doi: 10.17116/oftalma2015131587-97

Гнойные язвы роговицы: этиология, патогенез, классификация

ЕВГ.А. КАСПАРОВА

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», ул. Россолимо, 11, А, Б, Москва, Российская Федерация, 119021

Гнойные язвы в развитой стадии и абсцессы роговицы — угрожающее зрению заболевание, отличающееся клинической тяжестью и скоротечностью, часто приводящее глаз к гибели вследствие развития эндофтальмита. В данном обзоре проанализированы основные причины возникновения гнойных язв роговицы, подробно описан патогенез заболевания, представлены классификации гнойных язв роговицы.

Ключевые слова: *гнойная язва роговицы, гнойный кератит, бактериальный кератит, язва роговицы, грибковый кератит, акантамебный кератит, микст инфекции роговицы.*

Purulent corneal ulcers: etiology, pathogenesis, classification

EVG.A. KASPAROVA

Research Institute of Eye Diseases, 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021

Advanced purulent corneal ulcer, as well as abscess, is a serious vision-threatening condition notable for its fulminant course and possible loss of the eye due to endophthalmitis. Its leading causes, pathogenesis, and classifications are described and analyzed in this paper.

Keywords: *purulent corneal ulcer, purulent keratitis, bacterial keratitis, fungal keratitis, acanthamoeba keratitis, mixed corneal infection.*

Проблема лечения гнойных язв в развитой стадии и абсцессов роговой оболочки до настоящего времени имеет весьма важное и все более возрастающее значение в офтальмологии как в России, так и за рубежом [1—6].

Инфекционные язвы роговицы развиваются в результате интенсивного размножения микроорганизмов и сопутствующего воспаления и разрушения тканей роговицы. Среди них превалируют герпесвирусные, бактериальные, грибковые поражения и их миксты. В 70% случаев поражения роговицы протекают с изъязвлением передней ее поверхности. Данное состояние представляет серьезную угрозу для зрения и требует оказания неотложной помощи больному.

Гнойные язвы роговицы (ГЯР) в структуре заболеваний роговицы занимают второе место по распространенности после герпесвирусных поражений и первое по клинической тяжести и скоротечности и способны привести к неизлечимой слепоте. В связи с быстрой прогрессией инфекционного процесса в глазу больные с ГЯР нуждаются в срочной помощи [1, 7].

По данным A. Robles-Contreras и соавт. [8], частота заболеваемости бактериальным кератитом колеблется от 11 на 100 000 человек в США до 799 на 100 000 человек в развивающейся стране Непал. По данным В.А. Шаимовой [9], на долю бактериальной язвы роговицы приходится 47,3% всей воспалительной патологии роговой оболочки.

Авторы из развивающихся стран, таких как Индия, Китай, Непал, Нигерия, Гон-Конг, Колумбия называют инфекционные язвы роговицы главной причиной корнеальной слепоты и основным показанием к пересадке роговицы [3—5, 10—12].

© Евг. А. Каспарова, 2015

Этиология гнойной язвы роговицы

Инфекционный кератит обычно развивается у людей, испытывающих действие факторов риска, способных ослабить систему поверхностной защиты глаза. В эту систему входят веки, слезная пленка, эпителий роговицы и нормальная микрофлора.

Основными причинами возникновения гнойной инфекции роговицы являются: 1) повреждения роговицы — микротравмы, травмы, ранения, ожоги, последствия взрывов и т.д.; 2) стероидоосложненные формы герпесвирусного кератита; 3) операции на роговице с пребыванием швов и без них — кератопластика, экстракция катаракты с роговичным разрезом, кератотомия, факоэмульсификация, ряд эксимер-лазерных операций, таких как фототерапевтическая и фоторефракционная кератэктомия, эпикератопластика и др.; 4) заболевания роговицы, сопровождающиеся ее эрозией, — кератиты, поверхностные дистрофии, лагофтальм, сухой синдром и др.; 5) ношение мягких контактных, в том числе, ортокератологических линз (ОКЛ); 6) «локальный сепсис» — блефариты, дакриоциститы, одонтогенные гранулемы, гаймориты, синуситы; 7) общие заболевания — иммунодефицит, заболевания печени, наркомания, алкоголизм и др. [13]. Далее мы рассмотрим каждый из этиологических факторов более подробно.

Повреждения роговицы

Вероятность развития ГЯР после травмы в сельской местности выше чем в городской. В.Ф. Войно-Ясенецкий

Для корреспонденции:
Каспарова Евгения Аркадьевна — канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела патологии роговицы
e-mail: kasparova_jane@mail.ru

в своей книге «Очерки гнойной хирургии» [14] описывает характерную микротравму — повреждение колосьями во время жатвы — как наиболее частый фактор развития ГЯР у сельского населения. Травма растительным материалом, а также травма частицами грязи или пыли считаются специфическими факторами риска развития грибковой инфекции роговицы [15].

R. Somabhai Katara и соавт. [11] в своей статье о роговичных язвах среди населения Западной Индии выделяет травму ветками и стеблями растений как наиболее частый механизм возникновения ГЯР — в 62% случаев, далее следует механическая тупая травма — в 11% случаев. Большинство авторов из развивающихся стран сходятся во мнении, что при таком механизме повреждения роговицы преобладает грибковая флора [3, 16, 17].

Р.А. Гундорова [18] определила, что ранения глаза в 20—22% случаев сопровождались инфекционным процессом, вызываемым чаще всего пневмококком, стрептококком, стафилококком и реже — синегнойной палочкой.

Стероидоосложненные формы герпетического кератита

А.А. Каспаров [19] в монографии «Офтальмогерпес» описывает характерный сценарий возникновения ГЯР на фоне герпетического кератита. По мнению автора, предпосылками для возникновения ГЯР являются длительно существующие (1—2 мес) герпесвирусные изъязвления роговицы, местная кортикостероидная терапия (инстилляции, периокулярные инъекции) и сниженный иммунитет. Автор приводит меткое выражение французских офтальмологов: «Вирусы выносят приговор, а бактерии приводят его в исполнение». Заболевания с таким генезом отличаются клинической тяжестью и скоротечностью, образованием абсцессов, перфорации или полного расплавления роговицы с возникновением гнойного эндофтальмита. Последний, наряду со вторичной глаукомой и острым ретинальным некрозом сетчатки, является наиболее частой причиной гибели глаза.

С этим мнением согласен J. Krachmer [20]. Так, он относит местную иммуносупрессию после длительного использования кортикостероидов и потерю чувствительности роговицы после перенесенного герпетического кератита к состояниям роговицы, повышающим вероятность ее инфицирования.

D. Lyon [21] особенно подчеркивает, что характерное снижение чувствительности роговицы после перенесенного герпетического кератита, вызванного вирусом *herpes simplex* или *varicella zoster*, делает этих больных значительно более восприимчивыми к вторичной инфекции.

Некоторые авторы высказывают мнение, что, помимо непосредственного разрушения эпителия под действием вируса, часто наблюдается его токсическое поражение стероидами и противовирусными средствами, которое также может привести к эпителиопатии и последующему развитию бактериального кератита [22, 23].

Герпетический кератит является одним из ярких примеров предсуществующей патологии роговицы, которая впоследствии может привести к ее вторичному инфицированию.

Операции на роговице

Операции без швов. Зафиксированы случаи развития бактериального кератита после радиальной или поперечной кератотомии, а также LASIK [24—27]. По оценкам исследователей, после рефракционной кератотомии инфицирование может происходить у 0,01—0,05% пациентов, причем как в раннем послеоперационном периоде, так и спустя несколько лет. В последнем случае процесс начинается поверхностно в области послеоперационного рубца, преимущественно в нижних отделах роговицы; примерно у половины таких пациентов развитие кератита связано с ношением контактных линз (КЛ) [25, 28, 29]. При этом наиболее распространенным, но не единственно возможным возбудителем является бактерия *Staphylococcus aureus* [29, 30].

Шероховатость эпителия, нестабильность слезной пленки, зияние послеоперационной раны и снижение чувствительности роговицы — все эти факторы повышают вероятность развития инфекции. Было установлено, что частота бактериального кератита после других кераторефракционных вмешательств, таких как послабляющие разрезы после предшествующей кератопластики, эпикератопластика, интраламеллярное введение гидрогеля и эксимерлазерная фототерапевтическая или фоторефракционная кератэктомия, ниже, чем после LASIK [31, 32].

Помимо обычного для рефракционной хирургии набора возбудителей, у пациентов, перенесших LASIK, чаще, чем в других группах, обнаруживают микобактерии [25, 26, 33].

Как и в случае кератотомии, бактериальный кератит после LASIK нередко связан с инфицированием хирургических инструментов [34].

Описаны единичные случаи развития гнойных склерокератитов в зоне туннельного разреза после факоэмульсификации (ФЭ). L. Ormerod и соавт. [35] представили ретроспективное описание 2 пожилых больных, у которых постоперационный бактериальный эндофтальмит, приведший к слепоте, сочетался с быстропрогрессирующим бактериальным склерокератитом и некрозом склерального клапана. У 1 из 2 больных отмечено безболевое течение болезни. ФЭ у обоих пациентов была произведена через длинный склеророговичный туннельный разрез, хорошо отграниченный его внутренней губой от передней камеры по типу «тугой печати». В литературе недостаточно освещены вопросы хирургического лечения гнойных склерокератитов, развившихся в зоне туннельных разрезов после ФЭ.

