

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-1-71-76>
УДК 617.713-002

Анализ этиологии и антимикробной чувствительности возбудителей грибковых кератитов в серии клинических случаев

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

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра офтальмологии;

² ГАУЗ «РКОБ МЗ РТ им. проф. Е.В. Адамюка»

РЕФЕРАТ

Цель. Анализ возбудителей кератомикозов, устойчивых к противогрибковой терапии, спектра чувствительности к антимикотическим средствам в серии грибковых кератитов.

Материал и методы. Ретроспективный анализ грибковых кератитов 12 пациентов (12 глаз), находившихся на стационарном лечении с августа 2018 г. по январь 2020 г. (18 мес.). Клинические данные пациентов фиксировались в специально разработанных формах.

Результаты. Кератомикоз был подтвержден в 12 случаях кератитов, устойчивых к местной противомикробной и противовоспалительной терапии за исследуемый период. Все пациенты пользовались контактными линзами разных производителей, имели историю амбулаторного лечения антибактериальными, нестероидными противовоспалительными глазными каплями (НПВС), кератопротекторами, часть – топическими глюкокортикостероидами (ГКС) и противогерпетическими средствами на протяжении от 2 недель до 2 мес. Идентификация возбудителя проводилась методом прямого микроскопирования с последующим культуральным исследованием в микологической лаборатории, а также клиническими проявлениями. В 10 случаях обнаружены *Fusarium* spp., в 1 случае – *Penicillium*, в 1 случае – *Candida*. По заключению микологического исследования обнаружена 100% резистентность грибковых агентов к флуконазолу, амфотерицину В. Произведен анализ чувствительности агентов к антимикотическим средствам, пересмотрен перечень антифунгальных препаратов, необходимых для применения на базе исследования.

Заключение. В серии клинических случаев грибковых кератитов доминирующим патогеном явился *Fusarium*. Обнаруженная широкая резистентность к флуконазолу и амфотерицину В, высокая чувствительность к нистатину, тербинафину, кетоконазолу показывает, что каждый случай кератомикоза имеет оригинальную клиническую картину, должен рассматриваться подробно, требует тщательной диагностики и индивидуальной тактики лечения.

Ключевые слова: кератит, спектр грибковых кератитов, *Fusarium*, противогрибковая чувствительность. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

Офтальмохирургия. 2020;1: 71–76.

ABSTRACT

Analysis of etiology and antimicrobial sensitivity of fungal keratitis pathogens in a series of clinical cases

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

¹ The Kazan State Medical University, the Department of Ophthalmology, Kazan;

² The Republican Clinical Ophthalmological Hospital, Kazan

Purpose. To analyze pathogens of keratomycosis resistant to antifungal therapy, the spectrum of sensitivity to antimicrobial agents in series of fungal keratitis.

Material and methods. There is a retrospective analysis of fungal keratitis in 12 patients (12 eyes) who underwent an inpatient treatment from August 2018 to January 2020 (18 months). Clinical data of patients was recorded in specially developed forms.

Results. Keratomycosis was confirmed in 12 cases of keratitis with resistance to the local antimicrobial and anti-inflammatory therapy

during the study period. All patients used contact lenses from different manufacturers, had a history of outpatient treatment with antibacterial, non-steroidal anti-inflammatory eye drops, and keratoprotectors, topical glucocorticosteroids and antihyperics for 2 weeks to 2 months. Identification of the pathogen was carried out by the direct microscopy method, followed cultural research in the mycological laboratory, as well as clinical manifestations. In 10 cases, *Fusarium* spp was detected, in 1 case – *Penicillium*, in 1 case – *Candida*. According to the conclusion of the mycological study, 100% of fungal agents has resistance to

fluconazole and amphotericin B. The sensitivity of agents to antimicrobial agents was analyzed, and the equipment of antifungal drugs required for use on the basis of the study was revised.

Conclusion. In a series of clinical cases of fungal keratitis, the dominant pathogen was *Fusarium*. The found broad resistance to fluconazole and amphotericin B, high sensitivity to nystatin, terbinafine, and ketoconazole shows that each case of keratomycosis has an original

clinical picture, must be considered in detail, and requires a careful diagnosis and individual treatment tactics.

