

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpo2021-16-1-31-38>

Лечение язвы роговицы и эндофтальмита, вызванных дрожжевыми грибами

© Л.А. Ковалева, Г.И. Кричевская, Н.В. Балацкая, О.И. Маркелова

НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Российская Федерация

Цель. Анализ патогенеза, клинических особенностей, алгоритма терапии грибковой язвы роговицы с эндофтальмитом для повышения врачебной настороженности и сокращения неоправданного применения антибактериальной и кортикостероидной терапии при заболеваниях роговицы различной этиологии, приводящей к развитию вторичных офтальмомикозов.

Результаты. Проведён анализ патогенеза, описаны характерные клинические симптомы тяжёлой грибковой язвы роговицы и эндофтальмита, вызванных *Candida albicans*. Интенсивная длительная неоправданная антибактериальная и кортикостероидная терапия вызвала затяжное течение герпетической язвы роговицы, присоединение вторичной бактериальной инфекции, развитие тяжёлой язвы роговицы и эндофтальмита грибковой этиологии у ребёнка 13 лет.

Заключение. Стремительное течение офтальмомикоза и ложноотрицательные результаты посевов содержимого конъюнктивального мешка влекут за собой неоправданное усиление антибактериальной терапии, рост частоты вторичной грибковой инфекции. В связи с этим требуется максимальная врачебная настороженность, ранняя и точная клиническая дифференциальная диагностика между бактериальной и грибковой язвой роговицы.

Описанные клинические симптомы тяжёлой грибковой язвы роговицы с эндофтальмитом способствуют ранней диагностике офтальмомикоза ещё до уточнения вида возбудителя лабораторными методами, что позволяет раньше начать противогрибковую терапию и избежать перфорации роговицы и потери глаза. В большинстве стран в связи с отсутствием глазной формы противогрибковых лекарственных средств для местного лечения кандидомикоза роговицы применяют в инстилляциях 0,2% раствор флуконазола, предназначенный для внутривенного введения.

Ключевые слова: грибковая язва роговицы; грибковый эндофтальмит; лабораторная диагностика; бактериальная язва роговицы; герпетическая язва роговицы затяжного течения; ПЦР; вирус простого герпеса; вирус Эпштейна-Барр; вирус герпеса человека 6 типа.

Как цитировать:

Ковалева Л.А., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В., Маркелова О.И. Лечение язвы роговицы и эндофтальмита, вызванных дрожжевыми грибами // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2021. Т. 16, № 1. С. 31–38. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpo2021-16-1-31-38>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpo2021-16-1-31-38>

Treatment of corneal ulcers and endophthalmitis caused by yeast fungi

© Ludmila A. Kovaleva, Galina I. Krichevskaya, Natalya V. Balackaya, Oksana I. Markelova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

AIM: To analyze the pathogenesis, clinical features, and treatment algorithm of fungal corneal ulcer with endophthalmitis to increase medical alertness and reduce the unjustified use of antibacterial and corticosteroid therapy in corneal diseases of various etiologies, leading to the development of secondary ophthalmomycosis.

RESULTS: The pathogenesis was analyzed, and the characteristic clinical symptoms of severe fungal corneal ulcer and endophthalmitis caused by *Candida albicans* were described. Intensive, long-term, unjustified antibacterial and corticosteroid therapy caused a prolonged course of herpetic corneal ulcer, as well as the addition of a secondary bacterial infection, and led to the development of severe corneal ulcer and fungal endophthalmitis in a 13-year-old child.

CONCLUSION: The required maximum medical alertness and early, accurate clinical differential diagnosis between bacterial and fungal corneal ulcer, as well as the rapid flow of ophthalmomycosis and false-negative results of sowing content conjunctival sac entail expansion of the range and quantity of antibacterial drugs used in the absence of positive dynamics of antibiotic therapy and an increased frequency of secondary fungal infection.

The clinical symptoms of a severe fungal corneal ulcer with endophthalmitis described in this report contribute to the early diagnosis of ophthalmomycosis before the type of pathogen is identified by laboratory methods, which makes it possible to start antifungal therapy earlier and avoid corneal perforation and eye loss. In most countries, due to the lack of an ocular form of antifungal drugs, for local treatment of corneal candidiasis, a 0.2% solution of fluconazole intended for intravenous administration is installed in the eyes.