Операции со швами. А.А. Каспаров и соавт. [36] проанализировали истории болезни 58 пациентов с ГЯР в области швов. В своей работе авторы описывают персистирующую микротравму провисшими швами как одну из причин развития гнойного воспаления роговицы и склеры. Пациенты обращались в послеоперационном периоде после экстракции катаракты, сквозной кератопластики и обработки проникающей раны роговицы. В этой работе представлена следующая последовательность факторов патогенеза: провисшие вследствие постоянного движения век швы («симптом мочалки») нарушают целостность эпителиального покрова; в зоне деэпителизации происходит инвазия бактерий и их размножение с выделением энзимов и токсинов, что в свою очередь приводит к быстрому разрушению молодой соединительной ткани в области рубца и перфорации роговицы.

У пациентов, перенесших пересадку роговицы, бактериальный кератит может развиться в любой момент [37]. В раннем послеоперационном периоде источником заражения скорее всего являются донорская роговица или хи-

рургические инструменты. Однако в большинстве случаев кератит развивается в позднем послеоперационном периоде, уже после выписки из стационара [38].

По данным ретроспективных исследований, частота развития бактериального кератита после кератопластики составляет приблизительно 2—5%. Ведущим фактором риска было признано назначение таким пациентам мягких контактных линз (МКЛ) пролонгированного ношения [39].

Мы наблюдали несколько случаев развития гнойных язв роговичных трансплантатов в сроки от 2 до 5 мес после операции сквозной пересадки роговицы. Во всех случаях инфекционный процесс развился в течение нескольких дней — 2 нед после установки лечебной МКЛ пальцами, выполненной медработниками отделений контактной коррекции других медучреждений. В 3 случаях из 4 высевался эпидермальный стафилококк. В этой связи мы акцентируем внимание на том, что установку лечебных МКЛ на глазах с роговичными трансплантатами до снятия роговичного шва следует проводить только стерильным шовным пинцетом с последующей инстилляцией в конъюнктивальную полость раствора антисептика либо антибиотика.

К другим факторам риска относят хронические изменения эпителия, частое применение местных кортикостероидов или других препаратов, сопутствующий синдром сухого глаза, а также различные проблемы, связанные со швами [40, 41]. Ослабленные, порванные или прорезавшиеся швы являются местом скопления микроорганизмов и могут служить воротами инфекции. Кроме того, бактерии могут оказаться втянутыми в толщу роговицы в момент удаления швов.

При инфекционном кератите наблюдается тенденция к распространению сопутствующего хронического воспаления на периферическую зону трансплантата или интралимбально в случае послойной кератопластики, как, например, при инфекционной кристаллической кератопатии.

Заболевания роговицы, сопровождающиеся эрозией

Такие патологии, как рубцовый пемфигоид, синдром Stevens-Johnsons, атопический кератоконъюнктивит, химический и радиационный ожог глаз, а также недостаток витамина А могут привести к плоскоклеточной метаплазии эпителия поверхностных структур глаза, что в свою очередь вызывает потерю стабильности слезной пленки. Разрушение гликокаликса эпителиоцитов ослабляет поверхностную систему защиты и способствует адгезии бактерий с последующим развитием кератита. Бактериальный кератит (обычно стафилококковой или стрептококковой этиологии) может осложнить течение эрозии роговицы, развившейся на фоне дистрофии базальной мембраны эпителия, решетчатой дистрофии роговицы, а также весеннего или атопического кератоконъюнктивита [42].

J. Krachmer [20] в своей монографии, посвященной болезням роговицы, отмечает такие этиологические факторы в развитии ГЯР, как нарушения функций придаточного аппарата глаза — несмыкание век и нарушение моргания — у пациентов с травмами век или неврологическими поражениями различного генеза.

Особую роль J. Krachmer уделяет слезе. Помимо упомянутой многими исследователями нехватки слезы того или иного происхождения, автор обращает внимание на нарушение состава слезы, снижение концентрации в ней защитных факторов, таких как иммуноглобулины, различные ферменты (лизоцим, церулоплазмин и др.).

Хроническая колонизация и инфицирование краев век или слезоотводящей системы предрасполагают к развитию бактериального кератита даже при незначительной травме роговицы. Хроническая эпифора вследствие обструкции носослезного протока может привести к снижению концентрации некоторых антибактериальных веществ в слезной пленке [43, 44]. Однако чаще предрасположенность роговицы к бактериальной инвазии можно объяснить наличием синдрома сухого глаза с дефицитом продукции водного слоя слезной пленки и плохим смачиванием поверхности, возможно развившегося на фоне ревматического заболевания, ВИЧ-инфекции или рубцевания конъюнктивы [45].

Нарушение чувствительности роговицы при патологии первой ветви тройничного нерва, паралитический лагофтальм, нейропаралитический кератит, связанный с повреждением лицевого нерва во время удаления невриномы слухового нерва в области мостомозжечкового угла, ослабление рефлекса Белла, лагофтальм у больных, находящихся в коме, а также выраженный экзофтальм с неполным смыканием век при тиреотоксической эндокринопатии также являются факторами риска развития гнойных кератитов и язв роговицы [46—48].

Контактные линзы

Ношение контактных линз (КЛ) в развитых странах признано наиболее распространенным фактором риска развития бактериального кератита [49]. Случаи заболевания были зафиксированы при использовании КЛ всех типов. По данным исследований, в 1980-х гг. в США ежегодная заболеваемость язвенным кератитом среди пользователей КЛ составляла 0,02% для жестких линз (PMMA), 0,04% — для жестких газопроницаемых линз, 0,04% — для мягких линз дневного ношения и 0,2% — для мягких линз пролонгированного ношения. Бактериальный кератит может развиваться также на фоне ношения одноразовых МКЛ [49—51]. Исследования, проведенные методом случайной выборки, показали, что главным фактором риска развития кератита у пользователей КЛ является оставление линз на глазах на время сна [52]. Непрерывное ношение КЛ примерно в 10 раз повышает вероятность развития инфекционного кератита, причем риск тем выше, чем больше ночей линзы оставались на глазах. В среднем вероятность развития инфекционного кератита за весь период использования КЛ составляет 1,5% [53].

Точных статистических данных о частоте возникновения микробных кератитов на фоне применения ОКЛ нет, однако с 2001 г. наблюдается увеличение количества публикаций о случаях микробного кератита (МК) (в том числе, его тяжелого течения) у пациентов, использующих ОКЛ [53]. Большинство сообщений из Восточной Азии, возможно, из-за более широкого использования ОКЛ вследствие высокого распространения близорукости в этой части мира.

M. Bullimore и соавт. из США (2013) приводят данные об общей заболеваемости МК у пользователей ОКЛ: 7,7 на 10 000 пациентов в год; у детей — 13,9 на 10 000 пациентов в год.

C. Rapuano [54], анализируя публикации последних лет, посвященные МК в педиатрической практике в Азии, приводит данные о том, что 19—40% случаев инфекционных кератитов у детей были связаны с ношением ОКЛ. Основными инфекционными агентами, вызывающими МК у пользователей ОКЛ, являются *Acantamoeba*, *P. aueroginosa* и коагулазонегативный стафилококк.

I. Maltseva и соавт. [56] приводят данные о том, что продукция антимикробных пептидов клетками роговичного эпителия критически снижается при ношении КЛ.

Некоторые авторы отдельно рассматривают КЛ как фактор, способствующий нарушению целостности эпителия. Это происходит за счет микротравматизации эпителия и бактериальной инвазии [57].

К развитию инфекционного кератита, ассоциированного с ношением КЛ, особенно предрасположены три группы пациентов: а) с афакией, б) перенесших кератопластику и в) страдающих хронической кератопатией, которая требует использования бандажной линзы. Частота развития инфекционного кератита у пациентов с афакией заметно выше, чем у пользователей косметических КЛ. Было подсчитано, что инфекционный кератит поражает около 0,5% пациентов, использующих КЛ для коррекции афакии, причем 1—5% случаев приходится на долю МКЛ пролонгированного ношения. Ношение КЛ также повышает риск развития бактериального кератита у пациентов с отеком роговицы или перенесших кератопластику [58]. Сообщалось, что бактериальный кератит развивается у 1—5% пациентов, использующих МКЛ с терапевтической целью. Предсуществующая кератопатия дополнительно повышает риск развития инфекционного кератита редкой этиологии в этой группе пациентов. По некоторым данным, заболеваемость на 2% выше при использовании КЛ пролонгированного ношения после сквозной кератопластики [59].

