

17. Martinez MR, Ophir A. Optical coherence tomography as an adjunctive tool for diagnosing papilledema in young patients. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2011; 48(3): 174–181. (In English) doi: 10.3928/01913913-20100719-05
18. Merchant KY, Su D, Park SC [et al.] Enhanced depth imaging optical coherence tomography of optic nerve head drusen. *Ophthalmology*. 2013; 120(7): 1409–1414. (In English) doi: 10.1016/j.ophtha.2012.12.035
19. Ossoinig KC, Cennamo G, Frazier-Byrne S. (1981) Echographic Differential Diagnosis of Optic-Nerve Lesions. In: Thijssen J.M., Verbeek A.M. (eds) *Ultrasonography in Ophthalmology*. Documenta Ophthalmologica Proceedings Series, vol 29. Springer, Dordrecht. (In English) doi: 10.1007/978-94-009-8659-6_51
20. Petrohtlos MA, Henderson JW. The ocular findings of intracranial tumors. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol*. 1950; 55: 89-98. (In English) doi: 10.1016/0002-9394(51)90478-3
21. Pineles SL, Arnold AC. Fluorescein angiographic identification of optic disc drusen with and without optic disc edema. *Neuroophthalmol*. 2012; 32(1): 17–22. (In English) doi: 10.1097/WNO.0b013e31823010b8
22. Sarac O, Tasci YY, Gurdal C, Can I. Differentiation of optic disc edema from optic nerve head drusen with spectral-domain optical coherence tomography. *J Neuroophthalmol*. 2012; 32(3): 207–211. (In English) doi: 10.1097/WNO.0b013e318252561b
23. Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015; 35(11): 2196-2203. (In English) doi: 10.1097/IAE.0000000000000635
24. Savini G, Barboni P, Carbonelli M [et al.] Optical coherence tomography for optic disc edema. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129(9): 1245–1247. (In English) doi: 10.1001/archophthalmol.2011.282
25. Sibony P, Kupersmith MJ, Honkanen R, Rohlf FJ, Torab-Parhiz A. Effects of lowering cerebrospinal fluid pressure on the shape of the peripapillary retina in intracranial hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(12): 8223–8231. (In English) doi: 10.1167/iovs.14-15298
26. Sibony PA, Kupersmith MJ, Feldon SE, Wang J-K, Garvin M; OCT Substudy Group for the NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. Retinal and choroidal folds in papilledema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56(10): 5670–5680. (In English) doi: 10.1167/iovs.15-17459
27. Skau M, Yri H, Sander B et al. Diagnostic value of optical coherence tomography for intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013; 251: 567–574. (In English) doi: 10.1007/s00417-012-2039-z
28. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133(1): 45–50. (In English) doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616
29. Tonnis W, Krenkel W, Oliverona H. *Handbuch der Neurochirurgie*. Berlin Julius Springer, 1959. - Vol. 1. (In German)
30. Vartin CV, Nguyen AM, Balmittgere T, et al. Detection of mild papilloedema using spectral domain optical coherence tomography. *British Journal of Ophthalmology*. 2012; 96: 375-379. (In English) doi: 10.1136/bjo.2010.199562
31. Wang JK et al. Automated quantification of volumetric optic disc swelling in papilledema using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(7): 4069–4075. (In English) doi: 10.1167/iovs.12-9438

УДК 617.7-002

© Н.В. Корсакова, Г.Н. Аничкин, 2020

Н.В. Корсакова^{1,2}, Г.Н. Аничкин¹
**ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
 АКАНТАМЕБНОГО КЕРАТИТА**

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет
 им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

²ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», г. Чебоксары

В статье представлены современные научные российские и зарубежные публикации по проблемам диагностики и лечения акантамёбного кератита, новые перспективные методы диагностики и лечения акантамёбного кератита, которые могут быть внедрены в клиническую практику в кратчайшее время. Внедрение новых методов диагностики и лечения акантамёбного кератита расширит возможности его ранней диагностики и повысит эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: акантамёбный кератит, диагностика, лечение.

N.V. Korsakova, G.N. Anichkin
**PROMISING METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT
 OF ACANTHAMOEBA KERATITIS**

Modern scientific Russian and foreign publications on problems of diagnosis and treatment of the acanthamoeba keratitis are provided in this paper. New promising methods of diagnosis and treatment of acanthamoeba keratitis, which can be introduced into clinical practice in the shortest possible time, have been identified. Introduction of new methods of the acanthamoeba keratitis diagnosis and treatment will expand the possibilities of its early diagnosis and increase the effectiveness of the conducted treatment.

