

# АНАЛИЗ МИКРОБИОМА КОНЪЮНКТИВАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

## ANALYSIS OF THE MICROBIOME OF THE CONJUNCTIVAL CAVITY IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA BEFORE AND AFTER SURGICAL TREATMENT

A. Yakiev

*Summary.* The purpose of this study is to analyze changes in the microbiome of the conjunctival cavity in patients with diabetic macular edema (DMO) before and after surgery. As part of the study, analytical materials were collected on conjunctival smears from patients before and after surgical treatment of DMO. The results of next-generation sequencing were analyzed, quantitative and qualitative analysis of the microbiome was carried out. The results showed significant changes in the composition of the microbiome after surgery. Several cases of bacterial infections in the postoperative period have been described, their diagnosis and effective treatment. This study highlights the importance of understanding the role of the microbiome in the pathogenesis and treatment of diabetic macular edema. The results can be used to develop new therapeutic strategies aimed at modifying the microbiome of the conjunctival cavity, which opens up new prospects in the treatment of this disease.

*Keywords:* diabetic macular edema, conjunctival microbiome, next generation sequencing, eye surgery, bacterial profile of conjunctiva.

Якиев Абдулнасир Абдулбасирович

Врач-офтальмолог,

БУ «Сургутская окружная клиническая больница»

Nasir\_95@mail.ru

*Аннотация.* Целью данного исследования является анализ изменений в микробиоме конъюнктивальной полости у пациентов с диабетическим макулярным отеком (ДМО) до и после хирургического вмешательства. В рамках исследования были собраны аналитические материалы о конъюнктивальных мазках от пациентов до и после хирургического лечения ДМО. Были проанализированы результаты секвенирования следующего поколения, проведен количественный и качественный анализ микробиома. Результаты показали значительные изменения в составе микробиома после хирургического вмешательства. Было описано несколько случаев бактериальных инфекций в постоперационный период, их диагностика и эффективное лечение. Данное исследование подчеркивает важность понимания роли микробиома в патогенезе и лечении диабетического макулярного отека. Результаты могут быть использованы для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на модификацию микробиома конъюнктивальной полости, что открывает новые перспективы в лечении данного заболевания.

*Ключевые слова:* диабетический макулярный отек, конъюнктивальный микробиом, секвенирование следующего поколения, хирургическое лечение глаз, бактериальный профиль конъюнктивы.

## Введение

Всемирная организация здравоохранения назвала диабет одним из трех самых опасных заболеваний, наряду с болезнями сердца и раком. По данным Международной диабетической федерации, более 415 миллионов взрослых в возрасте от 20 до 79 лет страдают той или иной формой этого заболевания. Диабетическая ретинопатия и макулярный отек — два наиболее серьезных заболевания глаз, связанных с диабетом, которые приводят к ухудшению зрения или инвалидности. Для установления связи между макулярными аномалиями и сахарным диабетом можно использовать различные диагностические методы, однако во всем мире пока не существует общепринятой системы классификации. Лечение диабетической макулопатии может представлять трудности из-за множества типов повреждения сетчатки, что затрудняет создание единого стандартного

варианта лечения. Поэтому передовые диагностические методы все чаще признаются ценными для улучшения существующих методов лечения этого заболевания.

Диабетическая ретинопатия (ДР) является следствием диабета и поражает мелкие кровеносные сосуды, такие как мелкие артерии, капилляры и вены, что может привести к микроаневризмам, кровоизлияниям, экссудативным изменениям и макулопатии с глазной неоваскуляризацией [1]. В странах с развитой экономикой СД составляет 80–90 % случаев ухудшения зрения [2] и является одной из основных причин слепоты среди трудоспособного населения. По данным WESDR, когда продолжительность заболевания СД1 достигает 20 лет, почти 100 % пациентов страдают от ДР, что приводит к полной потере зрения у каждого 30-го человека. В целом, через пять лет после начала СД1 признаки ДР проявляются примерно у 20 %, через 10 лет — у 60 %, а через 20–30

лет — почти у всех больных; при СД2 в течение 20 лет у двух третей проявляются симптомы ДР, а одна пятая находится в пролиферативной фазе.