В период, когда производство КЛ только начиналось, нередко происходила их контаминация бактериями рода *Pseudomonas* или грибами. Сейчас стерильность КЛ обеспечивается более высокими стандартами качества и новыми способами упаковки. Однако в последующем загрязнение линз часто происходит вследствие неправильного обращения. Многие пациенты с бактериальным кератитом, развившимся на фоне ношения КЛ, регулярно пренебрегали рекомендациями по уходу за ними [53]. В этом случае при исследовании посева и соскоба роговицы, контейнера или раствора для хранения линз может быть выявлен один и тот же возбудитель [60]. Исследование, проведенное T. Gray и соавт. [61], показало, что из 101 контейнера для хранения КЛ длительного ношения лишь 19 (19%) сохраняли стерильность. В остальном 81 (81%) контейнере был зарегистрирован рост патогенов: бактерий — в 78 (77%), грибов — в 24 (24%), простейших — в 20 (20%).

Наиболее часто в анализах пациентов с бактериальным кератитом, развившимся на фоне ношения КЛ, обнаруживают бактерии рода *Pseudomonas* [62]. Кроме того, бактерии *Pseudomonas aeruginosa* и другие часто обнаруживались в водопроводной и бутилированной воде, используемой во время приготовления солевых растворов для ухода за КЛ. Вне зависимости от материала КЛ бактерии способны прикрепляться к их поверхности и оставаться там даже при погружении в заполненный раствором контейнер [63]. Легче всего бактерии оседают на старых КЛ, поверхность которых стала шероховатой или покрылась белковыми и муциновыми отложениями [64]. Применение КЛ пролонгированного ношения связано с более высоким риском инфицирования вследствие скопления под линзой большого количества органических остатков и более интенсивной, чем обычно, бактериальной колонизации роговицы [65]. Сезонные колебания частоты развития бактериального кератита, ассоциированного с ношением КЛ, могут быть связаны с некоторыми видами активности, например плаванием в летнее время года [66]. Ношение КЛ не всегда отражается на состоянии микрофлоры конъюнктивальной полости, но некоторые средства дезинфекции линз могут влиять на ее состав.

Медицинские работники, пользующиеся КЛ, находятся в группе риска развития бактериального кератита, вызванного резистентными штаммами, хотя, конечно, это не значит, что микрофлора конъюнктивы у них обязательно должна быть нарушена [67].

Ношение КЛ может повлиять и на состояние здоровой роговицы. Надевание и снятие линз может сопровождаться образованием эрозий роговицы, истончением эпителия, образованием микрокист, снижением митотической активности и скорости эксфолиации клеток эпителия, ускорением анаэробного метаболизма и нарушением функции эндотелия. Развитию синдрома «тесной линзы» (tight-lens syndrome), а также синдрома перенашивания КЛ, могут способствовать несоответствие кривизны линзы и роговицы, плохое ее увлажнение, низкая проницаемость для кислорода и повторяющийся ночной гипоксический стресс. Гипоксия роговицы и сопровождающая ее дисфункция эндотелия могут привести к развитию острого отека эпителия, что в свою очередь повышает вероятность бактериальной инвазии. Кроме того, риск развития бактериального кератита на фоне ношения КЛ может повышаться при некоторых предсуществующих патологических состояниях, таких как синдром сухого глаза или снижение чувствительности роговицы [59, 68].

Грибковый кератит на фоне ношения МКЛ развивается гораздо реже, чем бактериальный. K. Wilhelmus и соавт. [69] зарегистрировали случаи грибкового кератита у 4 (4%) из 90 пациентов, использующих косметические КЛ и КЛ для коррекции афакии, и у 4 (27%) из 15 пациентов с лечебными бандажными КЛ.

Нитчатые (*Fusarium, Aspergillius*) грибковые кератиты чаще развиваются при применении косметических линз, тогда как кератиты, вызванные дрожжевыми грибами *Candida* spp., — у пациентов, использующих лечебные бандажные КЛ [20].

Пролонгированный режим ношения КЛ и нарушение правил ухода за ними повышает риск развития акантамебного кератита (АК) [70]. Сопутствующая бактериальная инфекция при АК обнаруживается довольно часто, по данным H. Kaufmann — у 58% больных [71]. Предполагается, что бактерии повышают патогенность акантамеб, так как служат последним источником питания до тех пор, пока некроз стромы приведет к освобождению других источников питательного материала [72].

«Локальный сепсис»

В.Ф. Войно-Ясенецкий в своей книге «Очерки гнойной хирургии» 1934 г. [14] перечислил этиологические факторы гнойной инфекции роговицы, актуальность которых сохраняется по сей день. В связи с особенностью контингента (в основном сельское население) и времени

(Россия 30-х годов) главным этиологическим фактором автор считал локальный сепсис, а именно — инфекции слезных путей (дакриоцистит, абсцесс слезного мешка); периостит верхней челюсти, обусловленный периодонтитом премоляров и первого моляра; абсцесс щеки; неспецифическое или специфическое (туберкулез, рак, сифилис) воспаление в пазухах черепа (гайморовы, фронтальные, ячейки решетчатой кости); фурункул, карбункул лица. В.Ф. Войно-Ясенецким были предложены оригинальные методы экстирпации слезного мешка, дренирующего «под язвой» разреза роговицы, энуклеации с последующей ревизией и удалением жировой клетчатки орбиты, различные способы коагуляции. А.А. Каспаров [13] считает наличие очагов хронической инфекции (кисты и гранулемы корней зубов, гайморит) одной из основных причин развития ГЯР вследствие эндогенного распространения инфекции. Авторы предлагают радикально подходить к санации очагов инфекции, угрожающих глазу, считая это необходимым условием спасения глаза и сохранения зрения.

Дистрофические заболевания роговицы

Буллезная кератопатия (БК) в развитой стадии характеризуется нарастающим отеком роговицы и формированием булл, самопроизвольное вскрытие которых приводит к образованию рецидивирующих эрозий роговицы. Учитывая частоту образования эрозий при БК, а также пожилой возраст пациентов, имеется довольно высокий риск присоединения вторичной инфекции. Так, по данным литературы, частота ГЯР у больных с БК составляет 4,7—13% [19, 73, 74].

Общие заболевания

Системные нарушения, такие как недостаточность питания, диабет, коллагенозы, хронический алкоголизм, могут влиять на состояние поверхностных структур глазного яблока и повышать риск развития кератита, вызванного нетипичным возбудителем, например бактериями рода *Moraxella* [75]. Частота развития инфекционного кератита среди пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) сопоставима с показателями в здоровой популяции. Однако тяжесть течения и резистентность к антибактериальным препаратам в этой группе, как правило, выше [76].

Курение крэк-кокаина также может сопровождаться инфицированием роговицы, вероятно, вследствие его клеточной и нейротоксичности [77].

Были зафиксированы случаи нозокомиального инфицирования на фоне лагофтальма с обнажением роговицы у пациентов, пострадавших от ожогов, а также находящихся под наркозом или в коме. Кроме того, инфицирование роговицы может произойти при неосторожном обращении младшего медицинского персонала реанимационного отделения с трубками и растворами системы искусственной вентиляции легких [78, 79].

Патогенез гнойной язвы роговицы

Факторы защиты глаза. Человеческий глаз имеет ряд защитных механизмов, предотвращающих колонизацию роговицы бактериями. В систему защиты поверхности глаза входят веки, слезная пленка, эпителий роговицы, конъюнктива, нормальная микрофлора.

Моргание позволяет механически удалить микробы с поверхности глаза и распределить слезную пленку для увлажнения эпителиального покрова конъюнктивы и роговицы.

Базальная слезопродукция составляет 1—2 мкл/мин, но при действии раздражителя объем слезы в конъюнктивальной полости может полностью обновляться каждые 15 с. Главными причинами повышения восприимчивости поверхностных структур глаза к инфекции являются нарушения состава слезы, ее объема или системы отведения. Слезная пленка увлажняет эпителиальный покров конъюнктивы и роговицы, а многие белки в ее составе оказывают антибактериальное действие: секретируемые иммуноглобулины, компоненты комплемента, лизоцим, лактоферрин, бета-лизины, орозомукоид, церулоплазмин [80]. Лизоцим, связываясь с пептидогликанами клеточной стенки чувствительных к нему бактерий и запуская их агрегацию, регулирует состав микрофлоры поверхности глаза. Лактоферрин и церулоплазмин связывают ионы железа, чем подавляют рост бактерий. Кроме того, лактоферрин оказывает прямой бактерицидный эффект благодаря взаимодействию с супероксид-продуцирующей системой муцинового слоя слезной пленки [81, 82].

Плотные соединения эпителиальных клеток роговицы препятствуют попаданию бактерий в строму. Также клетки эпителия роговицы обладают способностью к фагоцитозу и межклеточной транспортировке поглощенных частиц, что является дополнительным способом удаления возбудителя [20, 83].

Важным фактором антибактериальной защиты поверхности глаза являются рецепторы эпителия, распознающие консервативные последовательности, входящие в состав микроорганизмов (липополисахарид, флагеллин, двухцепочечные РНК и др.). Это так называемые «рецепторы распознавания образов» или «паттерн-распознающие рецепторы». Существует несколько групп таких рецепторов, среди которых наиболее изучена группа Toll-like рецепторов (TLR). Их активация приводит к секреции цитокинов, противомикробных пептидов, что в свою очередь ведет к целенаправленному движению иммунных клеток к очагу воспаления [84].