Key words: acanthamoeba keratitis, diagnosis, treatment.

Акантамёба – одноклеточный организм, родственник всем известным амёбам-протеем – встречается практически везде. В стадии трофозои́та тело акантамёбы способно образовывать шиповатые выросты (акантоподии) для быстрого перемещения в тканях. Акантамёбный кератит (АК) – невероятно болезненное и тяжелое заболевание роговицы. В его течении выделяют 5 стадий [1].

Применяемые в настоящее время методы клинического и лабораторного офтальмологического обследования (сбор анамнеза, биомикроскопия, общегистологическая окраска мазков роговицы по Романовскому–Гимзе) не позволяют своевременно диагностировать акантамёбное поражение глаза. В связи с этим высокую диагностическую ценность имеют описываемые ниже принципиально новые методы

диагностики АК, внедрение которых в отечественную лабораторную и клиническую практику не представляет значительной сложности.

Окраска производится специальным флуоресцентным красителем (Калкофлуор белый – неспецифичный флуоресцентный краситель, который связывается с целлюлозой, имеющейся в акантамёбных цистах). Двойные стенки акантамёбных цист окрашиваются ярким зеленовато-белым цветом, отличающимся от черного фона окружающих тканей. Метод флуоресцентной микроскопии «с пятном CalcofluorWhite» рекомендован как простой, чувствительный и доступный метод ранней диагностики [10].

Спектроскопия с аутофлуоресценцией. Обнаружено, что акантамеба обладает характерными аутофлуоресцентными характеристиками и существенно отличается от иных патогенов по диапазону длин волн возбуждения, что позволяет применять метод флуориметрии в качестве доступного метода ранней диагностики АК [11].

Мультиплексная амплифицированная бета-глобиновая (МAB) полимеразная цепная реакция (ПЦР) уже доказала свою эффективность в диагностике АК, однако чувствительность ее к акантамёбе понижена из-за недостаточного количества ДНК-материала на соскобе роговицы. Поэтому произведено мультиплексирование амплификации гена 18S рРНК акантамёбы с геном человеческого бета-глобина. Эта процедура позволяет клиницисту оперативно определять этиологический фактор [9].

Конфокальная микроскопия. В настоящее время с помощью метода конфокальной микроскопии также определены новые диагностические признаки АК: отсутствие нормальной кератоцитоподобной морфологии передней стромы роговицы (в отличие от иных микробных кератитов), а также выявление особых кластеров из акантамёбных цист, прежде всего при язвах, пролеченных глюкокортикостероидами [5].

Применяемые в настоящее время методы консервативного лечения АК включают использование различных препаратов (местно комбинации хлоргексидина, полигексаметиленбигуанида, пропамидинаизетионата, неомицина). Кроме того, применяемое хирургическое лечение (санация эпителия, криохирургия, кератопластика) не может исключить обсеменение тканей глаза цистами акантамёбы, следовательно и высокий риск развития рецидива. В изученной нами научной литературе наибольшее внимание уделено применению описанных ниже методов лечения АК.

Обнаружено, что эфирные масла чайного дерева, базилика, Melissa, мяты и ажгона

обладают выраженным амебоцидным эффектом на цисты и трофозоиты, который зависит от дозы и времени воздействия [6].

Кофеин и масляная кислота, являясь ингибиторами фосфорилазы гликогена и акантамёбных протеаз, блокируют высвобождение глюкозы из гликогена при образовании целлюлозной стенки акантамёбы, купируют инцистирование трофозоидов и имеют токсическое воздействие на них [8].

Установлено, что милтефозин (фосфолипидное лекарственное средство, предназначенное для лечения лейшманиоза) также обладает выраженным амебоцидным эффектом. В данное время проводится его изучение при лечении акантамёбного энцефалита. Описан успех комбинации его с хлоргексидином и пентамидин изетионатом [14].

Замечено, что использование липосом с пентамидин изетионатом улучшает антиамёбные свойства милтефозина. Липосомальный препарат был в более чем 12 раз эффективнее свободного пентамидин изетионата в предотвращении связывания акантамёбы с клетками человека [12].

Потенциал фотохимиотерапии при лечении АК расширен путем применения порфирина, конъюгированного с маннозой (повышение амебоцидного эффекта, блокирование инцистирования акантамёбы). В основе этой технологии лежит активация фотосенсибилизирующей молекулы путем воздействия на нее видимым светом с высвобождением активных форм кислорода, которые и вызывают гибель акантамёбы [4].