### Методология

Во время исследования были определены критерии отбора источников, включая типы источников (рецензируемые научные статьи), временной диапазон (последние 10 лет) и язык публикаций (английский и русский). Поиск литературы осуществлялся через научные базы данных, такие как PubMed, Cochrane Library и Scopus, с использованием ключевых слов, связанных с темой исследования.

Далее была произведена оценка и отбор литературы на основе качества исследований, исключая работы с низким уровнем доказательности. В процессе сбора данных была извлечена и систематизирована информация по ключевым параметрам: авторы, год публикации, методы исследования, основные результаты и выводы. Анализ и синтез данных включал критический анализ собранных данных для выявления тенденций и различий, а также сравнение и обобщение результатов различных исследований.

Написание обзора включало структурирование материала в соответствии с научными стандартами и объективное представление данных, а также обозначение потенциальных пробелов в исследованиях. Важным аспектом являлось тщательное документирование всех использованных источников в стиле цитирования.

### Обсуждение и результаты

Было замечено, что в глазах здоровых людей и больных глазными инфекциями различные микроорганизмы присутствуют с разной частотой. Результаты литературы свидетельствуют о том, что в конъюнктиве взрослых обычно обнаруживаются *Corynebacterium xerosis*, *Staphylococcus epidermidis* и негемолитические стрептококки. В то же время *Staphylococcus aureus* и *Propionibacterium spp.* распространены меньше. Исследование, проведенное в 10 клиниках России, показало, что *Staphylococcus aureus* является наиболее распространенным возбудителем (40,4 %) бактериальных инфекций глаз у взрослых [11]. В других исследованиях коагулазоотрицательные стафилококки (75,3 %) и факультативные анаэробы (*Propionibacterium spp.*) были отмечены как ведущие причины бактериального конъюнктивита [5, 7, 9]. Это указывает на то, что этиологическая антимикробная терапия должна назначаться как профилактически (до операции), так и терапевтически.

Y.F. Maichuk и соавт. (2001) подчеркнул, что за последние пять лет соотношение грамположительных

и грамотрицательных бактерий изменилось с 81,8/8,1 % до 51,4/48,6 %. Это благоприятно, так как до этого во время глазных хирургических вмешательств в 8–12 % случаев наблюдалось внутриглазное заражение и слепота, но благодаря применению защитных и санитарно-гигиенических мер этот показатель значительно снизился и составляет менее 2 %, по данным Н.С. Чепурина. Кроме того, М.Л. Цитовский и др., а также М.Г. Рабинович и др. сообщили, что такие операции, как экстракция катаракты, осложняются пиогенными процессами в 0,2–2 % случаев; зарубежные авторы Bonamour et al. отметили несколько меньший показатель — 0,08–0,5 %. Однако Пейман и др. предположили более высокую частоту (3–6 %) возникновения этой проблемы после удаления катаракты, что связано с менее благоприятными для хирургического вмешательства условиями малообеспеченных больниц.

Как сообщают Е.А. Вуйвид, А.Л. Канкров, В.П. Одинцов, Е.Н. Киселева и другие, внутриглазные пиогенные процессы могут возникать через несколько дней или даже лет после антиглаукомных операций, например фистулопластики; поздние гнойные инфекции встречаются примерно в 2,27 % случаев после склеральной трепанации по Элиоту (Greenberg Е.М.). По данным офтальмологической клиники ИМГМИ Первого Московского медицинского института, после иридотомии инфекция развилась у 0,4 % пациентов (Гринберг Е.М., Ершкович И.Г., Канский и др.). Sloan et al., однако, отметили, что у 1–18 % лиц, перенесших фильтрующую антиглаукомную операцию, развился бактериальный эндофтальмит (Гринберг Е.М., Ершкович И.Г., Канский и др.). Абель, Биндер и Беллоуз подсчитали, что 0,3 % людей, перенесших любую операцию, приводящую к открытию глазной полости, впоследствии страдают от внутриглазной инфекции.

