настоящее время редко встречающаяся патология. Чаще всего этиологическим фактором является грам-положительная бактериальная флора, вызывающая типичное формирование «кристаллов» в передних слоях стромы роговицы. Реже инфильтраты формируются грам-отрицательной бактериальной флорой, для которой характерно расположение преимущественно в задних отделах стромы. К нетипичным этиологическим агентам относятся микобактерии и грибковая микрофлора [1].

Инфекционный кератит является относительно редким, но потенциально опасным осложнением лазерного кератомилеза *in situ* (LASIK). Истинную частоту инфекционного кератита после LASIK, особенно имеющего двусторонний характер, определить трудно. Заболеваемость по данным литературы находится между 0 % (0/2142) [2] и 1,5 % (1/1679) [3]. Для получения статистически достоверных данных необходим анализ большого количества случаев, но это практически невозможно ввиду низкой частоты кератита после LASIK. По данным опроса 2001 года членов Американского общества катарактальной и рефракционной хирургии (ASCRS), частота кератита после LASIK составляет 0,035 %, или 1 на 2919 процедур. Крупнейшая в настоящее время серия случаев кератита после ЛАСИК была недавно опубликована Llovet и соавт. В исследовании сообщается о двустороннем кератите у 9 пациентов (18 глаз) после 204 586 операций LASIK. Было зарегистрировано 72 случая кератита после ЛАСИК в течение 6 месяцев после операции. Это соответствует заболеваемости 0,0084 %. В 54 случаях (75 %) были взяты пробы на выявление возбудителя, которые

оказались положительными в 21 из 54 (38,9 %) образцов. Наиболее часто выделяли *Staphylococcus epidermidis* (9 из 21 = 42,9 %) [4].

В 2004 г. ASCRS проведен еще один опрос, 46 хирургов сообщили о 48 инфекциях после примерно 102 300 операций, что составляет 0,046 %, или 1 на 2131 процедуру. По данным этого исследования, основным возбудителем был стафилококк (61 %) [9].

Чанг и соавт. изучили 103 инфекции после ЛАСИК по данным 42 статей. У 16 пациентов (32 глаза) после ЛАСИК было двустороннее воспаление. Одномоментная двусторонняя LASIK была выполнена в 15 из 16 случаев, а последовательная LASIK — только у одного пациента. В 7 случаях нож микрокератома между обоими глазами не меняли, в 1 случае нож меняли, а для остальных 8 случаев с двусторонним поражением информация отсутствовала. Два пациента с двусторонним кератитом были ВИЧ-положительны, и у одного местная антибактериальная терапия была отменена из-за подозрения на аллергию [5].

В 49,4 % симптомы появились в течение первых 7 дней после операции (ранний кератит после ЛАСИК), средний показатель — 2,7 дня после операции. В этой группе грамположительные бактерии выявлены у 53,7 %, *Candida* — у 12,2 %, микобактерии — у 7,3 %. В 50,6 % случаев пациенты обращались более чем через 10 дней после операции. Средний срок обращения при позднем кератите после LASIK — 27,4 дня после операции. Основными возбудителями поздних кератитов были микобактерии (57,1 %), грамположительные возбудители (21,4 %) и грибы (19,0 %) [5].

Даже учитывая очень низкий уровень осложнений, который определенно ниже расчетного уровня

N.I. Davletshina, A.N. Samoylov

Contact information: Davletshina Nargiza I. nargiza.d@bk.ru

Clinical Case of Postoperative Infectious Crystalline Keratopathy

осложнений 0,01 %, двусторонние осложнения могут иметь катастрофические последствия для пациента.

Чаще всего причиной воспаления после рефракционной хирургии являются грамположительные микроорганизмы — стафилококки (33 %) и нетуберкулезные микобактерии (НТМ) (48 %). Наиболее частыми видами НТМ, вызывающими кератит после LASIK, являются *Mycobacterium chelonae* и *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium mucogenicum*, *Mycobacterium terrae* и *Mycobacterium szulgai* [2, 3, 5–7].

Ретроспективный анализ 10 477 глаз показал, что частота инфекционного (невирусного) кератита составила 0,096 %, при этом 4 из 10 были вызваны атипичными микобактериями (проявление между 18-м и 112-м днем после операции). Группа экспертов поэтому рекомендовала ванкомицин (50 мг/мл) / фторхинолон + дополнительно

кафазолин (50 мг/мл) в качестве терапии первой линии из-за измененного спектра возбудителей [8].