Keywords: fungal corneal ulcers; fungal endophthalmitis; laboratory diagnostics; bacterial corneal ulcer; herpetic corneal ulcer of the prolonged course; PCR; Herpes simplex virus; Epstein-Barr virus; Human herpes virus type 6.

To cite this article

Kovaleva LA, Krichevskaya GI, Balatskaya NV, Markelova OI. Treatment of corneal ulcers and endophthalmitis caused by yeast fungi. *Russian pediatric ophthalmology*. 2021;16(1):31–38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/rpo2021-16-1-31-38>

Received: 05.02.2021

Accepted: 10.02.2021

Published: 09.06.2021

Известно, что офтальмомикоз могут вызывать от 50 до 150 видов грибов, среди которых лидируют дрожжевые грибы рода *Candida* (*C. albicans*) и нитчатые — плесневые грибы рода *Aspergillus* (*A. Niger*, *A. Flavus*) [1–4].

В последние годы во всём мире отмечается рост заболеваемости офтальмомикозом, который относят к болезням цивилизации. Основными причинами этого являются полиморфизм клинических признаков бактериальной и грибковой язвы роговицы, почти не имеющих выраженных отличий, и ложноотрицательные результаты посевов содержимого конъюнктивального мешка [4, 5]. Кроме того, низкая врачебная настороженность и неоправданное усиление антибактериальной терапии влекут за собой увеличение частоты не только вторичной грибковой офтальмоинфекции, осложняющей течение заболеваний роговицы различной этиологии, но и развитие микозов внеглазной локализации. В таких случаях единственным клиническим этиологическим диагностическим критерием остаётся отсутствие положительной динамики от применения антибактериальной терапии [1, 3, 5, 6].

Неразрешённой проблемой остаётся сложность фармакотерапии офтальмомикозов в связи с отсутствием в России и большинстве других стран глазных форм противогрибковых лекарственных средств. В мире разрешены к применению лишь единичные глазные капли [7, 8].

Цель. Анализ патогенеза, клинических особенностей, алгоритма терапии грибковой язвы роговицы с эндофтальмитом для повышения врачебной настороженности и сокращения неоправданного применения антибактериальной и кортикостероидной терапии при заболеваниях роговицы различной этиологии, приводящей к развитию вторичных офтальмомикозов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России (далее — Центр) поступила пациентка Р. 13 лет с направляющим диагнозом «ОД — Язва роговицы, увеит рецидивирующий с гипопионом». Продолжительность заболевания на момент госпитализации составляла 8 недель.

Из анамнеза известно, что ребёнок соматически здоров, рос и развивался соответственно возрасту, с 10 лет наблюдался у офтальмолога с диагнозом «ОУ — миопия средней степени».

За 5 месяцев до обращения в Центр пациентка впервые начала в одной из региональных клиник курс лечения ортокератологическими линзами (ОКЛ), которые, изменяя форму роговицы в ночное время, временно обеспечивали ей высокую остроту зрения в течение дня. Спустя 3 месяца от начала непрерывного лечения у ребёнка появилась резь в правом глазу, чувство инородного тела

под ОКЛ, светобоязнь, слезотечение, интенсивность которых продолжала нарастать после снятия линзы.

На следующий день при обращении к офтальмологу был поставлен диагноз «ОД — древовидный кератит». Острота зрения OD=0,06; sph (-) 4,0D=0,6; OD на роговице в центральной зоне древовидный инфильтрат 2×4 мм. На фоне ношения ОКЛ, относящихся к факторам риска возникновения язвы роговицы, произошла реактивация офтальмогерпеса, требующая назначения противовирусной терапии, но местное лечение включало инстилляцию антибактериальных глазных капель из групп аминогликозидов и фторхинолонов, глюкокортикостероидов и анестетиков.

Спустя две недели от начала заболевания в связи с отсутствием положительной динамики пациентка была госпитализирована в офтальмологическое отделение детской больницы. Диагноз при поступлении — «ОД — герпетическая картообразная язва роговицы»; острота зрения OD=0,06; sph(-)4,0 D=0,4; OD — в центральной зоне роговицы чистая картообразная язва 7 мм в диаметре, передняя камера средней глубины, влага её прозрачна, глубжележащие отделы без патологических изменений».

Кроме противовирусных препаратов местная терапия включала инстилляцию и субъконъюнктивальные инъекции антибактериальных лекарственных средств в сочетании с кортикостероидами, физиотерапевтическое лечение с использованием кортикостероидов и криооблучение роговицы.