Так, дефицит TLR4 у мышей приводит к образованию восприимчивого к инфекции фенотипа и более тяжелому течению экспериментального кератита. Также на мышиной модели кератита, вызванного *S. aureus*, было показано, что «выключение» TLR9 приводит к накоплению бактерий в толще роговицы, но одновременно снижает ее лейкоцитарную инфильтрацию и разрушение [7].

Таким образом, очевидно, что TLR увеличивают силу воспалительного ответа на возбудитель.

A. Kumar и соавт. [85] отмечают, что профилактическое применение агониста TLR5 (флагеллина) у лабораторных мышей значимо снижает тяжесть вызванного впоследствии инфекционного процесса на роговице. Такой же результат — повышенная экспрессия антимикробных пептидов при активации TLR — получен *in vitro* на культуре роговичного эпителия. Данные результаты позволяют предположить возможность использования активации TLR как профилактической меры, предупреждающей тяжелое течение бактериального кератита.

Под эпителием конъюнктивы располагается лимфатическая ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (mucosal-associated lymphoid tissue, MALT), которая представляет собой скопление большого числа лимфати-

ческих клеток, обеспечивающих специфическую иммунную защиту поверхности глаза [20]. Размножению патогенных бактерий также препятствует нормальная микробиота конъюнктивы, состоящая из свободно плавающих и неподвижных, прикрепленных к поверхностным тканям глаза бактерий. Продукты метаболизма бактерий-симбионтов — бактериоцины — способны подавлять рост *Pneumococci* и грамотрицательных палочек [20].

Неадекватное местное применение антибиотиков может уничтожить нормальную микробиоту и предрасположить роговицу к развитию агрессивных оппортунистических инфекций, особенно при наличии какого-либо другого заболевания роговицы или травмы.

Факторы вирулентности микроорганизмов. Нарушение целостности эпителия роговицы (вследствие травмы, ранения, попадания инородного тела, ожога и пр.) является одним из главных факторов риска развития ГЯР. Проникать сквозь неповрежденный эпителий способны лишь некоторые патогены, а именно *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacteriu diphtheria*, *Haemophilis aegyptus* и *Listeria monocytogenes* [20].

Минимальная заражающая доза возбудителя, достаточная для развития у человека инфекционного кератита, неизвестна. Теоретически процесс может начаться при попадании на роговицу даже одной жизнеспособной бактерии. Было показано, что для провоцирования кератита на животной модели достаточно всего 50 бактерий *P. aeruginosa* и 100 бактерий *S. aureus*.

Весьма важным с клинической точки зрения является наличие у грамотрицательных бактерий, в частности синегнойной палочки, двух феноменов, играющих важную роль в формировании ее высокой вирулентности: «молекулярного шприца» (введение экзоэнзимов из внутренней среды бактериальной клетки в клетки-мишени макроорганизма) [86] и наличие межклеточной сигнальной системы, так называемого «чувства кворума» («quorum sensing») — механизма, который регулирует плотность клеток бактериальной популяции и отвечает за контроль продукции многих внеклеточных факторов патогенности, что обеспечивает бактериям преодоление защитных сил макроорганизма при инфекции. Под контролем данной системы находятся синтез всех экзотоксинов, а также образование биопленки, структура и физиологические свойства которой обеспечивают повышение устойчивости к антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам и влиянию со стороны иммунной системы и других факторов защиты макроорганизма [87]. Наличие у синегнойной палочки перечисленных факторов вирулентности приводит к тому, что вызываемые ею инфекции могут быть опасными и иногда молниеносными.

Подобными же механизмами адгезии, колонизации (в том числе образование биопленок, устойчивых к противогрибковым лекарственным средствам), инвазии и секреции протеаз обладают и различные виды грибов. Адгезивные свойства грибов возрастают при воздействии на ткани глаза антибиотиков и глюкокортикоидных гормонов. Помимо этого, некоторые адгезины грибов по своей структуре напоминают рецепторные белки собственных клеток организма, что увеличивает степень адгезии и снижает вероятность иммунного ответа. По-видимому, именно с этим фактом связано более медленное развитие грибкового кератита по сравнению с бактериальным.

Биопленка из органических полимеров, продуцируемая микробами, усиливает их агрегацию, обеспечивает сохранность во время адгезии и способствует интенсивному размножению на раннем этапе патологического процесса [88, 89].

Запуск механизма повреждения. Гнойный кератит развивается, если микроорганизмам удается «обойти» защитную систему хозяина. В процессе эволюции у бактерий и грибов сформировались механизмы ингибирования факторов естественной защиты макроорганизма — антилактоферриновая, антииммуноглобулиновая, антилизоцимная, антикомплементарная активность и др.

Попав на роговицу, болезнетворный микроорганизм должен осуществить стадии адгезии и инвазии для того чтобы вызвать воспаление и последующее разрушение ткани.

После травмы возбудитель оседает на поврежденной поверхности роговицы и остается там, несмотря на действие слезы и моргание. Вскоре после травмы жизнеспособные бактерии прикрепляются к поврежденным эпителиальным клеткам, базальной мембране эпителия или оголенной строме на краю раны [90].

Процесс начинается со взаимодействия адгезинов бактерий с гликопротеиновыми рецепторами на поверхности эпителия роговицы и колонизации элементов внеклеточного матрикса роговицы — фибронектина, коллагена и ламинина [91]. Бактерии рода *P. aeruginosa* и *Neisseria* используют пили (фимбрии), представляющие собой тонкие, 4—10 нм в диаметре, белковые филаменты на поверхности клетки, для прикрепления к эпителию роговицы, что определяет более высокую частоту инфицирования такими бактериями, как *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *P. aerugenosa* [92].

Как правило, при развитии гнойного кератита нарушаются нормальные свойства эпителия — он отслаивается и эрозируется. Поверхностные гнойные инфильтраты очень часто подвергаются распаду и изъязвлению — происходит некроз ткани с образованием язвы.

Следующая стадия — стадия инвазии бактерии. Бактериальная инвазия начинается в течение нескольких часов после инфицирования раны роговицы [93] или надевания контаминированной КЛ [94]. Поверхностные белки бактерий — инвазины — взаимодействуют с поверхностными белками эпителиоцитов — интегринами, что вызывает фагоцитоз микроорганизма эпителиальной клеткой.

Основным действующим фактором на этой стадии является высвобождение бактериальных протеаз (металлопротеиназ и др.), которые «расплавляют» межклеточный матрикс, позволяя микробам проникнуть в толщу роговицы [95].

При этом капсула бактерий выполняет защитную роль и в ряде случаев препятствует активации комплемента по альтернативному пути.

В совокупности эти механизмы позволяют таким бактериям, как *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus aegyptius* и *Listeria monocytogenes*, проникать сквозь интактный эпителий.

В отсутствие антибиотиков или других тормозящих факторов бактерии продолжают размножаться и проникать в более глубокие слои стромы роговицы, одновременно выделяя протеолитические ферменты, разрушающие матрикс и коллагеновые фибриллы. Кератоциты, как и эпителиоциты, обладают способностью к фагоцитозу, но обнаженная аваскулярная строма практически не может защитить роговицу [96].

Липополисахариды, расположенные под капсулой бактерий, являются основными медиаторами воспаления роговицы, и их проникновение в строму роговицы активизирует местную защитную реакцию в виде активизации защитных систем — кининобразующей, свертывающей и фибринолитической, иммуноглобулинов, комплемента, вазоактивных аминов, эйкозаноидов, нейропептидов и цитокинов. Все это приводит к развитию местного воспаления вследствие активации комплементзависимых хемотаксинов. Выработка цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкин-1, приводит к транссудации нейтрофилов из лимбальных сосудов [97]. Активация воспалительных клеток в области первичных ворот инфекции происходит в течение первых нескольких часов после инокуляции возбудителя. Факторы, удлиняющие время первичного воспалительного ответа, например возраст или ношение КЛ, а также применение кортикостероидов могут способствовать более интенсивному росту бактерий.

Несмотря на защитные системы микробов, их компоненты обеспечивают хемотаксис нейтрофилов к области бактериальной пролиферации. По мере роста числа нейтрофилов в очаге инфекции увеличивается высвобождение протеаз, цитокинов, лейкотриенов, компонентов комплемента, которые в свою очередь привлекают еще больше лейкоцитов. В результате для удаления бактерий и остатков разрушенных нейтрофилов в роговицу начинают мигрировать макрофаги. Выраженное воспаление стромы роговицы в итоге приводит к ее протеолизису и колликвационному некрозу.

Существует следующая патогенетическая **схема** развития язвы роговицы, предложенная A. Terry и M. Lemp [98].

Представленную **схему** можно назвать универсальной, так как при всем многообразии сценариев развития ГЯР различаться они будут только по «запускающему» этиологическому фактору.

Спектр возбудителей. Превалирование того или иного микроорганизма как возбудителя инфекционного процесса связано с географическим расположением страны (климат, в том числе влажность воздуха), механизмом занесения возбудителя в глаз и социальной ситуацией в стране (доступность офтальмологической помощи и лекарств).

По данным J. Krachmer и соавт. [20], в США наиболее распространенным возбудителем являются бактерии рода *Staphylococci* и *Pseudomonas*, в то время как во многих развивающихся странах основную роль в развитии ГЯР играет род *Streptococci*, особенно *S. Pneumoniae*.