Дополнительными способами лечения кератита после ЛАСИК являются ирригация интерфейса, ампутация лоскута, кросслинкинг роговичного коллагена и кератопластика. В целом лоскут пришлось удалить в 36,6 % случаев, а кератопластику потребовалось провести в 15 из 103 случаев (14,6 %) [1].

Инфекционная кристаллическая кератопатия (ИКК) определяется как вялотекущий инфекционный кератит с характерными игольчатыми ветвящимися помутнениями и отсутствием воспаления роговицы или переднего сегмента [1, 10]. Микроорганизмы проникают в строму роговицы через дефект эпителия [1, 11]. При ИКК обычный иммунный ответ снижается из-за локальной иммуносупрессии, что позволяет микроорганизмам стать облигатными, сформировать биопленку, что приводит к дискретному кератиту с ограниченным воспалением в окружающих тканях [12].

ИКК может манифестировать бессимптомно или проявляться симптомами кератита. Микробные колонии обычно скапливаются в передней или средней строме, однако есть сообщения о расположении и в задних отделах стромы [13, 14].

Причины преимущественной локализации микроорганизмов в передней строме неизвестны. Забор соскоба с роговицы с травматизацией эпителия и Боуменовой мембраны может способствовать передней бактериальной колонизации [15]. Samples и соавт. предполагают, что передние слои стромы более благоприятная среда, имеющая улучшенный кислородный градиент, что является predisposing фактором и, возможно, коррелирует с вовлеченностью микроорганизмов с относительно более низкой вирулентностью [16]. Имеются также данные об ИКК в задней строме. Все случаи воспаления были вызваны факультативными анаэробами, вероятно, более приспособленными к низкому содержанию кислорода в задней строме. ИКК также может проявляться в виде кольцевидного помутнения роговицы, как это произошло в случае с дефектом эпителия, связанным с ношением контактных линз [12].

Впервые природа кристаллической картины была объяснена Рейссом [17]. Микроорганизмы при ИКК можно отнести к бактериальным колониям, где ламеллярные плоскости и перекрещивающиеся клеточные тела представляют собой путь наименьшего сопротивления для расширения колоний. Этот паттерн можно воспроизвести путем введения воздуха в строму роговицы, вероятно, это наиболее приемлемое объяснение [18]. Samples