Глюкокортикостероиды, применяемые для лечения древовидного кератита, способствовали развитию герпетической язвы роговицы и её затяжному течению, а в дальнейшем вызвали дисбаланс конъюнктивальной микрофлоры, вторичное бактериальное инфицирование и возникновение смешанной герпес-бактериальной язвы роговицы. Через 4 недели от начала заболевания, на 14-й день стационарного лечения, состояние правого глаза резко ухудшилось, а именно: острота зрения OD = неправильная проекция света; OD — обширная гнойная язва роговицы 7 мм в диаметре, с обильным слизисто-гнойным отделяемым, одним концом фиксированным к её дну, передняя камера средней глубины, гипопион 3 мм, глубжележащие отделы не офтальмоскопируются из-за состояния роговицы. При бактериоскопическом и культуральном исследовании содержимого конъюнктивального мешка выявлен рост *Pseudomonas aeruginosa*. Был поставлен следующий диагноз: «ОД — синегнойная язва роговицы, увеит с гипопионом».

Дальнейшая лечебная тактика основывалась на применении интенсивной местной и системной антибактериальной терапии. Одновременно использовались глазные капли и мази пяти антибактериальных препаратов широкого спектра действия из группы фторхинолонов и аминогликозидов, суммарная кратность инстилляций

которых составляла 21 раз в день. Пациентка получала субконъюнктивальные и внутримышечные инъекции антибактериальных препаратов широкого спектра действия из групп цефалоспоринов и аминогликозидов.

Спустя 6 недель от начала заболевания состояние пациентки изменилось и характеризовалось следующими показателями: острота зрения OD = правильная проекция света; OD — чистая персистирующая картообразная язва роговицы 5 мм в диаметре с элементами ксероза, хрусталик прозрачен, стекловидное тело и глазное дно не офтальмоскопируются из-за состояния роговицы.

Поставлен диагноз «OD — персистирующая язва роговицы, увеит в стадии ремиссии». Несмотря на отсутствие клинических симптомов бактериальной инфекции, тактика лечения не менялась, продолжалась интенсивная местная и системная антибактериальная терапия.

На седьмой неделе заболевания вновь отмечалась отрицательная динамика, а именно: острота зрения OD = правильная проекция света; OD — картообразная язва роговицы 5 мм в диаметре, дно её инфильтрировано, выражено диффузное прогрессирующее распространение точечных инфильтратов за пределами границ язвы роговицы, экссудат на эндотелии, гипопион 2 мм; хрусталик прозрачен, стекловидное тело и глазное дно не офтальмоскопируются из-за состояния роговицы.

Волнообразное течение заболевания повлекло за собой расширение спектра применяемых антибактериальных лекарственных средств и кортикостероидов, использование которых (местно, субконъюнктивально, внутривенно) в общей сложности продолжалось в течение 8 недель.

Длительное и бесконтрольное применение местной и системной антибактериальной терапии в сочетании с кортикостероидами вызвало агрессивный характер течения язвы роговицы, выразившийся в бурном прогрессировании грибковой инфекции, дрожжевых грибов рода *Candida* (*C. albicans*). Инфильтрация роговицы и увеит манифестировали стремительно, что могло ошибочно трактоваться офтальмологами как проявление бактериальной инфекции. Достигнув глубоких слоёв роговицы, мицелий грибов в виде тонких нитей прорастал во влагу передней камеры через неповреждённую десцеметову мембрану, образуя ватобразный очаг экссудата на эндотелии, который частично оседал на дне передней камеры в виде плотного гипопиона.

Спустя 8 недель от начала заболевания при поступлении в отделение инфекционных и аллергических заболеваний глаз Центра состояние больной характеризовалось следующими показателями: острота зрения OD = неправильная проекция света, OD — в центральной и парацентральной зоне роговицы «сухой»

инфильтрат серого цвета 8×8 мм с неровными краями, язва до глубоких слоёв стромы по всей поверхности инфильтрата, окрашивающаяся флуоресцеином, по периферии язвы усиление инфильтрации в виде кольца, поверхность язвы «сухая» и покрыта серовато-белыми мелкими крупинками в виде микрокристаллической кератопатии, выражен отёк роговицы, множественные точечные субэпителиальные сателлитные инфильтраты в толще стромы, на эндотелии множественные крупные преципитаты и «комки» экссудата до 2 мм в диаметре, передняя камера средней глубины, гипопион 4 мм; радужка и глубжележащие отделы не офтальмоскопируются из-за состояния роговицы и переднего отдела глаза (рис. 1 *a, b*). Эхография OD выявила в стекловидном теле множественные помутнения в виде взвеси. Диагноз при поступлении — «OD — Язва роговицы и эндофтальмит грибковой этиологии».