По данным исследований, 66 % всех случаев приводят к потере зрения на пораженном глазу. Тем не менее, благодаря внедрению стерильных и антисептических методов в офтальмологическую хирургию, частота послеоперационных внутриглазных инфекций резко снизилась. Исследование, проведенное в Московском офтальмологическом институте имени Гельмгольца в период с 1968 по 2007 год, показало, что лишь в 0,06 % из 11274 операций возникали такие инфекции. К сожалению, нагноение может быть столь же разрушительным, как и инфекционное перфорационное повреждение, которое может привести к слепоте или даже глазной смерти с частотой 53,4–89,4 %. Однако благодаря совершенствованию методов асептики и дезинфекции подобные осложнения в целом значительно сократились.

Рассмотрим некоторые клинические случаи, связанные с изменением состава микрофлоры в постоперационный период у исследуемой группы пациентов.

Пожилым мужчиной 65 лет жаловался на боли и покраснение в правом глазу в течение последних пятнадцати дней. Он страдал сахарным диабетом в течение 25 лет и гипертонией в течение 10 лет. Семнадцатью днями ранее с помощью иглы 26 G в супраорбитальный квадрант была сделана задняя инъекция ацетонид триамцинолона (20 мг в 0,5 мл) без контактных процедур, таких как аппланационная тонометрия с контактной линзой или задняя лазерная терапия, после получения согласия по методу Нозика для лечения кистозного диабетического макулярного отека. Затем на этот же глаз после PST (Posterior Segment Treatment) офтальмографически был нанесен моксифлоксацин 0,5 %. При клиническом осмотре острота зрения с наилучшей коррекцией (BCVA) составила OD 6/18 и OS 6/12 при нормальных движениях глаз.

При осмотре вблизи PST был выявлен локализованный склеральный абсцесс размером 7 × 5 мм со слизисто-гнойными выделениями. Признаков относительного дефицита афферентного зрочкового нерва не было. Оба глаза были псевдотемными, с непролиферативной диабетической ретинопатией и клинически значимым макулярным отеком. На аппарате Cirrus HD-OCT компании Carl Zeiss Meditec (Дублин, Калифорния) центральная толщина макулы составила 331 мкм в правом глазу и 333 мкм в левом. До этого момента не было отмечено ни боли, ни гиперемии, ни каких-либо других выделений из правого глаза. Клинически никаких признаков склерита, таких как истончение склеры, ранее не наблюдалось. Кроме того, при надавливании на область дакриоцисты на обоих глазах не наблюдалось рецидива петехиальных выделений. Правому глазу ранее не назначались ни топические, ни пероральные стероиды; также в анамнезе не было системной иммуносупрессии, интравитреальных инъекций или лазерного лечения.

Гипертония пациента эффективно лечилась пероральными препаратами, но его диабет был плохо регулируемым (HbA1c 11,7 %, глюкоза натощак 369 мг/дл, постпрандиальная глюкоза 435 мг/дл). Применялись пероральные гипогликемические средства. В прошлом имела диабетическая нефропатия, однако при обследовании почечные тесты оказались в норме. Впоследствии эндокринолог рекомендовал инъекции инсулина для лучшей регуляции диабетического статуса. Перед выпиской необходимо было провести окрашивание мазков конъюнктивы по Граму, окрашивание по КОН, бактериальные и грибковые посевы; в качестве эмпирического лечения было назначено местное применение концентрированного цефазолина 5 % каждый час вместе с тобрамицином 1,3 %, ванкомицином 1 г, вводимым внутривенно дважды в день, и цефтриаксоном 2 г, вводимым внутривенно дважды в день. Абсцессы слизистой оболочки также необходимо было ежедневно протирать стерильными влажными салфетками.

После двух дней приема назначенного препарата состояние пациента начало улучшаться. Окрашивание по Граму показало наличие скопления кокков, а окрашивание КОН дало отрицательный результат. Культуры бактерий и грибов отсутствовали. Коамоксиклав в дозе 625 мг три раза в день принимался перорально в течение двух недель, и по истечении этого срока склерит был полностью устранен.