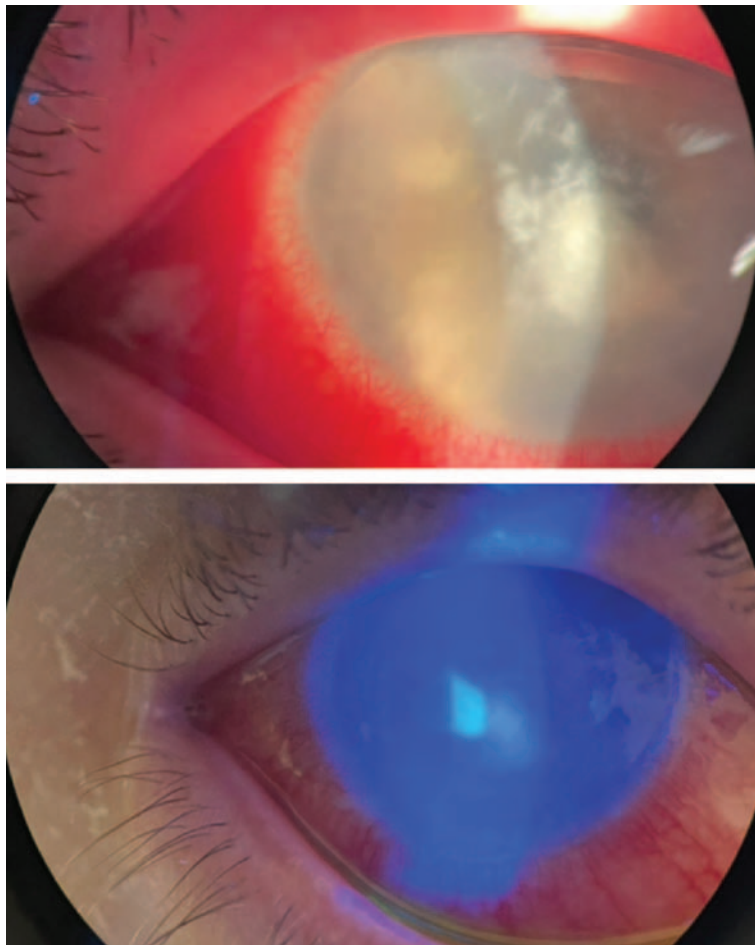


Рис. 1. Вид роговицы под щелевой лампой в день поступления. Выраженная смешанная инъеция, центральный инфильтрат роговицы, инфильтраты — сателлиты кристаллической формы. При окрашивании флуоресцеином определяется дефект эпителия и депонирование красителя вне проекции основного инфильтрата

Fig. 1. Slit lamp photograph of cornea on the day of admission showing pronounced mixed injection, central corneal infiltrate, satellite infiltrates of crystalline form. When stained with fluorescein, the defect of the epithelium and the deposition of the dye outside the projection of the main infiltrate are determined

и соавт. описали электронно-плотные тела с игольчатыми выступами [16].

Кристаллическая картина, обычно связанная с ИКК, представляет собой мелкодисперсное древовидное распределение инфильтратов [19]. Характеристика кристаллического паттерна не коррелирует с конкретным микроорганизмом, хотя, по-видимому, коррелирует с иммуносупрессией и ламеллярной структурой [12, 19].

Представляем клинический случай ИКК.

Пациентка А. обратилась в кабинет неотложной офтальмологической помощи на 47-й день после проведения рефракционной операции методом Femto-Lasik и на 45-й день от начала заболевания. Билатеральная плановая операция прошла, по данным заключения и слов пациентки, штатно, без осложнений, острота зрения обоих глаз на следующий день после операции составила 1,0–1,2. Еще через 1 день пациентка обратила внимание на дискомфорт, покраснение, незначительное затуманивание в правом глазу. По данным выписки, острота зрения правого глаза составляла 0,9 н.к., появилась инфильтрация, назначено стандартное противовоспалительное лечение антибактериальными и нестероидными противовоспалительными (НПВС) каплями.

Улучшения не достигалось, зрение продолжало снижаться, суммарно пациентке проведена ирригация интерфейса, ампутиация лоскута, фототерапевтическая кератэктомия, подбор разной противомикробной

местной и системной терапии, кератопротекторов, НПВС. При поступлении пациентка жаловалась на отсутствие предметного зрения, выраженную боль, слезотечение, светобоязнь правого глаза (рис. 1). Зрение правого глаза при поступлении определялось как *proectia lucis certa* (p.l.c.).

Бактериологический посев мазка с конъюнктивы и роговицы выявил единичный рост колоний *Staphylococcus spp.* с чувствительностью к тобрамицину, тетрациклину, хлорамфениколу, умеренную чувствительность к цiproфлоксацину и эритромицину. Микологический посев, проведенный неоднократно за период лечения, в том числе с контрольной целью, роста микрофлоры не выявил. Соскоб роговицы не производили для предотвращения неоправданной, на наш взгляд, травматизации рыхлой и истонченной стромы роговицы.

Согласно имеющемуся на руках протоколу культивируемого исследования, было расширено противомикробное лечение, добавлены циклоплегика короткого действия, НПВП, пролонгированный кортикостероид парабульбарно. Дополнительное лечение за весь период наблюдения корректировали согласно терапевтическому ответу, поэтому речь главным образом идет о противомикробной терапии, адекватный подбор которой, на наш взгляд, является ключевым этапом в лечении любого инфекционного процесса.