Анамнез заболевания, клиническая картина и результаты ультразвуковой диагностики сред и оболочек глаза позволили нам предположить, что затяжное течение герпетической язвы роговицы осложнилось бактериальной инфекцией. Интенсивная длительная неоправданная антибактериальная и кортикостероидная терапия привела к развитию тяжёлой язвы роговицы и эндофтальмита грибковой этиологии. В связи с этим нами была назначена местная и системная противогрибковая терапия ещё до получения результатов лабораторных обследований. При грибковом кератите даже при наличии поверхностной язвы возникает угроза перфорации роговицы, так как прорастание псевдомицелия в глубокие слои стромы и переднюю камеру через кажущуюся неповреждённой десцеметову мембрану, вызывает некроз роговицы и формирование абсцесса, а наличие гипопиона любого уровня может быть признаком эндофтальмита. [3, 8, 9].

Основными методами традиционной схемы офтальмологического клинико-лабораторного обследования при поступлении были следующие: биомикроскопия с флуоресцеиновой пробой, ультразвуковое исследование сред и оболочек глаза, бактериоскопическое и культуральное исследование мазков с конъюнктивы и роговицы; посев содержимого конъюнктивального мешка на агар Сабуро с хлорамфениколом.

Кроме того, соскоб с роговицы исследовали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления ДНК *Candida albicans* и суммарной ДНК грибов (*Fungi*), в результате чего была выявлена ДНК *Candida albicans*, что подтвердило предполагаемую нами грибковую этиологию заболевания и выбранную тактику лечения.

В посеве содержимого конъюнктивального мешка на агар Сабуро на 10-й день от момента забора материала был обнаружен рост *Candida albicans*, лабораторно подтвердивший офтальмококцидоз.

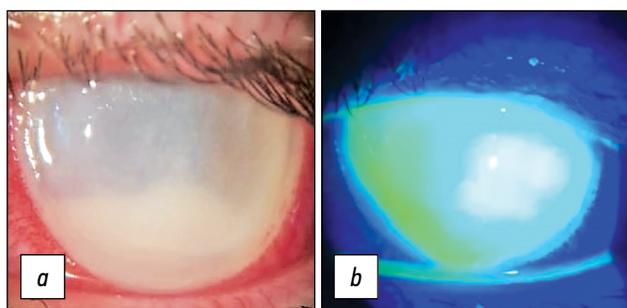


Рис. 1. Язва роговицы и эндофталмит, вызванные дрожжевыми грибами (*Candida albicans*) в первый день лечения: *a* — без окраски флуоресцеином; *b* — с окраской флуоресцеином.

Fig. 1. Corneal ulcer and endophthalmitis caused by yeast fungi (*Candida albicans*), First day of treatment: *a* — Without fluorescein staining; *b* — With fluorescein staining.

С целью выявления роли герпесвирусных инфекций в развитии затяжного течения язвы роговицы с эндофталмитом, кровь и соскоб с язвы роговицы исследовали с помощью ПЦР в режиме реального времени (Real-time PCR) на наличие геномов вируса простого герпеса первого типа (ВПГ-1), вируса простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирусов герпеса

человека 6-го (ВГЧ-6) и 7-го типа (ВГЧ-7) [10–13].

Сыворотку крови исследовали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления специфических антител к разным антигенам ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ (цитомегаловирус), ВГЧ-6 с целью выявления серологических маркеров первичной активной (IgM-антитела) и хронической (IgG-антитела) инфекции.

Учитывая клинико-anamnestические признаки офтальмомикоза, интенсивная противогрибковая терапия была начата до получения результатов ПЦР и посева на среду Сабуро по ранее разработанной нами схеме. Схема лечения включала в себя внутривенное введение флуконазола из расчета 6 мг/кг (200 мг/сут); в качестве местной противогрибковой терапии, как и в большинстве стран мира, 6 раз в день применялись инстилляции 0,2% раствора (2 мг/мл) флуконазола, предназначенного для внутривенного введения [14, 15] (табл. 1).