Key words: *keratitis, spectrum of fungal keratitis, Fusarium, antifungal susceptibility.* ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2020;1: 71–76.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Грибковые кератиты – серьезная проблема практической офтальмологии, имеющая тенденцию к эпидемиологическому распространению, о чём в прошедшем десятилетии стали сообщать чаще. В большинстве клинических случаев характерна нетипичная семиотика, анамнез обнаруживает длительное применение антибактериальных глазных капель как универсальное средство для лечения кератитов.

Безусловно, кератомикозы существовали ранее, однако широко распространённое использование контактных линз, применение антибактериальных глазных капель в качестве универсальной терапии кератитов, с одной стороны, обогащение диагностических ресурсов, развитие медицинской науки в целом – с другой стороны, выводят эту проблему на более осознанный уровень. Первым упоминанием о гипопион-кератите у фермера, обусловленного плесневым грибом *Aspergillus*, принято считать сообщение Т. Leber в 1897 г., в отечественной литературе впервые аспергиллёз роговицы описал Л.В. Попов в 1887 г. [1].

Частота заболеваемости грибковым кератитом варьирует в зависимости от географического расположения, социально-экономического

развития и, по данным исследователей, может достигать 64% в тропических регионах [2]. По данным глобального исследования эпидемиологии кератомикозов, за 1,5 года наблюдений в Гонконге (Китай) выделено 5 случаев кератомикозов, в Нью-Йорке (США) за 16 лет – 61 случай, в Мельбурне (Австралия) за 8 лет – 49, в Токио (Япония) за 4 года – 6, в Сингапуре за 4 года – 29. Особый интерес представляют эпидемиологические данные из разных штатов Индии. Так, в Хайдерабаде за 10 лет наблюдений обнаружено 1648 случаев грибковых поражений роговицы, в Ахмедабаде за 1 год – 31 кератомикоз, в Пондичерри за 6 лет анализа – 1224 случаев [3]. Как видно на примере одной Индии, заболеваемость одного региона не может являться репрезентативным показателем для всего государства, однако следует учитывать и материально-технические возможности диагностического этапа. Таким образом, по мировым данным наиболее часто выявляемыми агентами при грибковых кератитах являются *Aspergillus* и *Fusarium* [2].

Основными predisposing факторами, способствующими развитию грибкового кератита, являются травма (обычно растениями), хроническое заболевание поверхности глаза, использование контактных линз, предшествующая хирургия глаза, неконтролируемое

длительное применение анестетиков, сахарный диабет, витаминная недостаточность и иммунодефицитные состояния [3, 4].

Отсутствие доступных противогрибковых офтальмологических средств существенно усложняет терапию кератомикозов и ограничивает формирование клинических рекомендаций. По результатам анализа зарубежных рекомендаций по лечению грибковых кератитов в нашей практике применялся флуконазол в таблетках для перорального приема, внутривенный раствор для внутривенного введения и инстилляций, амфотерицин В для внутривенного введения и в разведении для инстилляций [5–9].

ЦЕЛЬ

Верификация возбудителей кератомикозов, устойчивых к противогрибковой терапии, анализ спектра чувствительности к антимикотическим средствам в серии грибковых кератитов у пациентов микрохирургического отделения государственной офтальмологической клиники.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С августа 2018 г. по январь 2020 г. в микрохирургическое отделение на стационарное лечение по неотложным показаниям госпитализированы 12 пациентов (12 глаз) с диагнозом «стромальный кератит», среди них – 10 женщин и 2 мужчины, возраст – от 21 года до 54 лет. Все

Для корреспонденции:

Давлетишина Наргиза Илнуровна, аспирант кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-офтальмолог отделения микрохирургии № 1 ГАУЗ «РКОБ МЗ РТ им. проф. Е.В. Адамюка»
ORCID ID: 0000-0003-0994-1811. E-mail: nargiza.d@bk.ru

Таблица

Спектр чувствительности к антимикотикам грибковой культуры, выделенной из инфильтратов в 12 случаях грибковых кератитов

Table

Antifungal susceptibility of culture isolated from infiltrates in 12 cases of fungal keratitis