Доказано, что резистентность стенок цист акантамёбы во многом обусловлена сложными полисахаридами (целлюлозой). Поэтому глушение экспрессии гликогенфосфорилазы зондом siRNA рекомендовано с целью нарушения агрегации стенки акантамёбных цист [3].

Учитывая, что акантамёбная инфекция не всегда сопровождается увеличением в роговице продукции IL-17A, необходимого для защиты от инвазии акантамёбы, рекомендовано поддерживать уровень IL-17A в роговице для минимизации тяжести течения АК [13].

Установлено, что инстиляция рибофлавина с последующим облучением поверхности роговицы ультрафиолетовыми лучами повышает устойчивость роговицы к ее ферментативной деструкции со стороны акантамёбы. Поэтому кросслинкинг коллагена роговицы рекомендован как еще один перспективный метод лечения инфекционных кератитов [2].

Использование особых мега- (megavirus chilensis) и мими- (acanthamoeba

polyphagamimivirus) вирусных инфекций, способных поражать тело акантамёбы, в перспективе может стать еще одним эффективным методом лечения АК [7].

Заключение. Таким образом, проведенное изучение современной научной лите-

ратуры позволило выявить ряд новых перспективных методов диагностики и лечения акантамёбного кератита, внедрение которых в клиническую работу не требует значительных ресурсов, но при этом существенно повысит шансы пациента на выздоровление.

Сведения об авторах статьи:

Корсакова Надежда Витальевна – д.м.н., профессор, зам. заведующего кафедрой офтальмологии и отоларингологии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова». Адрес: 428015, г. Чебоксары, Московский пр-т, 15. E-mail: korsnv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3065-2398.

Аничкин Глеб Николаевич – студент медицинского факультета ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова». Адрес: 428015, г. Чебоксары, Московский пр-т, 15. E-mail: glebon-993@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5124-6727

ЛИТЕРАТУРА

1. Хирургическое лечение акантамёбного кератита методом фототерапевтической кератэктомии. Анализ проблемы и клинический случай / Д.Ю. Майчук [и др.] // Офтальмохирургия. – 2011. – Т. 6. – С. 51-54.
2. Anwar, H.M. Corneal collagen crosslinking in the treatment of infectious keratitis / H.M. Anwar, H.M. El-Danasoury, A.N. Hashem // Clinical Ophthalmology. – 2011. – № 5. – P. 1277-1280.
3. Aqeel Y. Silencing of xylose isomerase and cellulose synthase by siRNA inhibits encystation in *Acanthamoeba castellanii* / Y. Aqeel, R. Siddiqui, N. Khan // Parasitology Research. – 2013. – № 112. – P. 1221-1227.
4. Photochemotherapeutic strategy against *Acanthamoeba* infections / Y. Aqeel [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2015. – № 59. – P. 3031-3041.
5. In Vivo Confocal Microscopy Cellular Features of Host and Organism in Bacterial, Fungal, and *Acanthamoeba* Keratitis / J.D. Chidambaram [et al.] // American journal of ophthalmology. – 2018. – № 190. – P. 24-33.
6. Investigation of the in vitro effects of *Melissa officinalis* L., *Mentha piperita* L. and *Ocimum basilicum* L. (Lamiaceae) essential oils on the cysts and trophozoites of *Acanthamoeba castellanii* / C. Erguden [et al.] // Mikrobiyoloji Bülteni. – 2016. – Vol. 50, № 4. – P. 569-579.
7. The megavirus chilensis Cu, Zn-superoxide dismutase: the first viral structure of a typical cellular copper chaperone-independent hyperstable dimeric enzyme / A. Lartigue [et al.] // Journal of Virology. – 2015. – Vol. 89, № 1. – P. 824-832.
8. Amoebicidal activity of caffeine and maslinic acid by the induction of programmed cell death in *Acanthamoeba* / C.M. Martin-Navarro [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 2017. – Vol. 61, № 6. – P. e02660-02616.
9. A one-step multiplex PCR for *Acanthamoeba* keratitis diagnosis and quality samples control / D. Maubon [et al.] // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 2012. – Vol. 53, № 6. – P. 2866-2872.
10. Comparison of Fluorescence Microscopy and Different Growth Media Culture Methods for *Acanthamoeba* keratitis Diagnosis / A. Petetz [et al.] // The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. – 2015. – № 93. – P. 316-318.
11. Autofluorescence Signatures of Seven Pathogens. Preliminary in Vitro Investigations of a Potential Diagnostic for *Acanthamoeba* Keratitis / M. Philippa [et al.] // Cornea. – 2015. – Vol. 34, № 12. – P. 1588-1592.
12. Effect of free versus liposomal-complexed pentamidine isethionate on biological characteristics of *Acanthamoeba castellanii* in vitro / R. Siddiqui [et al.] // Journal of Medical Microbiology. – 2009. – № 58. – P. 327-330.
13. IL-17A-mediated protection against *Acanthamoeba* keratitis / A. Suryawanshi [et al.] // Journal of Immunology. – 2015. – Vol. 194, № 2. – P. 650-663.
14. The use of miltefosine in the management of refractory *Acanthamoeba* keratitis / S. Tavassoli [et al.] // Contact Lens Anterior Eye. – 2018. – № 41. – P. 400-402.