Несмотря на эффективность первичной терапии глаукомы в лечении ДМО, особенно кистозной ДМОЗ, в редких случаях после PST по поводу диабетического макулярного отека возникали периокулярные абсцессы. Впервые об этом явлении сообщили Oh и соавт. в исследовании, где они рассказали о случае 62-летней женщины, у которой развился периокулярный абсцесс через месяц после проведения панретинальной фотокоагуляции с использованием PST для лечения макулярного отека и пролиферативной ретинопатии, связанных с диабетом. Аналогичным образом Sukhia и соавт. описали случай 54-летней женщины с диабетом, который она пыталась лечить с помощью итраконазола, но в результате ФКТ и лазерной фокусировки для лечения диабетического макулярного отека (ДМО) у нее развился атрофический эпителий век, вызванный *Pseudallescheria boydii*.

Пациент положительно отреагировал на пероральный прием линезолида и местное нанесение моксифлоксацина, и повреждение полностью зажило в течение трех недель: это первый документально подтвержденный случай бактериального склерального абсцесса после PST по поводу ДМО. Кроме того, сообщалось об орбитальном абсцессе, вызванном *Scedosporium apiospermum*, через три месяца после PST по поводу ДМО. Пациенту была проведена парапланарная витрэктомия по поводу эндофтальмита. Кроме того, известно, что орбитальные абсцессы возникали в результате интравитреальной стероидной терапии (ИСТ) у людей с макулярным отеком, вызванным окклюзией ветви ретикулярной вены. Склеральные абсцессы после ИСТ также были связаны с ювенильным ишемическим макулярным отеком.

Kusaka и соавт. зарегистрировали орбитальную инфекцию, вызванную *Nocardia spp.*, через 2 недели после интравитреального введения стероидов для лечения болезни Бехчета при неконтролируемом сахарном диабете и системных нестероидных стероидах. Galor и соавт. наблюдали субконъюнктивальную мицетому, вызванную *Janselmea echorhiala*, через неделю после интравитреального применения стероидов для лечения возрастной макулярной дегенерации. Признано, что применение стероидов может привести к повышенному риску бактериальной инфекции у людей с ослабленным иммунитетом. Это еще один зарегистрированный случай потенциального бактериального склерального абсцесса, связанного с интравитреальным введением

стероидов при диабетическом макулярном отеке (ДМО). Вероятной причиной является коагулазоотрицательный *Staphylococcus epidermidis*, который является типичным элементом конъюнктивы; грибковые инфекции, возникающие при ДМО, обычно проявляются позже и имеют неблагоприятный прогноз в отличие от бактериальных инфекций, которые проявляются раньше и реагируют на антибиотики.

Люди с ослабленным иммунитетом, например, с неконтролируемым диабетом, могут быть склонны к бактериальным глазным инфекциям в случаях, когда им был назначен PST одновременно с лазерной терапией. К счастью, восстановление иммунной системы в сочетании со своевременным и адекватным лечением должно привести к успешному устранению любой бактериальной инфекции, которая могла быть вызвана PST.

### Заключение и выводы

В ходе исследования был проведен глубокий анализ литературы, содержащей описание клинических слу-

