



Научно-исследовательский журнал «International Journal of Medicine and Psychology / Международный журнал медицины и психологии»

<https://ijmp.ru>

2025, Том 8, № 5 / 2025, Vol. 8, Iss. 5 <https://ijmp.ru/archives/category/publications>

Научная статья / Original article

Шифр научной специальности: 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

УДК 617.7

<sup>1</sup> Джерештиева М.С.,

<sup>1</sup> Тлупова Т.Г.,

<sup>1</sup> Теуважукова Д.А.,

<sup>2</sup> Алсаирафи Марам Ахмед Ибрахим Али Абдулла,

<sup>1</sup> Аль Дубаи Раад Набиль Мохаммед Абдульхамид,

<sup>1</sup> Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова,

<sup>2</sup> Республиканская клиническая больница, г. Нальчик

### Патогенез бактериального кератита

**Аннотация:** в статье проведен систематический обзор анатомии глаза, иммунологических реакций, основных нозологий. Отмечено, что глазная микробиота играет роль в поддержании гомеостаза глазной поверхности, предотвращая колонизацию патогенными видами. Изменение этой тонкой экосистемы приводит к различным воспалительным заболеваниям. Определено, что инфекционный кератит представляет из себя воспаление роговицы, вызванное патогенными микробами, которые в итоге проникают в строму роговицы, вызывая воспаление и разрушение этих структур. По этиологическим агентам его можно разделить на бактериальный, вирусный, грибковый и вызванный простейшими. Рассмотрены особенности клинического течения, диагностики, эпидемиологии и этиологии каждого подтипа. Показано, что конфокальная микроскопия, выполненная *in vivo*, является ценным инструментом для обнаружения грибковых нитей при грибковом кератите, однако он не позволяет различить *Fusarium* от *Aspergillus* spp, таким образом соскоб роговицы при использовании щелевой лампы с последующим культивированием по-прежнему является золотым стандартом для определения видов грибов. Тем не менее по данным литературы, общая чувствительность и специфичность IVCM при выявлении грибковых возбудителей, особенно мицелиальных грибов, оцениваются в 66,7-85,7% и 81,4-100% соответственно. При микроскопии после окрашивания по Граму, также можно использовать окраску по Грюнвальду, Гимзе или такие красители как калькофлуор белый и лактофеноловый хлопковый синий.

**Ключевые слова:** кератит, конъюнктивит, вирусная инфекция, воспалительный процесс, микроорганизмы

**Для цитирования:** Джерештиева М.С., Тлупова Т.Г., Теуважукова Д.А., Алсаирафи Марам Ахмед Ибрахим Али Абдулла, Аль Дубаи Раад Набиль Мохаммед Абдульхамид Патогенез бактериального кератита // International Journal of Medicine and Psychology. 2025. Том 8. № 5. С. 24 – 36.

Поступила в редакцию: 6 марта 2025 г.; Одобрена после рецензирования: 8 мая 2025 г.; Принята к публикации: 4 июля 2025 г.

<sup>1</sup> Dzhereshtieva M.S.,  
<sup>1</sup> Tlupova T.G.,  
<sup>1</sup> Teuvazhukova D.A.,  
<sup>2</sup> Alsairafi Maram Ahmed Ibrahim Ali Abdulla,  
<sup>1</sup> Al Dubai Raad Nabil Mohammed Abdulhamid,  
<sup>1</sup> Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov,  
<sup>2</sup> Republican Clinical Hospital, Nalchik

## Pathogenesis of bacterial keratitis

**Abstract:** the article provides a systematic review of the anatomy of the eye, immunological reactions, and major nosologies. It is noted that the ocular microbiota plays a role in maintaining the homeostasis of the ocular surface, preventing colonization by pathogenic species. Changes in this delicate ecosystem lead to various inflammatory diseases. It is determined that infectious keratitis is an inflammation of the cornea caused by pathogenic microbes that eventually penetrate the corneal stroma, causing inflammation and destruction of these structures. According to the etiologic agents, it can be divided into bacterial, viral, fungal and caused by protozoa. The features of the clinical course, diagnosis, epidemiology and etiology of each subtype are considered. In vivo confocal microscopy has been shown to be a valuable tool for detecting fungal filaments in fungal keratitis, but it cannot differentiate *Fusarium* from *Aspergillus* spp, so slit lamp corneal scraping followed by culture is still the gold standard for fungal species identification. However, according to the literature, the overall sensitivity and specificity of IVCN for detecting fungal pathogens, especially filamentous fungi, are estimated at 66.7–85.7% and 81.4–100%, respectively. For microscopy after Gram staining, Grunewald, Giemsa, or stains such as calcofluor white and lactophenol cotton blue can also be used.