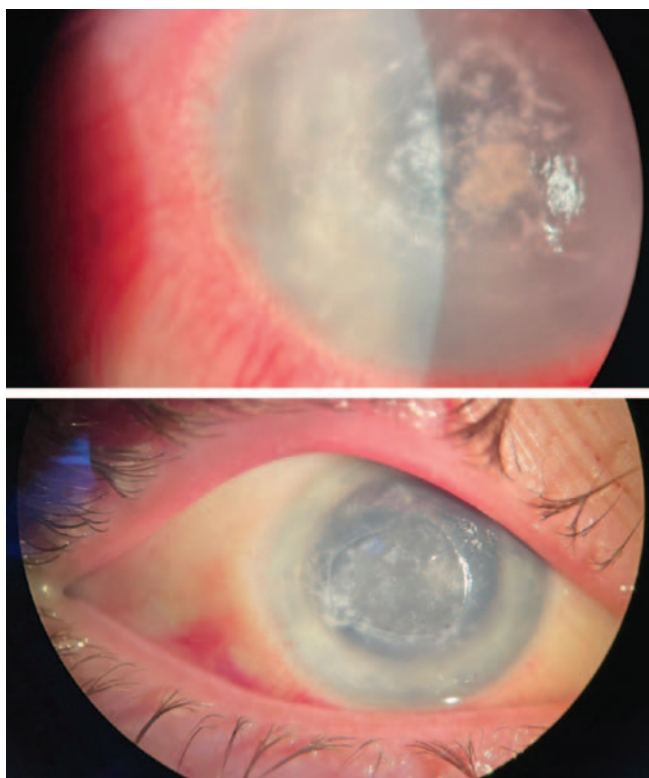


Рис. 2. Вид роговицы под щелевой лампой на 2-й (фото сверху) и 4-й (фото внизу) день от начала лечения

Fig. 2. Slit lamp photograph of cornea on the 2nd (photo above) and 4th (photo below) day of the start of treatment

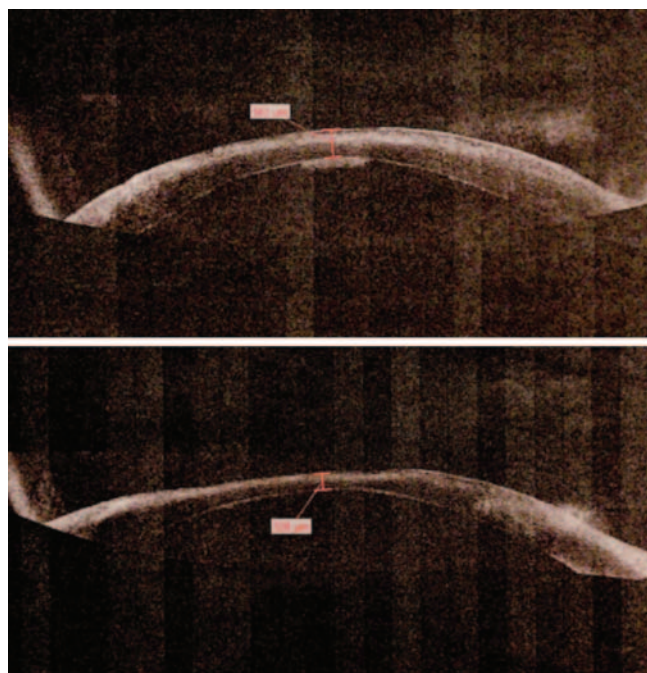


Рис. 3. Оптическая когерентная томография роговицы при поступлении и на 4-й день лечения. Минимальная толщина роговицы в день поступления 563 мкм (фото сверху), на 4-й день терапии — 328 мкм (фото внизу)

Fig. 3. Optical coherence tomography of the cornea at admission and on the 4th day of treatment. The minimum thickness of the cornea on the day of admission is 563 microns (photo above), on the 4th day of therapy — 328 microns (photo below)

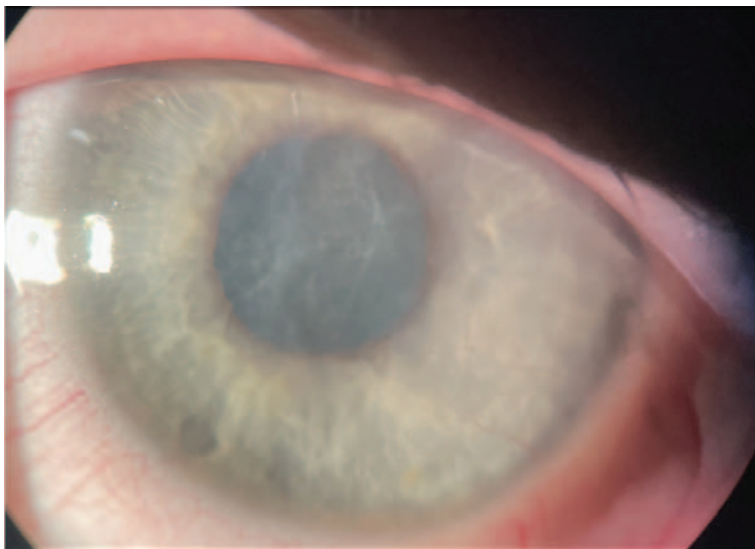


Рис. 4. Вид роговицы под щелевой лампой на 6-й месяц от начала индивиду-ально подобранной схемы лечения и 5-й месяц от начала заболевания