На фоне проводимой противогрибковой терапии отмечалась ежедневная положительная динамика, а именно: язва роговицы эпителизировалась, инфильтрат роговицы и гипопион резорбировались (рис. 2 *a, b*; 3 *a, b*).

Благодаря примененной тактике интенсивной консервативной противогрибковой терапии удалось

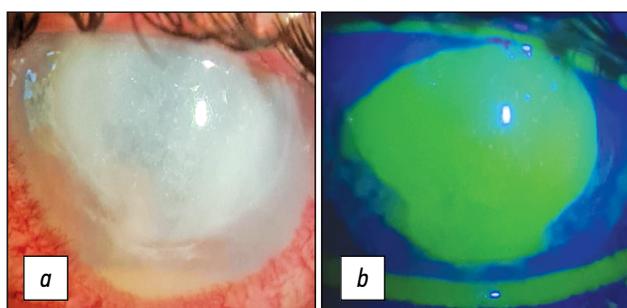


Рис. 2. Язва роговицы и эндофталмит, вызванные дрожжевыми грибами (*Candida albicans*) на 8-й день лечения: *a* — без окраски флуоресцеином; *b* — с окраской флуоресцеином.

Fig. 2. Corneal ulcer and endophthalmitis caused by yeast fungi (*Candida albicans*), 8-th of treatment: *a* — Without fluorescein staining; *b* — With fluorescein staining.

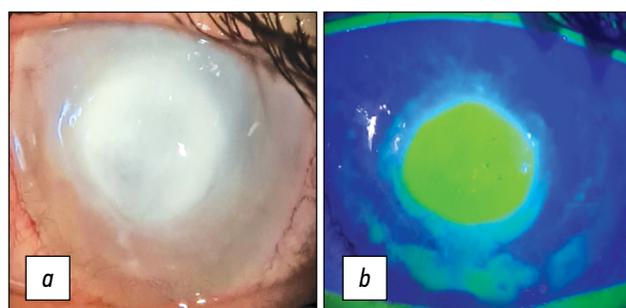


Рис. 3. Язва роговицы и эндофталмит, вызванные дрожжевыми грибами (*Candida albicans*) на 15-й день лечения: *a* — без окраски флуоресцеином; *b* — с окраской флуоресцеином.

Fig. 3. Corneal ulcer and endophthalmitis caused by yeast fungi (*Candida albicans*), 15-th of treatment: *a* — Without fluorescein staining; *b* — With fluorescein staining.

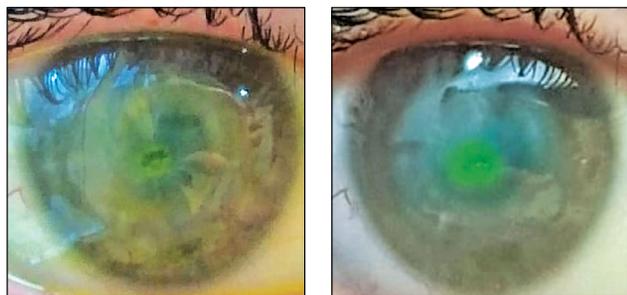


Рис. 4. Язва роговицы персистирующая, с окраской флуоресцеином на 21-й день лечения.

Fig. 4. The corneal ulcer is persistent, with fluorescein staining. 21st day of treatment.

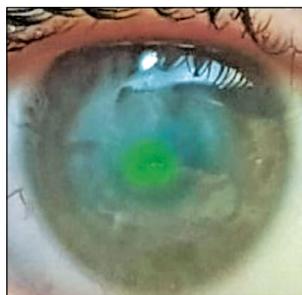


Рис. 5. Язва роговицы персистирующая, с окраской флуоресцеином. 23-й день лечения.

Fig. 5. The corneal ulcer is persistent, with fluorescein staining. 23rd day of treatment



Рис. 6. Помутнение роговицы, с окраской флуоресцеином. 25-й день лечения.

Fig. 6. Clouding of the cornea, with staining with fluorescein. 25th day of treatment.

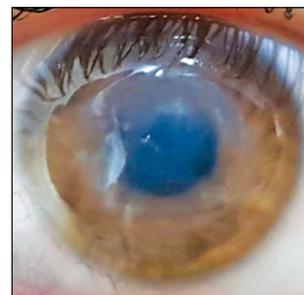


Рис. 7. Помутнение роговицы, спустя 5 месяцев после лечения.