**Keywords:** keratitis, conjunctivitis, viral infection, inflammatory process, microorganisms

**For citation:** Dzhereshtieva M.S., Tlupova T.G., Teuvazhukova D.A., Alsairafi Maram Ahmed Ibrahim Ali Abdulla, Al Dubai Raad Nabil Mohammed Abdulhamid Pathogenesis of bacterial keratitis. International Journal of Medicine and Psychology. 2025. 8 (5). P. 24 – 36.

The article was submitted: March 6, 2025; Approved after reviewing: May 8, 2025; Accepted for publication: July 4, 2025.

## Введение

Микробный или инфекционный кератит представляет собой потенциально опасное для зрения заболевание глаз, вызванное бактериями, грибами, протистами и т.д. Это воспаление роговицы, вызванное патогенными микробами, которые в итоге проникают в строму роговицы, вызывая воспаление и разрушение этих структур [9]. К наиболее распространенным факторам, predisposing к развитию инфекционного кератита, относятся использование контактных линз, особенно линз для ночного или длительного ношения, неподходящие дезинфицирующие растворы, травмы, операции на глазах, особенно операции на роговице, хронические заболевания поверхности глаза, системные заболевания, такие как сахарный диабет и/или длительное использование местных кортикостероидов [24]. Согласно оценке ВОЗ, ИК является причиной односторонней слепоты в 1,5-2 миллионов случаев в год, хотя это, вероятно, заниженная оценка, так как отсутствуют достоверные данные из экономически менее развитых странах [21].

Конъюнктивит — воспаление конъюнктивы вследствие аллергических или иммунологических реакций, инфекции (вирусной, бактериальной или паразитарной), механического раздражения, неоплазии или контакта с токсическими веществами. Вирусный и бактериальный конъюнктивит являются двумя наиболее распространенными формами инфекционного конъюнктивита, при этом на вирусную инфекцию приходится до 80% всех случаев острого конъюнктивита, а на бактериальную инфекцию приходится от 50 до 75% случаев инфекционного конъюнктивита у детей [3].

Тот факт, что поверхность глаза находится в постоянном контакте с комменсальными бактериями и при этом эпителиальные клетки роговицы и конъюнктивы не вызывают воспалительной реакции у здоровых людей, указывает на существование регулируемого пути врожденного иммунного ответа эпителия поверхности глаза, что позволяет колонизировать комменсальная микробиота [17]. Таким образом, предполагается, что глазная микробиота играет роль в поддержании гомеостаза

глазной поверхности, предотвращая колонизацию патогенными видами. Изменение этой тонкой экосистемы приводит к различным воспалительным заболеваниям.

#### Материалы и методы исследований

Структурно глаз состоит из трех слоев, содержащих в себе различные анатомические структуры: фиброзная оболочка, состоящая из роговицы и склеры; сосудистая оболочка, состоящая из сосудов, цилиарного тела и радужной оболочки, и сетчатка, которая получает кровоснабжение из сосудов сосудистой оболочки, а также сосудов сетчатки. Между этими тремя слоями находятся передняя и задняя камеры, хрусталик и полость стекловидного тела [7].

Глазная поверхность, состоящая из роговицы, склеры и покрывающей ее ткани (конъюнктивы) подвергается воздействию микроорганизмов и защищает внутренние отделы глаза от внешней микробной инвазии. Резидентные лимфоциты конъюнктивы, плазматические клетки, нейтрофилы и дендритные клетки могут вызывать воспалительную реакцию и вырабатывать антитела против потенциально патогенных микроорганизмов окружающей среды. Еще одним важным компонентом глаза является носослезная дренажная система, которая служит каналом для глазных жидкостей, называемых слезами. Большинство людей моргают около 12 раз в минуту. Мигательный рефлекс распределяет слезы в виде пленки, известной как «слезная пленка», по поверхности глаза и очень важен, поскольку защищает глаз от посторонних предметов, зараженных микробами. Слезы содержат много антимикробных компонентов, таких как лактоферрин, дефенсины и лизоцим, которые помогают предотвратить колонизацию патогенами. Кроме того, муцины облегчают удаление микробов с поверхности глаза [5].

В патогенезе бактериального кератита (БК) отдельно стоит выделить нарушение защитных систем глаза. Так, было показано, что даже *P. Aeruginosa* и *S. Aureus*, присутствующие в микрофлоре в экстремальных концентрациях ( $10^{11}$  КОЕ/мл) могут не приводить к развитию бактериального кератита, что было продемонстрировано на мышинных моделях [1, 19]. За исключением редких возбудителей, проникающих через неповрежденный эпителий роговицы, таких как *Neisseria gonorrhoea*, *Listeria monocytogenes* и *Shigella* spp., БК редко встречается при отсутствии травм или состояний, нарушающих гомеостаз и целостность поверхности глаза.