Fig. 4. Slit lamp photograph of cornea for the 6th month from the beginning of an individually selected treatment regimen and the 5th month from the beginning of the disease

На стартовое этиологическое лечение в условиях стационарного отделения, которое включало инстилляцию тобрамицина 0,3 %, хлоргексидина 0,02 %, вориконазола 0,1 % off-label, у пациентки отметилась резкая положительная динамика (рис. 2, 3). Вориконазол назначен эмпирически согласно предполагаемой флоре и высоким показателям чувствительности грибковой флоры по нашим данным [20, 21].

Казавшейся успешной терапевтической тактика, к сожалению, была нестабильной, и у пациентки отмечались циклы воспалительной корнеальной реакции раз в 7–10 дней с усилением блефароспазма, слезотечения, выраженной светобоязни, объективно отмечалось усиление

отека стромы роговицы и инфильтрации. Эмпирическая проба замены антибактериальных капель приводила к однозначному ухудшению с появлением вышеуказанных симптомов. Замену проводили в целях профилактики развития лекарственной устойчивости, предпринимались попытки замены тобрамицина 0,3 % на амикацин 0,015 %, хлорамфеникол 0,25 %.

Появление эрозии в первые дни, на наш взгляд, имеет токсическую природу и является ответной реакцией на инстилляцию вориконазола. Однако отмена вориконазола также ухудшала клиническое течение с повторением вышеуказанных симптомов.

Таким образом, данной пациентке эмпирическим путем подобрана индивидуальная схема терапии, которая имела пролонгированный характер. На протяжении 4,5 месяца пациентка инсталировала тобрамицин 0,3 %, 6 месяцев — вориконазол 0,1 %, а также дополнительно получала симптоматическую и патогенетическую местную терапию с титрацией их частоты инстилляций — циклоплегика, НПВС, кератопротекторы. На 6-й месяц наблюдения

и лечения терапия сведена к применению кератопротекторов. В течение 1,5 месяца наблюдения воспалительных кризов не отмечалось, пациентка продолжает находиться под регулярным контролем (рис. 4). Острота зрения составляет 0,03 н.к.