Fig. 7. Clouding of the cornea, 5 months after treatment.

Таблица 1. Схема комплексной противогрибковой терапии грибковой язвы роговицы, осложненной эндофтальмитом**Table 1.** Scheme of complex antifungal therapy of patient with fungal corneal ulcer complicated by endophthalmitis

Противогрибковое лекарственное средство Antifungal drug	Комплексная противогрибковая терапия Complex antifungal therapy	
	Инстилляции Instillations	Внутривенные инъекции Intravenous injection
Флуконазол Fluconazole	2 мг/мл 0,2% раствор 2 mg/ml 0,2% solution	200 мг/сутки 200 mg/day

добиться резорбции инфильтрата роговицы и ремиссии увеита грибковой этиологии. Спустя 3 недели от начала лечения, после купирования офтальмокаандидоза у пациентки сохранялась чистая персистирующая язва роговицы (рис. 4).

Анализ результатов исследования сыворотки крови с помощью ИФА выявил хроническое инфицирование ВПГ, ЦМВ, ВЭБ; серологические маркеры реактивации ВПГ 1-го типа и ЦМВ. С помощью ПЦР в плазме крови и в соскобе с роговицы обнаружены ДНК ВПГ 1-го типа. На основании результатов анализа после завершения курса противогрибковой терапии было начато противовирусное лечение, включающее в себя глазные капли дифенгидрамин + интерферон альфа-2а 4 раза в сутки, глазная мазь ацикловир 3 раза в сутки; внутрь ацикловир 1000 мг в сутки в течение четырех недель [13, 16]. На пятый день применения противовирусной терапии (25-й день лечения) нам удалось добиться эпителизации язвы роговицы, персистирующей в течение 14 недель (рис. 5, 6).

Пациентка была выписана на 27-й день лечения в удовлетворительном состоянии со следующими показателями: острота зрения OD=0,04; OD — на роговице интенсивное помутнение 8×8 мм, роговица флюоресцеином не окрашивается. Передняя камера средней глубины, влага её прозрачна. Радужка структурна, зрачок узкий, круглый, реакция на свет живая, хрусталик прозрачен. Стекловидное тело и глазное дно не офтальмоскопируются из-за помутнения роговицы. По результатам эхографии OD в стекловидном теле выявлены единичные плавающие помутнения.

Спустя 5 месяцев после выписки из отделения инфекционных и аллергических заболеваний глаз Центра пациентка жалоб не предъявляла, острота зрения OD=0,1, sph (-) 4,0=0,6; OD — на роговице в центральной и парацентральной зонах резрирующееся помутнение 5×5 мм, роговица флюоресцеином не окрашивается; глубжележащие отделы без патологических изменений (рис. 7). По результатам эхографии OD в стекловидном теле выявлены единичные плавающие помутнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведён анализ патогенеза, описаны характерные клинические симптомы тяжёлой грибковой язвы роговицы и эндофтальмита, вызванных *Candida albicans*, у ребёнка 13 лет. Затяжное течение герпетической язвы роговицы осложнилось бактериальной инфекцией. Интенсивная длительная неоправданная антибактериальная и кортикостероидная терапия заболевания привела к развитию тяжёлой язвы роговицы и эндофтальмита грибковой этиологии.

Стремительное течение офтальмомикоза и ложноотрицательные результаты посевов содержимого конъюнктивального мешка влекут за собой неоправданное усиление антибактериальной терапии, рост частоты вторичной грибковой инфекции. В связи с вышеизложенным требуется максимальная врачебная настороженность, ранняя и точная клиническая дифференциальная диагностика между бактериальной и грибковой язвой роговицы.

Описанные нами клинические симптомы тяжёлой грибковой язвы роговицы с эндофтальмитом способствуют ранней диагностике офтальмомикоза до уточнения вида возбудителя лабораторными методами, что позволяет раньше начать противогрибковую терапию и избежать перфорации роговицы и потери глаза.