#### Результаты и обсуждения

Врожденная иммунная система распознает антигены комменсалов, называемые «микробно-

ассоциированные молекулярные паттерны» (MAMP) и «патоген-ассоциированные молекулярные паттерны» (PAMP) соответственно, посредством определенных рецепторов, называемых «рецепторами распознавания паттернов» (PRR), среди которых наиболее важными являются TLR и NLR. Связь между PAMPs и PRRs приводит к клеточной активации и продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и интерферонов, которые действуют как сигнал тревоги для иммунной системы при наличии микробной инвазии.

Исследование, проведенное в 2004 году M.Ueta, показало, что эпителий роговицы человека экспрессирует только TLR-2 и TLR-4 на внутриклеточном уровне, а не на поверхности клеток. Однако даже искусственное введение ЛПС в цитоплазму не приводило к активации эпителиальных клеток и продукции провоспалительных цитокинов. Предполагается, что это изменение, по сравнению с нормальной экспрессией TLR на поверхности, обеспечивает состояние «иммунного молчания», которое предотвращает ненужные воспалительные реакции на нормальную бактериальную флору [16]. Последующее исследование A.Johnson показало, что при внутриклеточном введении Pam(3)Cys и CpG DNA, происходит активация TLR-2 и TLR-9 через MyD88-путь с последующим рекрутментом нейтрофилов и развитием кератита. Однако в данном эксперименте также не было отмечено активации данных сигнальных путей при внеклеточной инкубации, что указывает на важность макротравматизации с нарушением клеточной целостности для развития кератита [6].

MyD88 считается основным адаптерным белком для большинства TLR, за исключением TLR3, и его активация запускает мощный провоспалительный каскад с участием факторов транскрипции, таких как ядерный фактор-κB (NF-κB) и митоген-ассоциированные протеинкиназы. Во время инфекции активация MyD88 приводит к массивному высвобождению провоспалительных хемокинов, быстрому рекрутингу фагоцитов в роговицу [11], увеличению местной продукции антимикробных пептидов, таких как дефензины и др. (за счет активации через флагеллин около 114 генов) и повышенной резистентности эпителия роговицы к бактериальной адгезии и проникновению за счет активизации синтеза белков плотных контактов [14]. Пути, отличные от MyD88, включают множество адаптерных белков, включая адаптерную молекулу 1, содержащую TIR-домен (TICAM-1), и TIR-домен, содержащий адаптерную молекулу 2 (TICAM-2), осуществляющих

трансдукцию сигнала от TLR2/4. Вышеописанные адаптерные белки участвуют в фосфорилировании факторов транскрипции, таких как регуляторный фактор интерферона 3 (IRF3), что приводит к продукции интерферонов первого типа: IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$  [8].

Попытки охарактеризовать врожденные и адаптивные иммунные реакции в строге роговицы в настоящее время демонстрируют, что стромальные кератоциты располагаются в плотно упакованном, заполненном коллагеном внеклеточном матриксе, населенном антиген-презентирующими клетками, происходящими из костного мозга, макрофагами и моноцитами [18]. Эти клеточные популяции играют важную и динамичную роль в нормальной иммунной функции роговицы и сохранении нормального зрения. Согласно теории знаменитого офтальмолога-иммунопатолога J.W.Streilein в человеческом глазу существует так называемый «опасный компромисс», характеризующийся таким иммунорегуляторным состоянием, при котором с одной стороны поддерживается высокий уровень толерантности к комменсальным микроорганизмам, а с другой обеспечивается необходимая интенсивность воспалительных реакций соизмеримая с угрозой, исходящей от бактериального агента. Такой компромисс необходим для сохранения зрения и снижения возможной аутореактивности [13].

Инфекционный кератит является классическим примером заболевания, при котором иммунный баланс резко смещен в сторону чрезмерно интенсивной и затяжной воспалительной реакции, запускаемой эпителием роговицы, как было описано выше, кератоцитами, а также клетками Лангерганса с помощью продукции различных провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL12, IL-18, IFNs, MIF) и хемокинов (CXCL-1, CXCL-2, CXCL-5, CCL-4, CCL-5, IL-18, MCP-1) и эндотелиальных молекул адгезии (ICAM-1, MAC-1, PECAM-1, VCAM-1, E-selectin, and P-selectin), способствующих рекрутингу эффекторных клеток.

Подводя итог всему вышесказанному, можно с уверенностью заключить, что анализ состава глазного микробиома имеет решающее значение для понимания патофизиологии различных офтальмологических заболеваний.