Чувствительность к антимикотикам Antifungal susceptibility	Обнаруженные микроорганизмы Detected microorganisms		
	Fusarium	Candida	Penicillium
Нистатин / Nystatin	S	S	S
Кетоконазол / Ketoconazole	R/S (1)	R	S
Флуконазол / Fluconazole	R	R	S
Тербинафин / Terbinafin	S	S	S
Итраконазол / Itraconazole	R/S (3)	S	S
Клотримазол / Clotrimazole	R	S	S
Амфотерицин В / Amphotericin B	R	R	Не определялось / not defined

пациенты получали лечение амбулаторно по месту жительства антибиотиками широкого спектра в глазных каплях, часть – в мазях, а также в виде внутримышечных и внутривенных инъекций. Опционально получали НПВС, местные ГКС, кератопротекторы. Минимальный срок от начала заболевания составил 2 недели, максимальный – 2 мес. При сборе анамнеза выявлено, что 100% пациентов до начала заболевания применяли мягкие контактные линзы (МКЛ) разных производителей на протяжении нескольких лет. Пациенты сообщали о соблюдении сроков и правил ношения МКЛ. Никто из поступающих пациентов не отмечал факта предшествующей травмы пораженного глаза, анамнез по глазным заболеваниям был также отрицательным. Вопреки вышеуказанным факторам риска, все пациенты являлись городскими жителями, не имели офтальмохирургических вмешательств в анамнезе, профессиональный статус можно объединить определением «офисный». Все пациенты отрицали наличие грибковой инфекции ранее, дополнительных жалоб не предъявляли, кожные покровы были визуально осмотрены.

Соскоб с роговицы, проведенный с применением инстилляционной анестезии оксибупрокаином

0,4%, при дальнейшем окрашивании по Грамму выявил фрагменты грибов при прямой микроскопии. По результатам экспресс-диагностики всем пациентам назначались антисептики (хлоргексидин 0,02%) и антимикотические средства off label. Противогрибковые готовились известными способами: применяли флуконазол 2 мкг/мл для внутривенных инъекций без разведения, амфотерицин В (ex tempore 0,15–0,5%), как более токсичный и эффективный по нашим ожиданиям препарат, добавляли, не получив положительной динамики, отсрочено.

Несмотря на длительную предшествующую местную антибиотикотерапию, согласно стандарту и клиническим рекомендациям, произведен забор мазка с роговицы для бактериологического исследования в первый день стационарного лечения. В 1 случае культурально обнаружен *Acinebacter pittii* 105 КОЕ/мл с определенной чувствительностью к антибиотикам. У остальных пациентов бактериальной флоры в мазках не обнаружено. Наличие сочетанной бактериальной и грибковой флоры в структуре инфильтрата роговицы усложняло терапевтическую тактику и прогноз заболевания.

Культуральный посев соскобов с инфильтратов на грибковые пита-

тельные среды 12 пациентов выявил в 10 случаях (83,3%) *Fusarium* spp., по 1 случаю – *Penicillium*, *Candida*. Вопреки ожиданиям, все грибы проявили резистентность к флуконазолу и амфотерицину (табл.).

К моменту получения результатов микологического исследования пациенты на протяжении 5–7 дней получали эмпирическое лечение антисептиками и доступными антимикотиками из первой линии терапии [5–8]. На фоне инстилляций хлоргексидина 0,02%, флуконазола 2%, амфотерицина В 0,15–0,5% клиническая картина ухудшалась у всех пациентов: инфильтрат охватывал большую площадь, эпителизация не происходила, усиливались явления ирита. Выявленный спектр резистентности проявил отсутствие стабилизации и положительной динамики у пациентов.

Клинический случай № 1. Пациентка А., 34 года, поступила на стационарное лечение через 2 недели от начала заболевания с диагнозом: кератит правого глаза. Vis OD = proectio lucetis certa. За первой помощью обратилась, с ее слов, незамедлительно, амбулаторно получала ципрофлоксацин 0,3%, пиклоксидин 5%, декспантенол 5%. Прямая микроскопия соскоба инфильтрата выявила фрагменты мицелия ++ (рис. 1).