В большинстве стран в связи с отсутствием глазной формы противогрибковых лекарственных средств для местного лечения кандидомикоза роговицы применяют в инстилляциях 0,2% раствор флуконазола, предназначенный для внутривенного введения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / DISCLAIMERS

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Скрыбина Е.В., Астахов Ю.С., Коненкова Я.С., и др. Диагностика и лечение грибкового кератита. Часть I // Офтальмологические ведомости. 2018. Т. 11, №3. С. 63–73. doi: 10.17816/OV11363-73
2. Keay L.J., Gower E.W., Iovieno A., et al. Clinical and microbiological characteristics of fungal keratitis in the United States, 2001–2007: a multicenter study // *Ophthalmology*. 2011. Vol. 118, N5. P. 920–926. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.09.011
3. Кричевская Г.И., Ковалева Л.А., Зюрняева И.Д., и др. Эффективность ПЦР-диагностики грибковых кератитов // Офтальмология. 2020. Т. 17, №4. С. 824–829. doi: 10.18008/1816-5095-2020-4-824-829
4. Делягин В.М., Мельникова М.Б., Першин Б.С., и др. Грибковое поражение глаз (диагностика, лечение) // Практическая медицина. 2015. №2. С. 100–105.
5. Искендерли В.Б. Значимость этиологической структуры возбудителей в развитии и поддержании разных клинических форм офтальмомикозов // Биомедицина. 2018. №2. С. 10–12.
6. Полтанова Т.И., Белоусова Н.Ю. Рецидив грибкового кератита в роговичном трансплантате // Казанский медицинский журнал. 2018. Т. 99, №1. С. 148–150. doi: 10.17816/KMJ2018-148
7. Обрубов А.С., Бельская К.И. Фармакотерапия грибковых кератитов (обзор литературы) // Офтальмохирургия. 2018. №1. С. 98–102. doi: 10.25276/0235-4160-2018-1-98-102
8. Астахов Ю.С., Скрыбина Е.В., Коненкова Я.С., и др. Диагностика и лечение грибковых кератитов // Офтальмологические ведомости. 2013. Т. 6, №2. С. 75–80. doi: 10.17816/OV2013275-80
9. Peyman G.A., Lee P.J., Seal D.V. Endophthalmitis: diagnosis and treatment. London: Taylor & Francis, 2004. 278 p.
10. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Ковалева Л.А., и др. Клинические аспекты бактериальной язвы роговицы затяжного течения, роль вирусов герпеса в её патогенезе, тактика лечения // Офтальмология. 2019. Т. 16, №1S. С. 40–44. doi: 10.18008/1816-5095-2019-1S-40-44
11. Ковалева Л.А., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В. Бактериальная язва роговицы: причины затяжного течения, тактика лечения // Научно-практический журнал «Точка зрения. Восток-Запад». 2018. №4. С. 51–53. doi: 10.25276/2410-1257-2018-4-51-53
12. Нероев В.В., Слепова О.С., Ковалева Л.А., Кричевская Г.И. Оптимизация этиологической диагностики и повышение эффективности лечения инфекционных язв роговицы центральной локализации // Российский офтальмологический журнал. 2017. Т. 10, №3. С. 56–61. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-56-61
13. Патент РФ на изобретение №2623069, 2016. Нероев В.В., Ковалева Л.А., Кричевская Г.И. Способ определения показаний к проведению противогерпетической терапии при центральных бактериальных язвах роговицы с затяжным течением. Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/262/2623069.html>. Дата обращения: 12.11.2020.
14. Behrens-Baumann W. Mycosis of the eye and its adnexa. Developments in Ophthalmology, Vol. 32. Basel: S. Karger AG, 1999. 201 p. doi: 10.1159/isbn.978-3-318-00462-5
15. Manzouri B., Vafidis G.C., Wyse R. Pharmacotherapy of fungal eye infections // *Expert Opin. Pharmacother.* 2001. V. 2. N 11. P. 1849–1857. doi: 10.1517/14656566.2.11.1849