По данным С.Э. Аветисова, А.А. Каспарова и соавт. [13], микробиологические исследования, проведенные у 104 пациентов с ГЯР, позволили выявить наличие грамотрицательной флоры (*P. Aeruginosa, Enterobacter*) в 37,1%, грамположительной флоры (*S. Aureus, S. Epidermis, Streptococcus* и др.) — в 28,6%, грибков *Candida albicans* — в 14,1%, смешанной вирусно-бактериальной инфекции — в 13,5% случаев, роста микрофлоры не обнаруживали в 15,7% наблюдений.

Ю.Ф. Майчук [99] считает наиболее частыми возбудителями бактериальных язв роговицы (более 80% всех случаев) *Staphylococcae epidermidis*, *Staphylococcae aureus*, *Streptococcae* spp., *S. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa,* реже встречаются *Echerichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus vulgaris*, *Moraxella*. По мнению того же автора, за последние годы наблюдается тенденция роста частоты кератитов, вызываемых грамотрицательной микрофлорой, в частности — синегнойной палочкой.

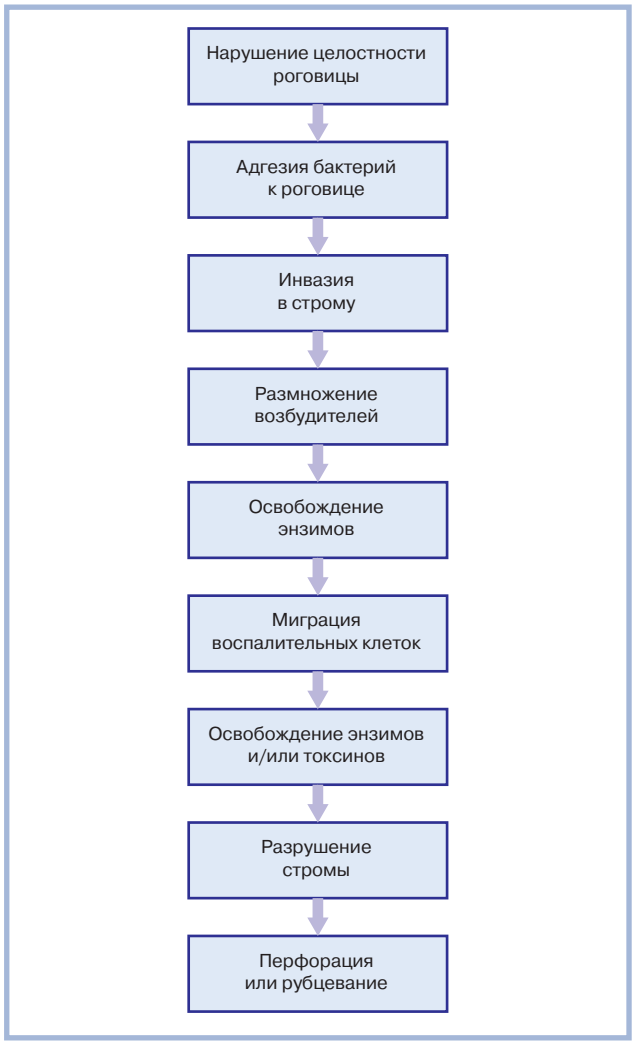


Схема развития язвы роговицы.

Эти данные совпадают с информацией из Ирландии, где в результате двухлетнего ретроспективного исследования микрофлоры у больных с ГЯР грамотрицательная флора была выявлена в 51,5% случаев, грамположительная — в 33,3% случаев, *Acantamoeba* — в 6,1% и грибки — в 3% [100]. L. Benhmidoune и соавт. [101] из Франции, обобщив данные трехлетнего исследования (2009—2012) инфекционного кератита у пользователей КЛ, сообщают о трех основных возбудителях — *P. auroginosa*, *S. Aureus* и *Acantamoeba*.

По данным обзора, выполненного в Великобритании, за 15 лет увеличилась пропорция грамотрицательных псевдомонад среди определяемых микроорганизмов [102].

Утверждению о превалировании грамотрицательной флоры при ГЯР противоречат данные Г.В. Ситник, которая сообщает, что в ее исследованиях грамположительная флора была обнаружена в 83,8% случаев, а грамотрицательная — только в 16,2%. Абсолютное большинство (73,6%) среди возбудителей составили коагулазонегативные стафилококки и *S. aureus* [103].

В то же время данные исследователей из развивающихся стран, таких как Индия, Непал, Китай и ряда африканских стран, свидетельствуют о превалировании грибковой флоры: по данным J. Wang и соавт., она была выявлена у 62,5% пациентов с ГЯР. Помимо этого, для этой части мира характерны более «экзотические» возбудители, такие как *Proteus* spp. и *Corynebacterium* spp. Однако хорошо известные *P. auroginosa*, *Acantamoeba*, *S. Aureus*, *Strep. Pneumoniae* также встречаются в значительном количестве [3, 5, 11, 12, 16, 17].

По данным R. Somabhai Katara и соавт. [11], в 26% случаев ГЯР возбудителем являются грибки. По данным ученых из Непала, R. Amatya и соавт. [16], в 40,65% случаев ГЯР высевается грибок, при этом наиболее часто — грибки рода *Aspergillus* spp. (33,33%) и *Fusarium* spp. (12,66%). По данным P. Tomas [15], в странах с тропическим климатом частота встречаемости кератомикозов составляет более чем 50% .

Положение усугубляется тем, что в ряде случаев пострадавший промывает травмированный глаз загрязненной водой, и тогда происходит инфицирование *Pseudomonas* и/или *Acantamoeba*. K. Oladigbolu и соавт. [3] добавляют, что ряд пациентов занимаются самолечением, закапывая стероидные капли, что также утяжеляет течение заболевания [17, 20].

В США частота грибковых кератитов варьирует в зависимости от климатического пояса и колеблется от 2% случаев в штате Нью-Йорк до 35% в штате Флорида. Вид грибов *Fusarium* является наиболее распространенной причиной грибковых инфекций роговицы в южной части США (45—76% всех грибковых кератитов), в то время как виды *Candida* и *Aspergillus* являются более распространенными в северных штатах [104].

В ряде случаев ГЯР развиваются вследствие присоединения вторичной инфекции (бактерии, грибы или их ассоциация) к уже протекающему герпетическому или акантамебному кератиту. Диагностика и лечение таких ГЯР, вызванных «микст-инфекцией», представляют наибольшие трудности в связи с наличием нескольких видов патогенов с разнонаправленным действием [22, 105, 106].

Изменения в микробиологии болезнетворной флоры связаны, помимо упомянутых выше географического расположения и климата, типа травмы (как правило, травма при работе в сельскохозяйственном секторе) и медико-социальных условий обсуждаемого государства, еще и с бесконтрольным и нерациональным лечением или самолечением антибиотиками и/или стероидами.

Это в свою очередь приводит к каскаду последствий, начинающемуся с появления антибиотикорезистентных форм бактерий, и к постепенному замещению кокковой флоры штаммами других микроорганизмов, в основном синегнойной палочкой и грибками и также к увеличению числа случаев паразитарного поражения роговицы [7, 13, 22, 99, 108, 109]. А тот факт, что практические врачи мало знакомы с клиническими проявлениями, диагностикой и лечением этих поражений, еще более усугубляет ситуацию [107].

Классификации ГЯР

Степень язвенного поражения, тип и характер течения ГЯР нашли отражение в многочисленных классификациях.

Впервые классификация по клиническому течению гнойного поражения роговицы была предложена Кунтом в 1887 г. Он выделял: 1) *Ulcus cornea serpens simplex* — гнойную язву роговицы величиной до 4 мм в диаметре, занимающую поверхностные слои ее и не распространяющуюся вглубь; 2) *Ulcus cornea serpens complication* — гнойную язву роговицы, занимающую большую часть ее и распространяющуюся до периферии.

З.М. Скрипченко и соавт. [110] выделяют 3 стадии течения ГЯР: I стадия — язва роговицы неглубокая, до 3—5 мм в диаметре; II стадия — язва роговицы до десцеметоцеле, гипопион, иридоциклит; III стадия — полное гнойное расплавление роговицы, явления эндофтальмита.

В.Л. Осташевский, Т.У. Горгиладзе [111] предложили 4 степени тяжести гнойного процесса в роговице: I — легкая, II — средняя, III — тяжелая, IV — особо тяжелая, при которой имеются полное или почти полное поражение роговицы язвенным процессом с абсцедированием, резкое истончение роговицы, перфорация ее или полная стафилома, обширный гипопион, вторичная глаукома.

А.А. Каспаров и соавт. [1] разделяли гнойные поражения роговицы на 5 степеней тяжести: I — ограниченное поражение роговицы, гнойный инфильтрат или гнойная язва не более 4 мм, захватывающая поверхностные слои, гипопион высотой не более 2,5 мм; II А — локализованная поверхностная, не более чем на $^1/_2$ глубины толщины роговицы гнойная язва размерами от 5 до 7 мм, гипопион не более 2,5 мм; II В — локализованная глубокая, более $^1/_2$ толщины роговицы гнойная язва, от 5 до 7 мм в диаметре, гипопион высотой более 2,5 мм; III А — гнойный инфильтрат по всей роговице или далеко зашедшая обширная гнойная язва от 8 мм и более с захватом глубоких слоев роговицы, гипопион высотой более 2,5 мм; III В — локализованная или разлитая глубокая гнойная язва с вовлечением в процесс склеры (гнойный склерокератит), вызванная синегнойной палочкой.