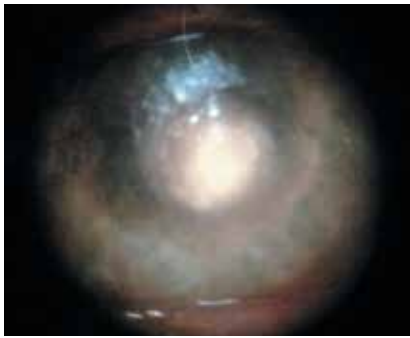


Рис. 1. Биомикроскопия роговицы пациентки № 1: грибковая язва роговицы с плотным стромальным инфильтратом, перистыми краями

Fig. 1. Slit lamp photograph of cornea of patient No. 1 showing fungal corneal ulcer with dense stromal infiltrate, feathery margins



Рис. 2. Биомикроскопия роговицы пациента № 2: пушистый инфильтрат роговицы без дефекта эпителия, субэпителиальные инфильтраты-сателлиты

Fig. 2. Slit lamp photograph of cornea of patient No. 2 showing shallow fungal corneal feathery infiltrate, no epithelium damage with subepithelial satellite infiltrates

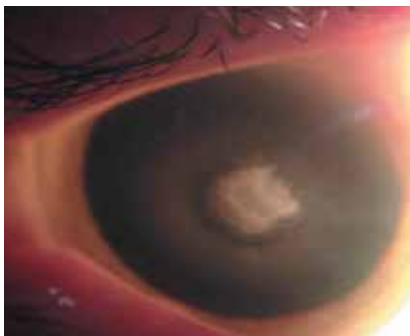


Рис. 3. Биомикроскопия роговицы пациента № 3: язва роговицы с лизирующимся инфильтратом

Fig. 3. Slit lamp photograph of cornea of patient No. 3 showing fungal corneal ulcer with resolving stromal infiltrate

На фоне эмпирически назначенной противогрибковой терапии стабилизации процесса и положительной динамики не достигнуто. Через 1 неделю получено заключение по микологическому исследованию, которое вывило *Fusarium spp.* 106 КОЕ/мл, чувствителен к нистатину, тербинафину, итраконазолу, резистентен к флуконазолу, амфотерицину, кетоконазолу, клотримазолу. Добавлен итраконазол перорально по 200 мг/сут, в течение недели улучшения не наступало.

В связи с нарастанием отрицательной динамики: истончение роговицы в проекции инфильтрата, риск возникновения перфорации, сохранение болевого синдрома, недостижимая медикаментозная санация инфильтрата, пациент направлен на экстренную сквозную пересадку роговицы.

Клинический случай № 2. Пациент Б., 42 года, поступил на стационарное лечение через 2 мес. от начала заболевания с диагнозом: кератит правого глаза. Vis OD = proectio lucetis certa. Амбулаторно получал пиклоксидин 5%, глазные капли интерферона альфа-2b (человеческий рекомбинантный), декспантенол 5%, бромфенак 0,09%, глазную мазь ацикловира 3%. Со слов заболевания началось после ношения МКЛ, которые в течение 10 дней снимал ежедневно и вынужденно хранил в контейнере, не меняя раствор, промывая их предварительно проточной водой (рис. 2).

Прямая микроскопия соскоба инфильтрата выявила фрагменты мицелия ++. В ожидании культурологических данных начато противогрибковое лечение: инстилляцией флуконазола, амфотерицина В 0,25%. Внутривенное введение амфотерицина В в расчете на массу тела. На фоне противомикробной и противовоспалительной терапии стабилизации процесса и положительной динамики также не достигнуто.

Микологическое исследование вывило *Fusarium spp.* 104 КОЕ/мл, чувствителен к нистатину, тербинафину, резистентен к флуконазолу,

амфотерицину, клотримазолу. Бактериологическое исследование обнаружило *Acinebacter pittii* 105 КОЕ/мл с чувствительностью к ампицилину, цефепиму, триметоприму, имипенему, хлоргексидину, мирамистину. Контаминация конкурирующей флоры вынуждала добавить антибактериальную терапию, заведомо ожидая усугубление грибкового роста.