REFERENCES

1. Skryabina YV, Astakhov YS, Konenkova YS, et al. Diagnosis and treatment of fungal keratitis. Part I. *Ophthalmology Journal*. 2018;11(3):63–73. (In Russ). doi: 10.17816/OV11363-73
2. Keay LJ, Gower EW, Iovieno A, et al. Clinical and microbiological characteristics of fungal keratitis in the United States, 2001–2007: a multicenter study. *Ophthalmology*. 2011;118(5):920–926. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.09.011
3. Krichevskaya GI, Kovaleva LA, Zyurnyayeva ID, et al. The Effectiveness of PCR in Diagnosis of Fungal Keratitis. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):824–829. (In Russ). doi: 10.18008/1816-5095-2020-4-824-829
4. Delyagin VM, Melnikova MB, Pershin BS, et al. Fungal damage of eyes (diagnosis and treatment). *Prakticheskaya meditsina*. 2015;(2):100–105. (In Russ).
5. Iskenderli VB. The importance of the etiological structure of causative agents in the development and maintenance of different clinical forms of ophthalmic mycosis living in Azerbaijan. *Biomeditsina*. 2018;(2):10–12. (In Russ).
6. Poltanova TI, Belousova NY. Recurrence of fungal keratitis in corneal transplant. *Kazan medical journal*. 2018;99(1):148–150. (In Russ). doi: 10.17816/KMJ2018-148
7. Obrubov AS, Belskaia KI. Pharmacotherapy of fungal keratitis. *Fedorov journal of ophthalmic surgery*. 2018;(1):98–102. (In Russ). doi: 10.25276/0235-4160-2018-1-98-102
8. Astakhov YS, Skryabina YV, Konenkova YS, et al. Mycotic keratitis diagnosis and treatment. *Ophthalmology journal*. 2013;6(2):75–80. (In Russ). doi: 10.17816/OV2013275-80
9. Peyman GA, Lee PJ, Seal DV. *Endophthalmitis: diagnosis and treatment*. London: Taylor & Francis; 2004. 278 p.
10. Neroev VV, Katargina LA, Kovaleva LA, et al. Clinical aspects of bacterial corneal ulcer prolonged course, the role of herpes viruses in its pathogenesis, treatment. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(1S):40–44. (In Russ.) doi: 10.18008/1816-5095-2019-1S-40-44
11. Kovaleva LA, Krichevskaya GI, Balackaya NV. Bacterial corneal ulcers, causes of prolonged course, tactics of treatment. *Point of View. East – West*. 2018;(4):51–53. (In Russ). doi: 10.25276/2410-1257-2018-4-51-53
12. Neroev VV, Slepova OS, Kovaleva LA, Krichevskaya GI. Optimizing etiological diagnostics and improving the efficiency of treating centralized infectious corneal ulcers. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017;10(3):56–61. (In Russ). doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-56-61
13. Патент RUS №2623069. 2016. Byul. №34. Neroev VV, Kovaleva LA, Krichevskaya GI. *Sposob opredeleniya pokazanii k provedeniyu protivogerpetcheskoj terapii pri tsentral'nykh bakterial'nykh yazvakh rogovitsy s zatyazhnym techeniem*. Available from: <http://www.findpatent.ru/patent/262/2623069.html> (In Russ).

14. Behrens-Baumann W. Mycosis of the eye and its adnexa. *Developments in ophthalmology*, Vol. 32. Basel: S. Karger AG; 1999. 201 p. doi: 10.1159/isbn.978-3-318-00462-5

15. Manzouri B, Vafidis GC, Wyse R. Pharmacotherapy of fungal eye infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(11): 1849–1857. doi: 10.1517/14656566.2.11.1849

ОБ АВТОРАХ

***Людмила Анатольевна Ковалева**, канд. мед.наук;
адрес: Россия, Москва, 105062, ул. Садовая-Черногрязская
14/19; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6239-9553>;
eLibrary SPIN: 1406-5609; e-mail: ulcer.64@mail.ru

Галина Исааковна Кричевская, канд. мед.наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7052-3294>;
eLibrary SPIN: 6808-0922; e-mail: gkri@yandex.ru

Наталья Владимировна Балацкая, канд. мед.наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8007-6643>;
eLibrary SPIN: 4912-5709; e-mail: balnat07@rambler.ru

Маркелова Оксана Игоревна, ординатор,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8090-6034>;
eLibrary SPIN: 6381-9851; email: levinaoi@mail.ru

AUTHORS INFO

Ludmila A. Kovaleva, MD, PhD;
address: 14/19 Sadovaya-Chernogriazskaya str., Moscow,
105062, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6239-9553>;
eLibrary SPIN: 1406-5609; e-mail: ulcer.64@mail.ru

Galina I. Krichevskaya, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7052-3294>;
eLibrary SPIN: 6808-0922; e-mail: gkri@yandex.ru

Natalya V. Balackaya, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8007-6643>;
eLibrary SPIN: 4912-5709; e-mail: balnat07@rambler.ru

Oksana I. Markelova, resident,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8090-6034>;
eLibrary SPIN: 6381-9851; email: levinaoi@mail.ru