Ю.Ф. Майчук [112] классифицировал язвы роговицы по этиологическому фактору: герпесвирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные (акантамебные).

Наиболее полную и подробную классификацию гнойных кератитов, учитывающую природу повреждения эпителиального покрова роговицы, вид внедрившегося в роговицу микроорганизма, тяжесть и скорость течения патологического процесса разработал В.К. Степанов (2006 г.). Автор предложил 6 степеней тяжести клинического течения гнойных кератитов и алгоритм лечения гнойных кератитов в зависимости от стадии процесса [107].

Заключение

В заключение этой части обзора мы констатируем, что проблема гнойных язв роговицы по-прежнему остается актуальной в современной офтальмологии. В последние годы имеются некоторые изменения в этиологической структуре ГЯР. Так, если ранее преобладала грамположительная кокковая флора (*Staphylococcus*, *Streptococcus*), то сейчас, как показал анализ данных современной литературы, появились более вирулентные и агрессивные возбудители. Многими авторами выявлены бактериальная, грибковая, паразитарная (акантамебная) микрофлора, нередко — их миксты (вирусно-бактериальные, бактериально-грибковые, акатамебно-бактериальные и т.д.). Участились случаи синегнойной инфек-

ции. Все это, по данным литературы, связано с нерациональной антибиотикотерапией и злоупотреблением стероидными препаратами в лечении пациентов. Эти же факторы способствуют появлению новых антибиотикорезистентных форм известных бактерий. Не решены проблемы своевременной диагностики и тактики лечения ГЯР, развившихся в зоне туннельных разрезов роговицы после ФЭ, а также хирургического лечения и реабилитации больных с ГЯР на глазах с нейропаралитическим кератитом.

В отношении патогенеза и этиологии по-прежнему актуальны 7 факторов развития ГЯР, лаконично и исчерпывающе сформулированные в работах проф. А.А. Каспарова и соавторов. Это различные повреждения роговицы, стероидоосложненные формы герпесвирусного кератита, операции на роговице с пребыванием швов и без них, заболевания роговицы, сопровождающиеся ее эрозией, ношение контактных линз, в том числе ОКЛ, так называемый «локальный сепсис», общие заболевания, связанные с иммунодефицитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каспаров А.А., Садыхов А.К., Маложен С.А. Лечение гнойных язв роговицы. *Вестник офтальмологии*. 1987;103(6):67-71.
2. Слонимский А.Ю., Слонимский Ю.Б., Долгий С.С. Сквозная пересадка роговицы при гнойных процессах переднего отрезка глазного яблока. *Российский медицинский журнал. Приложение. Клиническая офтальмология*. 2010;11(1):11-14.
3. Oladigbolu K, Rafindadi A, Abah E, Samaila E. Corneal ulcers in a tertiary hospital in Northern Nigeria. *Ann Afr Med*. 2013;12(3):165-170.
   doi:10.4103/1596-3519.117626.
4. Panda A, Satpathy G, Nayak N, Kumar S, Kumar A. Demographic pattern, predisposing factors and management of ulcerative keratitis: evaluation of one thousand unilateral cases at a tertiary care centre. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007;35(1):44-50.
   doi:10.1111/j.1442-9071.2007.01417.x.
5. Wang J-Y, Xie L-X, Song X-S, Zhao J. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in Shandong, 2005—2010. *Int J Ophthalmol*. 2011;4(5):492-497.
   doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2011.05.07.
6. Каспарова Е.А., Зайцев А.В., Каспарова Е.А., Марченко Н.Р. Сочетанное применение микродиатермокоагуляции и локальной экспресс-аутоцитокинотерапии в лечении поверхностных инфекционных язв роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2012;128(6):50-53.
7. Каспаров А.А. Инфекционные воспалительные заболевания наружного отдела глаза (вступление к дискуссии). *Вестник офтальмологии*. 1987;103(1):61-62.
8. Robles-Contreras A, Javier H, Babayan Sosa A, Baca-Loz O. Bacterial Keratitis Infection: A Battle Between Virulence Factors and the Immune Response. B: Chaudhry I, ed. *Common Eye Infections*.
   doi:10.5772/52264.
9. Тарасова Л.Н., Шаимова В.А., Симбирцев А.С. Роль провоспалительных цитокинов в развитии бактериальных кератитов. *Вестник офтальмологии*. 2004;120(6):16-18.
10. Galvis V, Tello A, Gomez AJ, Rangel CM, Prada AM, Camacho PA. Corneal Transplantation at an Ophthalmological Referral Center in Colombia: Indications and Techniques (2004—2011). *Open Ophthalmol J*. 2013;7:30-33.
    doi:10.2174/1874364101307010030.
11. Somabhai Katara R, Dhanjibhai Patel N, Sinha M. A clinical microbiological study of corneal ulcer patients at western Gujarat, India. *Acta Med Iran*. 2013;51(6):399-403.
12. Young AL, Kam KW, Jhanji V, Cheng LL, Rao SK. A new era in corneal transplantation: paradigm shift and evolution of techniques. *Hong Kong Med J*. 2012;18(6):509-516.
13. Аветисов С.Э., Каспаров А.А., Каспарова Е.А, Юсеф Н. Причины, клинические особенности, принципы и результаты ургентной кератопластики при гнойных процессах роговицы в развитой стадии. Сборник научных статей научно-практическая конференция НИИГБРАМН, «Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры». М.; 2007:168-173.
14. Войно-Ясенецкий В.Ф. *Гнойные заболевания глаза. Очерки гнойной хирургии*. М.; СПб.: Бином, Невский Диалект; 2000:33-41.
15. Thomas PA. Fungal infections of the cornea. *Eye*. 2003;17(8):852-862.
    doi:10.1038/sj.eye.6700557.
16. Amatya R, Shrestha S, Khanal B, Gurung R, Poudyal N, Bhattacharya SK, Badu BP. Etiological agents of corneal ulcer: five years prospective study in eastern Nepal. *Nepal Med Coll J*. 2012;14(3):219-222.
17. Mascarenhas J, Lalitha P, Prajna NV, Srinivasan M, Das M, D'Silva SS, Oldenburg CE, Borkar DS, Esterberg EJ, Lietman TM, Keenan JD. Acanthamoeba, fungal, and bacterial keratitis: a comparison of risk factors and clinical features. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(1):56-62.
    doi:10.1016/j.ajo.2013.08.032.
18. Гундорова Р.А. Осложнения, вызванные синегнойной палочкой. *Вестник офтальмологии*. 1972;88(3):89-90.
19. Каспаров А.А. *Офтальмогерпес*. М.: Медицина; 1994.
20. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Fundamentals, diagnosis and management. *Cornea*. *Elsevier Mosby*. 2005;2:1005-1033.
21. Lyon DB, Newman SA. Secondary bacterial keratitis in herpes zoster ophthalmicus. *Cornea*. 1987;6(4):283-285.
    doi:10.1097/00003226-198706040-00010.
22. Ray M, Nigel LCS, Tan AM. Triple infection keratitis. *Eye Contact Lens*. 2014;40(3):123-126.
    doi:10.1097/ICL.0000000000000022.
23. Yamaguchi K, Okumoto M, Stern G, Friedlaender M, Smolin G. Idoxuridine and bacterial corneal infection. *Am J Ophthalmol*. 1979;87(2):202-205.
    doi:10.1016/0002-9394(79)90143-0.
24. Moorthy S, Chohan AB, Vajpayee RB, Jhanji V. Microbial keratitis after combined phacoemulsification and astigmatic keratotomy. *Clin Exp Optom*. 2010;93(2):98-99.
    doi:10.1111/j.1444-0938.2009.00445.x.
25. Karp CL, Tuli SS, Yoo SH, Vroman DT, Alfonso EC, Huang AH, Pflugfelder SC, Culbertson WW. Infectious keratitis after LASIK. *Ophthalmology*. 2003;110(3):503-510.
    doi:10.1016/S0161-6420(02)01760-8.
26. Solomon A, Karp CL, Miller D, Dubovy SR, Huang AJ, Culbertson WW. Mycobacterium interface keratitis after laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology*. 2001;108(12):2201-2208.
    doi:10.1016/s0161-6420(01)00851-x.
27. Wilhelmus KR, Hamburg S. Bacterial Keratitis following Radial Keratotomy. *Cornea*. 1983;2(2):143-146.
    doi:10.1097/00003226-198302020-00009.
28. Alió JL, Pérez-Santonja JJ, Tervo T, Tabbara KF, Vesaluoma M, Smith RJ, Maddox B, Maloney RK. Postoperative inflammation, microbial complications, and wound healing following laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg*. 2000;16(5):523-538.
29. Levy J, Hirsh A, Klemperer I, Lifshitz T. Late-onset Pseudomonas keratitis after radial keratotomy and subsequent laser in situ keratomileusis: case report and literature review. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2005;40(2):211-213.
    doi:10.1016/S0008-4182(05)80038-9.
30. Leal F, Höfling-Lima AL, de Freitas D, Campos M. Laboratory analysis of infectious keratitis in patients following refractive surgery. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(3):353-356.
    doi:/S0004-27492005000300014.
31. Donnenfeld ED, O'Brien TP, Solomon R, Perry HD, Speaker MG, Wittpenn J. Infectious keratitis after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology*. 2003;110(4):743-747.
    doi:10.1016/s0161-6420(02)01936-x.
32. Kouyoumdjian GA, Forstot SL, Durairaj VD, Damiano RE. Infectious keratitis after laser refractive surgery. *Ophthalmology*. 2001;108(7):1266-1268.
    doi:10.1016/s0161-6420(01)00600-5.