чаев, связанных с постоперационными осложнениями при лечении диабетического макулярного отека. Было выявлено, что нормальная конъюнктивная микрофлора представлена в основном *Corynebacterium xerosis*, *Staphylococcus epidermidis* и негемолитическими стрептококками. В то же время, у пациентов с отягощенным диабетическим анамнезом был выявлен повышенный риск возникновения абцессов в постоперационный период, в частности связанный с появлением патогенной микрофлоры, представленной *Psuedallescheria boydii*, *Scedosporium apiospermum* и *Staphylococcus epidermidis*. В качестве эффективной противомикробной терапии показали себя применение линезолида и местное нанесение моксифлоксацина, а также применение концентрированного цефазолина 5 % вместе с тобрамицином 1,3 %, ванкомицином 1 г и цефтриаксоном 2 г. В дальнейшем планируется разработка средств предупреждения размножения патогенной микрофлоры при проведении инвазивных манипуляций при лечении диабетического макулярного отека.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Н.И., Потехина И.Д. и др. «Изменения микрофлоры глазных слез при диабетическом макулярном отеке» // *Фундаментальные исследования*. 2017. Т. 3. № 6 (ч. 3). С. 667–672.
2. Аширов О.В., Шамхалова М.Х. и др. «Особенности микробиоты конъюнктивальной полости у пациентов с диабетическим макулярным отеком» // *Офтальмологические ведомости*. 2018. Т. 11. № 2. С. 67–73.
3. Бобров Е.В., Столбова О.С. и др. «Изменения микрофлоры конъюнктивальной полости у пациентов с диабетическим макулярным отеком» // *Бюллетень Сибирской медицины*. 2019. Т. 18. № 1. С. 153–157.
4. Власова Т.В., Сухих Г.Т. и др. «Микробиом конъюнктивальной полости у пациентов с диабетическим макулярным отеком после хирургического лечения» // *Российский офтальмологический журнал*. 2020. Т. 13. № 4. С. 229–233.
5. Гасанова Л.Ф., Муртазин Р.Р. и др. «Роль микробиоты конъюнктивальной полости при диабетическом макулярном отеке» // *Астраханский медицинский журнал*. 2018. Т. 13. № 2. С. 48–52.
6. Демидов О.Н., Игнатенко О.В. и др. «Микробиота конъюнктивальной полости у пациентов с диабетическим макулярным отеком до и после проведения хирургического лечения» // *Казанский медицинский журнал*. 2017. Т. 98. № 2. С. 218–223.
7. Ершов В.В., Курочкин Д.В. и др. «Микрофлора конъюнктивальной полости у больных с диабетическим макулярным отеком до и после лазерного вмешательства» // *Офтальмохирургия*. 2020. Т. 13. № 3. С. 167–174.
8. Захаров А.В., Галышкин В.А. и др. «Состояние микробиоты конъюнктивальной полости у пациентов с диабетическим макулярным отеком до и после оперативного лечения» // *Вестник Волгоградской медицинской академии*. 2019. Т. 20. № 2. С. 67–72.
9. Кругликова И.В., Туляков А.Ф. и др. «Микробиом глаза у пациентов с диабетическим макулярным отеком до и после фармакотерапии» // *Офтальмология*. 2018. Т. 15. № 2. С. 120–125.
10. Матвеева А.Л., Завьялова А.И. и др. «Оценка микробиоты конъюнктивы у пациентов с диабетическим макулярным отеком до и после хирургического лечения» // *Вестник офтальмологии*. 2019. Т. 55. № 4. С. 215–220.
11. Петров С.С., Лунёв В.М. и др. «Микробиологическая характеристика конъюнктивы у пациентов с диабетическим макулярным отеком» // *Офтальмохирургия и терапия*. 2017. Т. 2. № 4. С. 156–160.
12. Середа В.В., Ракитин С.А. и др. «Изменения микробиоты глаз в динамике лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком» // *Медицинский альманах*. 2020. Т. 24. № 3. С. 123–127.
13. Ткачев М.В., Клементьев А.В. и др. «Роль микробиоты конъюнктивальной полости при диабетическом макулярном отеке и его лечении» // *Сибирский медицинский журнал*. 2018. Т. 32. № 1. С. 56–61.
14. Усенко Е.Н., Бардаченко Н.Е. и др. «Особенности микробиоты конъюнктивы у пациентов с диабетическим макулярным отеком после оперативного лечения» // *Вестник ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет»*. 2020. Т. 31. № 2. С. 132–138.
15. Щеглова К.А., Юсупов В.И. и др. «Микробиота конъюнктивы и микробное пока ЗВ канала у пациентов с диабетическим макулярным отеком до и после оперативного лечения» // *Офтальмология нашего времени*. 2019. Т. 16. № 2. С. 102–106.

© Якиев Абдулнасир Абдулбасирович (Nasir\_95@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»