REFERENCES

1. Majchuk D.Yu., Chilingaryan L.B., Kishkin Yu.I., Majchuk N.V. Surgical treatment of *Acanthamoeba* keratitis with method of phototherapeutic keratectomy. Analysis of problem and clinical case. Ophthalmosurgery. 2011; 6: 51-54. (in Russ).
2. Anwar H.M., El-Danasoury H.M., Hashem A.N. Corneal collagen crosslinking in the treatment of infectious keratitis. Clinical Ophthalmology. 2011; 5: 1277-1280.
3. Aqeel Y., Siddiqui R., Khan N. Silencing of xylose isomerase and cellulose synthase by siRNA inhibits encystation in *Acanthamoeba castellanii*. Parasitology Research. 2013; 112: 1221-1227.
4. Aqeel Y., Siddiqui R., Anwar A., Shah M.R. [et al.] Photochemotherapeutic strategy against *Acanthamoeba* infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2015; 59: 3031-3041.
5. Chidambaram J.D., Prajna N.V., Palepu S., Lanjewar S. [et al.] In Vivo Confocal Microscopy Cellular Features of Host and Organism in Bacterial, Fungal, and *Acanthamoeba* Keratitis. American journal of ophthalmology. 2018; 190: 24-33.
6. Erguden C., Ozkoc S., Ozturk B., Bayram Delibas S. Investigation of the in vitro effects of *Melissa officinalis* L., *Mentha piperita* L. and *Ocimum basilicum* L. (Lamiaceae) essential oils on the cysts and trophozoites of *Acanthamoeba castellanii*. Mikrobiyoloji Bülteni. 2016; 50(4): 569-579.
7. Lartigue A., Burlat B., Coutard B., Chaspoul F. [et al.] The megavirus chilensis Cu, Zn-superoxide dismutase: the first viral structure of a typical cellular copper chaperone-independent hyperstable dimeric enzyme. Journal of Virology. 2015; 89(1): 824-832.
8. Martin-Navarro C.M., Lopez-Arencibia A., Sifaoui I. Amoebicidal activity of caffeine and maslinic acid by the induction of programmed cell death in *Acanthamoeba*. Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61(6): e02660-02616.
9. Maubon D., Dubosson M., Chiquet C., Yera H. [et al.] A one-step multiplex PCR for *Acanthamoeba* keratitis diagnosis and quality samples control. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2012; 53(6): 2866-2872.
10. Petetz A., Geffen Y., Socea S.D., Pastukh N. [et al.] Comparison of Fluorescence Microscopy and Different Growth Media Culture Methods for *Acanthamoeba* keratitis Diagnosis. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2015; 93: 316-318.
11. Philippa M., Kilvington S., Wakefield M.J. Autofluorescence Signatures of Seven Pathogens. Preliminary in Vitro Investigations of a Potential Diagnostic for *Acanthamoeba* Keratitis. Cornea. 2015; 34(12): 1588-1592.
12. Siddiqui R., Syed A., Tomas S., Prieto-Garcia J. Khan [et al.] Effect of free versus liposomal-complexed pentamidine isethionate on biological characteristics of *Acanthamoeba castellanii* in vitro. Journal of Medical Microbiology. 2009; 58: 327-330.
13. Suryawanshi A., Cao Z., Sampson J.F., Panjwani N. IL-17A-mediated protection against *Acanthamoeba* keratitis. Journal of Immunology. 2015; 194(2): 650-663.
14. Tavassoli S., Buckle M., Tole D., Chiodini P. [et al.] The use of miltefosine in the management of refractory *Acanthamoeba* keratitis. Contact Lens Anterior Eye. 2018; 41: 400-402.