33. Dantas PE, Nishiwaki-Dantas MC, Ojeda VH, Holzchuh N, Mimica LJ. Microbiological study of disposable soft contact lenses after photorefractive keratectomy. *CLAO J*. 2000;26(1):26-29.

34. Melki SA, Azar DT. LASIK complications: etiology, management, and prevention. *Surv Ophthalmol*. 2001;46(2):95-116.

35. Ormerod LD, Puklin JE, McHenry JG, McDermott ML. Scleral flap necrosis and infectious endophthalmitis after cataract surgery with a scleral tunnel incision. *Ophthalmology*. 1993;100(2):159-163.
doi:10.1016/s0161-6420(93)31676-3.

36. Каспаров А.А., Юсеф Ю.Н., Федоров А.А. Неотложная сквозная кератопластика при инфекционных поражениях роговицы в области швов. *Вестник офтальмологии*. 1998;14(2):13-17.

37. Wagoner MD, Al-Swailem SA, Sutphin JE, Zimmerman MB. Bacterial keratitis after penetrating keratoplasty: incidence, microbiological profile, graft survival, and visual outcome. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1073-1079.
doi:10.1016/j.ophtha.2006.10.015.

38. Tseng SH, Ling KC. Late microbial keratitis after corneal transplantation. *Cornea*. 1995;14(6):591-594.
doi:10.1097/00003226-199511000-00011.

39. Severinsky B, Behrman S, Frucht-Pery J, Solomon A. Scleral contact lenses for visual rehabilitation after penetrating keratoplasty: long term outcomes. *Cont Lens Anterior Eye*. 2014;37(3):196-202.
doi:10.1016/j.clae.2013.11.001.

40. Bates AK, Kirkness CM, Ficker LA, Steele AD, Rice NS. Microbial keratitis after penetrating keratoplasty. *Eye (Lond)*. 1990;4(Pt1):74-78.
doi:10.1038/eye.1990.8.

41. Moorthy S, Graue E, Jhanji V, Constantinou M, Vajpayee RB. Microbial keratitis after penetrating keratoplasty: impact of sutures. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(2):189-194.e2.
doi:10.1016/j.ajo.2011.01.038.

42. Kerr N, Stern GA. Bacterial keratitis associated with vernal keratoconjunctivitis. *Cornea*. 1992;11(4):355-359.
doi:10.1097/00003226-199207000-00015.

43. Eshraghi B, Masoomian B, Izadi A, Abedinifar Z, Falavarjani KG. Conjunctival bacterial flora in nasolacrimal duct obstruction and its changes after successful dacryocystorhinostomy surgery. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2014;30(1):44-46.
doi:10.1097/IOP.0000000000000006.

44. Жемчугова А.В., Куренков В.В., Полунин Г.С., Полунина Е.Г., Алиева А., Мартиросова И.И. Терапевтическая гигиена век в профилактике и лечении осложнений, связанных с изменением микрофлоры и слезопродукции после рефракционных операций. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2012;9(1):18-22.

45. Lemp MA. Is the dry eye contact lens wearer at risk? Yes. *Cornea*. 1990;9(Suppl 1):S48-S50;discussion S54.
doi:10.1097/00003226-199010001-00020.

46. Rosenberg JB, Eisen LA. Eye care in the intensive care unit: narrative review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2008;36(12):3151-3155.
doi:10.1097/CCM.0b013e31818f0ee.

47. Каспарова Е.А., Собкова О.И. Нейротрофический кератит на фоне паралитического лагофтальма. *Офтальмология*. 2009;6(2):11-14.

48. Груша Я.О., Каспаров А.А., Исмаилова Д.С., Стоюхина А.С., Мерзлякова О.Ю. Комплексное лечение декомпенсированного отечного экзофтальма. *Вестник офтальмологии*. 2009;125(3):46-49.

49. Hoddenbach JG, Boekhoorn SS, Wubbels R, Vreugdenhil W, Van Rooij J, Geerards AJM. Clinical presentation and morbidity of contact lens-associated microbial keratitis: a retrospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(2):299-306.
doi:10.1007/s00417-013-2514-1.

50. Abdelkader A. Cosmetic soft contact lens associated ulcerative keratitis in southern Saudi Arabia. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014;21(3):232-235.
doi:10.4103/0974-9233.134677.

51. Singh S, Satani D, Patel A, Vhankade R. Colored cosmetic contact lenses: an unsafe trend in the younger generation. *Cornea*. 2012;31(7):777-779.
doi:10.1097/ICO.0b013e31823cbe9c.

52. Booranapong W, Prabhasawat P, Kosrirukvongs P, Tarawatcharasart Y. Risk factors for contact lens related microbial keratitis: a case-control study. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(5):693-698.

53. Swarbrick H. Orthokeratology review and update. *Clinical and Experimental Optometry*. 2006;89(3):124-143.
doi:10.1111/j.1444-0938.2006.00044.x.

54. Rapuano C. Ortho-K-Associated Infectious Keratitis: Not Uncommon, Not Insignificant. *Medscape ophtalmol*. 2015. http://www.medscape.com/viewarticle/840297

55. Dart JKG, Radford CF, Minassian D, Verma S, Stapleton F. Risk factors for microbial keratitis with contemporary contact lenses: a case-control study. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1647-1654,e1-3.
doi:10.1016/j.ophtha.2008.05.003.

56. Maltseva IA, Fleiszig SMJ, Evans DJ, Kerr S, Sidhu SS, McNamara NA, Basbaum C. Exposure of human corneal epithelial cells to contact lenses in vitro suppresses the upregulation of human beta-defensin-2 in response to antigens of Pseudomonas aeruginosa. *Exp Eye Res*. 2007 ;85(1):142-153.
doi:10.1016/j.exer.2007.04.001.

57. Robertson DM. The effects of silicone hydrogel lens wear on the corneal epithelium and risk for microbial keratitis. *Eye Contact Lens*. 2013;39(1):67-72.
doi:10.1097/ICL.0b013e31827c5b73.

58. Rattanatam T, Heng WJ, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ. Trends in contact lens-related corneal ulcers. *Cornea*. 2001;20(3):290-294.
doi:10.1097/00003226-200104000-00010.

59. Saini A, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ, Hammersmith KM. Episodes of microbial keratitis with therapeutic silicone hydrogel bandage soft contact lenses. *Eye Contact Lens*. 2013;39(5):324-328.
doi:10.1097/ICL.0b013e31829fadde.

60. Martins EN, Farah ME, Alvarenga LS, Yu MCZ, Höflin-Lima AL. Infectious keratitis: correlation between corneal and contact lens cultures. *CLAO J*. 2002;28(3):146-148.

61. Gray TB, Cursons RT, Sherwan JF, Rose PR. Acanthamoeba, bacterial, and fungal contamination of contact lens storage cases. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(6):601-605.
doi:10.1136/bjo.79.6.601.

62. Karsten E, Watson SL, Foster LJR. Diversity of Microbial Species Implicated in Keratitis: A Review. *Open Ophthalmol J*. 2012;6:110-124.
doi:10.2174/1874364101206010110.

63. Lawin-Brussel CA, Refojo MF, Leong FL, Kenyon KR. Pseudomonas attachment to low-water and high-water, ionic and nonionic, new and rabbit-worn soft contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(3):657-662.

64. Burnham GW, Cavanagh HD, Robertson DM. The impact of cellular debris on Pseudomonas aeruginosa adherence to silicone hydrogel contact lenses and contact lens storage cases. *Eye Contact Lens*. 2012;38(1):7-15.
doi:10.1097/ICL.0b013e31823bad0e.

65. Fleiszig SM, Efron N. Microbial flora in eyes of current and former contact lens wearers. *J Clin Microbiol*. 1992;30(5):1156-1161.

66. Rabinovitch J, Cohen EJ, Genvert GI, Donnenfeld ED, Arentsen JJ, Laibson PR. Seasonal variation in contact lens-associated corneal ulcers. *Can J Ophthalmol*. 1987;22(3):155-156.

67. Chambers WA, Belin MW, Parenti DM, Simon GL. Corneal ulcers in house staff: are risk factors identifiable? *Ann Ophthalmol*. 1988;20(5):172-175.

68. Cavanagh HD, Ladage PM, Li SL, Yamamoto K, Molai M, Ren DH, Petroll WM, Jeste JV. Effects of daily and overnight wear of a novel hyper oxygen-transmissible soft contact lens on bacterial binding and corneal epithelium: a 13-month clinical trial. *Ophthalmology*. 2002;109(11):1957-1969.
doi:10.1016/s0161-6420(02)01278-2.