На фоне проводимой терапии отмечалась отрицательная динамика: сохранился отек стромы роговицы, инфильтрат углубился, распространился по площади до 8,5 мм, приобрел кольцевидную форму с изъязвлением до 3,5 мм. Пациент также направлен на сквозную пересадку роговицы.

Клинический случай № 3. Пациент В., 21 год, поступил на стационарное лечение через 2 недели от начала заболевания с диагнозом: кератит левого глаза. Vis OS=0,04 н.к. Амбулаторно получал левофлоксацин 0,3%, бромфенак 0,09%, декспантенол 5%, глазную мазь офлоксацина 0,3%, фиксированную комбинацию ципрофлоксацина 0,3% + дексаметазона 0,1%. Данные из анамнеза скудны, заключаются к ношению МКЛ, режим обработки и сроки ношения, с его слов, не нарушались (рис. 3).

Прямая микроскопия соскоба инфильтрата выявила фрагменты дрожжевых клеток ++. Предполагая кандидозную инвазию, начато противогрибковое лечение: инстилляцией флуконазола 2%, хлоргексидина 0,02%, пероральный прием флуконазола по 50 мг/сут. На фоне противомикробной и противовоспалительной терапии инфильтрат начал резорбироваться, однако равномерно лизировалась и строма с формированием глубокой язвы.

Микологическое исследование выявило *Candida albicans* 106 КОЕ/мл, чувствителен к нистатину, тербинафину, итраконазолу, резистентен, вопреки ожиданиям, к флуконазолу, амфотерицину. К лечению добавлен пероральный прием итраконазола 200 мг/сут, однако лизис стромы спровоцировал десцеметоцеле, поя-

вился риск перфорации. Проведено биопокрывание роговицы роговичным аллоплантом, временная блефарорафия. Пациент все же был направлен на сквозную кератопластику в связи с продолжающимся лизисом стромы под блефарорафией.

Клинический случай № 4. Пациентка Г., 33 года, поступила на стационарное лечение на 3-й день от начала заболевания. Амбулаторно получала моксифлоксацин 0,5%, дексаметазон 0,1%, фиксированную комбинацию тобрамицина 0,3% + дексаметазона 0,1%. Соскоб роговицы обнаружил структурные элементы грибов, мазок с роговицы был направлен на микологическое исследование. С учетом серии неэффективных случаев лечения грибкового кератита нами к тому времени был скорректирован аптечный состав противогрибковых препаратов и незамедлительно назначен вориконазол в дозе 200 мг × 2 р/сут № 7 с титрацией суточной дозы до 200 мг/сут № 14. На следующий же день отметилась резкая положительная динамика, пациент на 11-й день был переведен на амбулаторное долечивание (рис. 4).

Микологическое исследование мазка с роговицы было получено уже во время проведения эмпирического лечения и обнаружило *Fusarium* spp. с чувствительностью к вориконазолу, тербинафину, итраконазолу.

Клинический случай № 5. Пациентка Д., 45 лет, поступила на стационарное лечение через 2 недели от начала заболевания с диагнозом: кератит правого глаза. Vis OS=0,06 н.к. Амбулаторно получала ципрофлоксацин 0,3%, декспантенол 5%, индометацин 0,1%. Отметила, что поцарапала глаз во время надевания МКЛ (рис. 5, 6).

Предполагая *Fusarium* кератит и в данном случае, основываясь на предыдущем успешно завершеном случае, нами начато эмпирическое лечение вориконазолом per os в дозировке 200 мг × 2 р/сут. Однако выраженного улучшения не произошло, динамика сохранялась слабоположительной. Микологическое заключение через 7 дней подтверди-

ло *Fusarium oxysporum*. Выявленная чувствительность штамма объяснила клиническую неэффективность терапии: к амфотерицину, флуконазолу традиционно обнаружилась резистентность, к вориконазолу и итраконазолу – слабая задержка роста, однако выявлена уверенная чувствительность к кетоконазолу. Полученные данные, безусловно, были применены и в данном случае, случай терапии затянулся, однако пациент был переведен на амбулаторное лечение.