Безусловно, возникает вопрос зрительной реабилитации, однако в настоящее время нет необходимости в экстренной кератопластике и стало возможным проведение планового оперативного лечения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Давлетшина Н.И. — написание текста, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;
Самойлов А.Н. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Porter AJ, Lee GA, Jun AS. Infectious Crystalline Keratopathy. Survey of Ophthalmology. 2017;63(4):480–499. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.10.008.
- Gimbel HV, vanWestenbrugge JA, Penno EE Simultaneous bilateral laser in situ keratomileusis: safety and efficacy. Ophthalmology. 1999;106(8):1461–1467. doi: 10.1016/s0161-6420(99)90438-4.
- Miller D, Newton J, Alfonso E. Surveillance and infection control standards for refractive surgery centers. ARVO abstract. 2000;1679. doi: 10.1007/978-3-642-55238-0_33.
- Linke SJ Infektiöse Keratitis nach LASIK — aktueller Stand und Literaturübersicht Klin Monatsbl Augenheilkd. Schlaglicht Augenheilkunde. 2011;228:531–536. doi: 10.1055/b-0036-135311.
- Chang MA, Jain S, Azar DT. Infections following laser in situ keratomileusis: an integration of the published literature. Surv Ophthalmol. 2004;49(3):269–280. doi: 10.1097/icu.0b013e3283479ed4.
- Karp CL, Tuli SS, Yoo SH Infectious keratitis after LASIK. Ophthalmology. 2003;110(3):503–510. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01760-8.
- Frisch L, Dick HB. Bilateral simultaneous LASIK: pro and contra. Ophthalmologie. 2000;97(12):881–884. doi: 10.1007/s003470070014.
- Moshirfar M, Welling JD, Feiz V. Infectious and noninfectious keratitis after laser in situ keratomileusis Occurrence, management, and visual outcomes. J Cataract Refract Surg. 2007;33(3):474–483. doi: 10.1016/j.jcrs.2006.11.005.
- Donnenfeld ED, Kim T, Holland EJ ASCRS White Paper: Management of infectious keratitis following laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2005;31:2008–2011. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.10.030.
- Stern GA. Infectious crystalline keratopathy. International Ophthalmology Clinics. 1993;33:1–7. doi: 10.1097/00004397-199303310-00003.
- Kintner JC, Grossniklaus HE, Lass JH, Jacobs G. Infectious crystalline keratopathy associated with topical anesthetic abuse. Cornea. 1990;9(1):77–80.
- McDonnell JM, Gritz DC, Hwang D, McDonnell PJ. Infectious crystalline keratopathy with ring opacity. Cornea. 1992;11(5):479–483.
- Lubniewski AJ, Houchin KW, Holland EJ. Posterior infectious crystalline keratopathy with Staphylococcus epidermidis. Ophthalmology. 1990;97(11):1454–1459. doi: 10.1016/s0161-6420(90)32388-6.
- Kajasegaram P, Mower G, Barras CW, Coster DJ. An unusual case of crystalline keratopathy. Aust N Z J Ophthalmol. 1990;18(2):155–157. doi: 10.1111/j.1442-9071.1990.tb00607.x.
- James CB, McDonnell PJ, Falcon MG. Infectious crystalline keratopathy. Br J Ophthalmol. 1988;72(8):628–630. doi: 10.1136/bjo.72.8.628.
- Samples JR, Baumgartner SD, Binder PS. Infectious crystalline keratopathy: an electron microscope analysis. Cornea. 1986;4(2):118–126.
- Reiss GR, Campbell RJ, Bourne WM. Infectious crystalline keratopathy. Surv Ophthalmol. 1986;31(1):69–72. doi: 10.1136/bjo.72.8.628.
- Watson AP, Tullio AB, Kerr-Muir MG, Ridgway AE, Lucas DR. Arborescent bacterial keratopathy (infectious crystalline keratopathy). Eye. 1988;2(5):517–522. doi: 10.1038/eye.1988.101.
- Sutphin JE, Kantor AL, Mathers WD, Mehaffey MG. Evaluation of infectious crystalline keratitis with confocal microscopy in a case series. Cornea. 1997;16(1):21–26.
- Самойлов А.Н., Давлетшина Н.И. Анализ этиологии и антимикробной чувствительности возбудителей грибковых кератитов в серии клинических случаев. Офтальмохирургия. 2020;1:71–76.

Samoylov AN, Davletshina NI. Analysis of etiology and antimicrobial sensitivity of fungal keratitis pathogens in a series of clinical cases. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery* 2020;1:71–76 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2020-1-71-76.

21. Давлетшина Н.И., Самойлов А.Н. Эпидемиология и методы лечения грибковых кератитов. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):138–145.

Davletshina NI, Samoylov AN. Epidemiology and treatment of fungal keratitis. *Annals of Ophthalmology*. 2020;136(4):138–145 (In Russ.). doi: 10.17116/oftal-ma2020136041138.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГАОУЗ «Республиканская клиническая офтальмологическая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора Е.В. Адамюка», отделение микрохирургии № 1
Давлетшина Наргиза Илнуровна
аспирант, врач-офтальмолог
ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Российская Федерация
ул. Бутлерова, 14, Казань, 420012, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0994-1811>

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГАОУЗ «Республиканская клиническая офтальмологическая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора Е.В. Адамюка»
Самойлов Александр Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии; главный специалист
ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Российская Федерация
ул. Бутлерова, 14, Казань, 420012, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0863-7762>

ABOUT THE AUTHORS

Kazan State Medical University
Republican Clinical Ophthalmological Hospital
Davletshina Nargiza I.
Postgraduate ophthalmologist
Butlerov str., 14, Kazan, 420012, Russian Federation
Butlerov str., 49, Kazan, 420012, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0994-1811>

Kazan State Medical University
Republican Clinical Ophthalmological Hospital
Samoylov Alexandr N.
MD, Professor, head of the Department of ophthalmology; chief specialist
Butlerov str., 14, Kazan, 420012, Russian Federation
Butlerov str., 49, Kazan, 420012, Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0003-0863-7762>