69. Wilhelmus KR, Robinson NM, Font RA, Hamill MB, Jones DB. Fungal keratitis in contact lens wearers. *Am J Ophthalmol*. 1988;106(6):708-714.
doi:10.1016/0002-9394(88)90705-2.

70. Околов И.Н., Каргальцева Н.М., Науменко В.В., Никулин С.А. и др. *Акантамебы и акантамебный кератит. Пособие для врачей*. Под ред. Балашевича Л.И. Санкт-Петербург; 2005:2-54.

71. Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB. *Parasitic infections*. The Cornea 2nd ed. Butterworth-Heinemann; 1998.

72. Майчук Ю.Ф, Майчук Д.Ю. Клинические формы акантамебного кератита в свете биомикроскопии и конфокальной микроскопии. *Вестник офтальмологии*. 2004;120(1):45-47.

73. Andrew NC, Woodward EG. The bandage lens in bullous keratopathy. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1989;9(1):66-68.
doi:10.1111/j.1475-1313.1989.tb00808.x.

74. Каспарова Е.А., Шуцюнь В., Бородина Н.В. Лечение болящей буллезной кератопатии с помощью передней стромальной пункции в сочетании с амниотической трансплантацией. *Вестник офтальмологии*. 2011;127(3):41-43.

75. Garg P, Mathur U, Athmanathan S, Rao GN. Treatment outcome of Moraxella keratitis: our experience with 18 cases — a retrospective review. *Cornea*. 1999;18(2):176-181.

doi:10.1097/00003226-199903000-00006.

76. Hemady RK. Microbial keratitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Ophthalmology*. 1995;102(7):1026-1030.

doi:10.1016/s0161-6420(95)30917-7.

77. Sachs R, Zagelbaum BM, Hersh PS. Corneal complications associated with the use of crack cocaine. *Ophthalmology*. 1993;100(2):187-191.

doi:10.1016/s0161-6420(93)31672-6.

78. Dua HS. Bacterial keratitis in the critically ill and comatose patient. *Lancet*. 1998;351(9100):387-388.

doi:10.1016/S0140-6736(05)78351-3.

79. Mela EK, Drimtzias EG, Christofidou MK, Filos KS, Anastassiou ED, Gartaganis SP. Ocular surface bacterial colonisation in sedated intensive care unit patients. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(1):190-193.

80. Selinger DS, Selinger RC, Reed WP. Resistance to infection of the external eye: the role of tears. *Surv Ophthalmol*. 1979;24(1):33-38.

doi:10.1016/0039-6257(79)90145-0.

81. Wilhelmus KR. The importance of having lysozyme. *Cornea*. 1985 1986;4(2):69-70.

doi:10.1097/00003226-198502000-00001.

82. Smolin G. The role of tears in the prevention of infections. *Int Ophthalmol Clin*. 1987;27(1):25-26.

doi:10.1097/00004397-198702710-00004.

83. Evans DJ, Fleiszig SMJ. Why does the healthy cornea resist Pseudomonas aeruginosa infection? *Am J Ophthalmol*. 2013;155(6):961-970.e2.

doi:10.1016/j.ajo.2013.03.001.

84. Kumar A, Yu F-SX. Toll-Like Receptors and Corneal Innate Immunity. *Curr Mol Med*. 2006;6(3):327-337.

doi:10.2174/156652406776894572.

85. Kumar A, Hazlett LD, Yu F-SX. Flagellin suppresses the inflammatory response and enhances bacterial clearance in a murine model of Pseudomonas aeruginosa keratitis. *Infect Immun*. 2008;76(1):89-96.

doi:10.1128/IAI.01232-07.

86. Cornelis G. Type III secretion: a bacterial device for close combat with cells of their eukaryotic host. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2000; 355(1397):681-693.

doi:10.1098/rstb.2000.0608.

87. Грузина В.Д. Коммуникативные сигналы бактерий. *Антибиотики и химиотерапия*. 2003;48(10):32-39.

88. Zhang X, Sun X, Wang Z, Zhang Y, Hou W. Keratitis-associated fungi form biofilms with reduced antifungal drug susceptibility. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(12):7774-7778.

doi:10.1167/iovs.12-10810.

89. Капустина О.А., Карташова О.Л. Факторы патогенности грибов рода Candida и возможность их регуляции эфирными маслами. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2013;1:1-10.

90. Spurr-Michaud SJ, Barza M, Gipson IK. An organ culture system for study of adherence of Pseudomonas aeruginosa to normal and wounded corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988;29(3):379-386.

91. Chen L, Hazlett LD. Human corneal epithelial extracellular matrix perlecan serves as a site for Pseudomonas aeruginosa binding. *Curr Eye Res*. 2001;22(1):19-27.

doi:10.1076/ceyr.22.1.19.6973.

92. Zolfaghar I, Evans DJ, Fleiszig SMJ. Twitching motility contributes to the role of pili in corneal infection caused by Pseudomonas aeruginosa. *Infect Immun*. 2003;71(9):5389-5393.

doi:10.1128/iai.71.9.5389-5393.2003.

93. Hyndiuk RA. Experimental Pseudomonas keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981;79:541-624.

94. Lawin-Brüssel CA, Refojo MF, Leong FL, Hanninen L, Kenyon KR. Time course of experimental Pseudomonas aeruginosa keratitis in contact lens overwear. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(7):1012-1019.

doi:10.1001/archopht.1990.01070090114052.

95. Marquart ME, O'Callaghan RJ. Infectious keratitis: secreted bacterial proteins that mediate corneal damage. *J Ophthalmol*. 2013;2013:369094.

doi:10.1155/2013/369094.

96. Lande MA, Birk DE, Nagpal ML, Rader RL. Phagocytic properties of human keratocyte cultures. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;20(4):481-489.

97. Trinkaus-Randall V, Leibowitz HM, Ryan WJ, Kupferman A. Quantification of stromal destruction in the inflamed cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(3):603-609.

98. Terry AC, Lemp MA, Margolis TP. Bacterial keratitis. *American Academy of Ophthalmology*. San Francisco; 1995:1-19.

99. Майчук Ю.Ф. Выбор и дозирование антибиотиков при бактериальных язвах роговицы. *Офтальмологический журнал*. 1990;8:502-506.

100. Saeed A, D'Arcy F, Stack J, Collum LM, Power W, Beatty S. Risk factors, microbiological findings, and clinical outcomes in cases of microbial keratitis admitted to a tertiary referral center in Ireland. *Cornea*. 2009;28(3):285-292.

doi:10.1097/ICO.0b013e3181877a52.

101. Benhmidoune L, Bensemlali A, Bouazza M, Karami R, El Mansouri H, El Belhadji M, Rachid R., Chakib A., Amraoui A. Contact lens related corneal ulcers: clinical, microbiological and therapeutic features. *J Fr Ophtalmol*. 2013;36(7):594-599.

doi:10.1016/j.jfo.2012.06.026.

102. Tuft SJ, Matheson M. In vitro antibiotic resistance in bacterial keratitis in London. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(7):687-691.

doi:10.1136/bjo.84.7.687.

103. Ситник Г.В. Современные подходы к лечению язв роговицы. *Медицинский журнал*. 2007;4(22):100-104.

104. Fungal Keratitis. http://emedicine.medscape.com/article/1194167-overview

105. Arnalich-Montiel F, Almendral A, Arnalich F et al. Mixed Acanthamoeba and multidrug-resistant Achromobacter xyloxidans in late-onset keratitis after laser in situ keratomileusis. J *Cataract Refract Surg*. 2012;38(10):1853-1856.

doi:10.1016/j.jcrs.2012.08.022.

106. Ahn M, Yoon KC, Ryu SK, Cho NC, You IC. Clinical aspects and prognosis of mixed microbial (bacterial and fungal) keratitis. *Cornea*. 2011;30(4):409-413.

doi:10.1097/ICO.0b013e3181f23704.

107. Степанов В.К., Малов В.М., Глазунова Н.И. Комплексный подход к лечению гнойных поражений роговицы. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2004;S:111-113.

108. Jain R, Murthy SI, Motukupally SR, Jain M. Use of topical colistin in multiple drug-resistant Pseudomonas aeruginosa bacterial keratitis. *Cornea*. 2014;33(9):923-927.

doi:10.1097/ICO.0000000000000184.

109. Каримов М.К., Майчук Ю.Ф. О диагностике и лечении кератомикозов в клинической практике. *Вестник офтальмологии*. 1985;101(5):26-30.

110. Скрипниченко З.М., Логай И.М., Бушуева Н.Н. Кератопластика при инфицированных повреждениях роговой оболочки. *Офтальмологический журнал*. 1978;2:96-99.

111. Осташевский В.Л., Горгиладзе Т.У. Лечебное действие инстилляций контрикала при гнойном язвенном кератите. *Офтальмологический журнал*. 1984;6:350-353.

112. Майчук Ю.Ф. Терапевтический алгоритм при инфекционной язве роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2000;116(3):35-37.

Поступила 08.06.2015