Контрольный соскоб и микологический посев выявили отрицательные результаты, что говорило о медикаментозной санации грибкового процесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Серия клинических случаев кератитов, рефрактерных к медикаментозной терапии, с которыми мы столкнулись в нашей клинике за столь незначительный период, выявила ряд нерешенных задач. Парадоксальная резистентность *Candida* spp. к флуконазолу, тотальная резистентность грибковых агентов к амфотерицину В подтверждают культуральные ответы масштабного отечественного исследования – местного применения 0,15–0,25% амфотерицина В, флуконазола 0,02% не имело в ряде клинических случаев эффективности [10]. Однако наши данные расходятся с известными ранее алгоритмами и без того не стандартизированного лечения кератомикозов [5–8]. Обращает на себя внимание появление у новой популяции грибов чувствительности к нистатину.

Высокие показатели чувствительности к итраконазолу *in vitro* в наших немногочисленных случаях не оправдали ожидаемых результатов, однако дополнение терапии этим препаратом было инициировано в далеко зашедшие этапы кератита. К тому же успехи терапии кератомикоза неоднократно описаны у отечественных коллег. Так, итраконазол имеет среднюю эффективность, од-

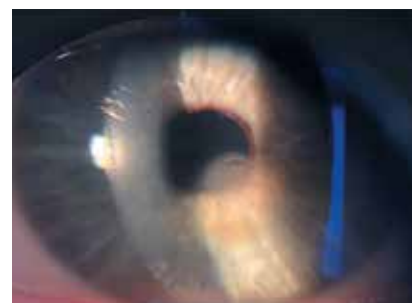


Рис. 4. Биомикроскопия роговицы пациентки № 4 в исходе лечения: поверхностное неплотное субэпителиальное помутнение в параоптической области

Fig. 4. Slit lamp photograph of treatment outcome of cornea of patient № 4 showing sub-epithelial loose para-optical opacification



Рис. 5. Биомикроскопия роговицы пациента № 5: грибковый инфильтрат роговицы с пушистыми краями и перифокальной эрозией роговицы

Fig. 5. Slit lamp photograph of cornea of patient № 5 showing fungal corneal infiltrate with feathery margins and perifocal erosion of corneal epithelium

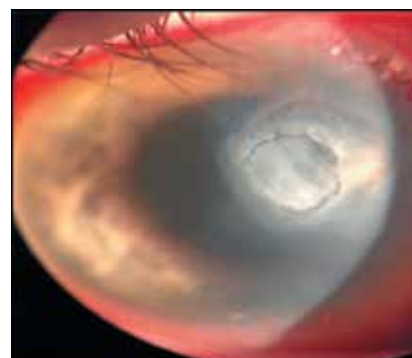


Рис. 6. Биомикроскопия роговицы пациента № 5 на 15-й день лечения: резорбция грибкового инфильтрата роговицы с начальным формированием помутнения и трофической язвы роговицы

Fig. 6. Slit lamp photograph of cornea of patient № 5 on the 15th day of treatment showing resorption of fungal corneal infiltrate with initial formation of opacity and trophic corneal ulcer

нако приводил к успешным исходам в случаях российских кератомикозов по описанию коллег [10, 11]. Ряд исследователей также рекомендуют в своих сообщениях лечение итраконазолом, например, случаев кератита, вызванного *Aspergillus* spp., *Candida*, поэтому стоит изучить минимальную эффективную концентрацию для лечения роговичной инфекции с учетом проницаемости гематоофтальмологического барьера.

Фармакологические характеристики тербинафина вкпе с нашими микологическими результатами могут означать, что, возможно, это вещество незаслуженно имеет мало применения в лечении офтальмомикозов. В серии клинических случаев исследователей из Волгограда тербинафин показал эффективность в 73,8% случаев кератомикозов [10].

Вориконазол по описываемому спектру активности является антимикотиком с широким спектром активности, однако 5-й клинический случай продемонстрировал недопустимость универсального подхода. Также мы не имеем опыта работы с офтальмологическим раствором, а лечение полным курсом вориконазола перорально или парентерально дорогостоящее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коварство грибковых кератитов при неудовлетворительной диагно-

стике и неверно подобранного этиологического лечения проявляется в полной мере. На основании локального исследования нами составлен условный портрет современного пациента с кератомикозом – это молодой трудоспособный контингент, пользующийся контактными линзами разного производства, с длительной историей терапии антибактериальными каплями широкого спектра действия, минимальным сроком от 2 недель до 2 мес. Отсутствие остороженности по поводу грибкового кератита, неприменение диагностических алгоритмов и, безусловно, отсутствие противогрибковых лекарственных средств в офтальмологических формах усугубляют клиническую ситуацию.

Как известно, противогрибковые препараты для системного применения обладают широким спектром нежелательных и побочных эффектов. Проведение исследований по определению минимальной ингибирующей концентрации препаратов для обнаружения эффективной безвредной дозировки могли бы существенно обезопасить пациентов с окуломикозами.

Ведущим патогеном, вызывающим грибковый кератит в Татарстане, являются грибы рода *Fusarium*. Чувствительность к антимикотикам в каждом случае уникальна, в большинстве случаев эффективными препаратами, по спектру чувствительности, явились вориконазол, ни-

статин, итраконазол, тербинафин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ариевич А.М., З.Г. Степанищева. Кандидомикозы и другие микозы как осложнение антибиотикотерапии. М.: Медицина; 1965. [Arievich AM, Stepanishcheva ZG. Kandidomikozy i drugie mikozy kak oslozhenie antibiotikoterapii. M.: Meditsina; 1965 (In Russ.).]
2. Sharma N, Sahay P, Maharana PK, Singhal D. Management Algorithm for Fungal Keratitis: The TST (Topical, Systemic, and Targeted Therapy). Protocol. Cornea. 2019;38(2): 141–5. doi.org/10.1097/ico.0000000000001781.
3. Kredics L, Narendran V, Shobana SC, Vagvolgy C, Manikandan P, Indo-Hungarian Fungal Keratitis Working Group. Filamentous fungal infections of the cornea: A global overview of epidemiology and drug sensitivity. Mycoses. 2015;58(4): 243–60. doi.org/10.1111/myc.12306.
4. Castano G, Mada PK. Fungal Keratitis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493192 [Accessed 03.03.2020].
5. Kaufman H, Barron B, McDonald M. The Cornea, Second Edition. Boston: Butterworth-Heinemann; 1998: 247–303.
6. White ML, Chodosh J. Herpes Simplex Virus Keratitis: A Treatment Guideline – 2014. Available from: www.aao.org/clinical-statement/herpes-simplex-virus-keratitis-treatment-guideline [Accessed 08.15.2019].
7. Guidelines for the management of Fungal keratitis. Available from: kipdf.com/guidelines-for-the-management-of-fungal-keratitis_5acebde17f8b9a6b478b460c.html [Accessed 01.02.2020].
8. Behrens-Baumann W. Mycosis of the eye and its adnexa. W. Behrens-Baumann, Magdeburg: Karger; 1999: 88–90.
9. Обрубов А.С., Бельская К.И. Фармакотерапия грибковых кератитов. Офтальмохирургия. 2018;(1): 98–102. [Obubov AS, Belskaia KI. Pharmacotherapy of Fungal Keratitis. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2018;1: 98–102 (In Russ.).] doi.org/10.2527/0235-4160-2018-1-98-102.
10. Сомова В.В., Новицкая И.В. Диагностика и лечение заболеваний глаз грибковой этиологии различной локализации. Успехи медицинской микологии. 2018;18: 418–22. [Somova VV, Novitskaya IV. Diagnosis and treatment of fungal eye diseases of different localization. Uspekhi meditsinskoy mikologii. 2018;18: 418–22 (In Russ.).]
11. Скрыбина Е.В., Астахов Ю.С., Коненкова Я.С. и др. Диагностика и лечение грибкового кератита. Часть I. Офтальмологические ведомости. 2018;11(3): 63–73. [Skryabina EV, Astakhov YS, Konenkova YS, et al. Diagnosis and treatment of fungal keratitis. Part I. Ophthalmology journal. 2018;11(3): 63–73 (In Russ.).]

Поступила 10.02.2020