Как было сказано выше, инфекционный кератит представляет из себя воспаление роговицы, вызванное патогенными микробами, которые в итоге проникают в строгу роговицы, вызывая воспаление и разрушение этих структур. По этиологическим агентам его можно разделить на бак-

териальный, вирусный, грибковый и вызванный простейшими. В разделах, приведенных ниже, подробным образом будут рассмотрены особенности клинического течения, диагностики, эпидемиологии и этиологии каждого подтипа.

#### 1) бактериальный

Согласно работе Wong, основными бактериальными агентами, вызывающими инфекционный кератит являются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* и виды *Serratia* [24]. При этом заболеваемость и распространенность бактериального кератита зависят от географического положения и местных экологических и климатических факторов риска. Существует огромное неравенство среди населения в заболеваемости бактериальным кератитом в развитых странах, таких как США и Европа, по сравнению с развивающимися странами, такими как Индия, Непал, Пакистан и Бангладеш. Так частота ИК в США составляет согласно разным исследованиям от 2,5 до 27,6 на 100 тыс. случаев, а в Шотландии до 40 на 100 тыс. случаев. В тоже время в странах развивающегося мира частота ИК достигает 113 на 100 000 человек в Мадуре, Тамил Наду, Индия, 339 на 100 000 человек в Бутане, 710 на 100 000 человек в Бирме и 799 на 100 000 человек в Непале [18].

Интересно отметить также, что существует значительная вариация и в основных возбудителях БК. Так, например, в Южной Индии БК составляет 35,4% от общего числа ИК. В исследовании проведенном P.Lalitha и коллегами в 2016 году наиболее распространенными патогенами из числа бактерий стали *S. pneumoniae* (32.7), *P. aeruginosa* (24.3), *Nocardia* spp. (6.7). В более урбанизированной же Центральной Индии, БК составил 52% от общего числа случаев ИК и был представлен *S. epidermidis* (32.5), *Corynebacterium* spp. (14.5), *S. pneumoniae* (13.9). В схожей по уровню индустриального развития провинции Гуансоу в Китае наиболее представленными этиологическими агентами БК стали *S. epidermidis* (31.9), *P. aeruginosa* (12.4), а вот в высоко урбанизированных Тайване вперед вырвались *P. aeruginosa* и коагулазо-негативные стафилококки.

Напротив, в Великобритании бактериальный кератит составил около 90% случаев ИК в 2017-2018 годах, при этом основными этиологическими агентами БК стали коагулазо-негативные стафилококки (28.5), *S. aureus* (14.9), *Streptococcus* spp. (13.3). Здесь стоит отметить, что десятилетиями ранее основные этиологические агенты БК были представлены в Великобритании *S. epidermidis* (31.7) и *P. aeruginosa* (12.0). Точно та-

кая же картина наблюдается и в США, где ранее в структуре заболеваемости преобладала *P. aeruginosa*, но в последнее время были замещены коагулазо-негативными стафилококками. Стоит отметить, что в отсутствие стандартизированных методов сбора образцов и лабораторной отчетности значительная часть зарегистрированных грамположительных изолятов вполне может быть ложноположительной. Тем не менее, среди грамположительных изолятов коагулазо-негативные виды *Staphylococcus*, включая *Staphylococcus epidermidis*, а также *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* входят в число трех основных выделенных инфекционных агентов БК в большинстве исследований, проведенных по всему миру. Среди грамм-отрицательной бактериальной флоры наиболее представленными стали *Pseudomonas aeruginosa*, а также *Escherichia* spp., *Klebsiella* spp. и *Serratia* spp.

Как было сказано выше *S. aureus* из семейства *Staphylococcaceae* представляет собой грамположительный кокк, который часто идентифицируется как ведущая причина инфекций роговицы. Инфекции роговицы, вызванные *S. aureus*, обычно связаны с травмой, офтальмологическими операциями (включая загрязнение швов и глазных протезов) и использованием контактных линз. Однако, в отличие от *P. aeruginosa*, *S. aureus* также колонизирует структуры, прилегающие к роговице или находящиеся в непосредственной близости от нее, включая слизистую оболочку конъюнктивы, век и окружающую кожу, а также носовой эпителий и таким образом его эндогенные колонии могут быть источником рецидивирующего бактериального кератита. *S. aureus* содержит гетерогенный набор адгезинов клеточной поверхности (так называемая система MSRAMM), которые облегчают прикрепление к эпителию поверхности глаза и окружающему внеклеточному матриксу, включая коллаген, эластин, фибронектин, фибриноген и белки, связывающие ламинин, а также участвует в формировании биопленки. Колонизации и последующей инвазии в эпителий роговицы способствует экспрессия факторов вирулентности, таких как антифагоцитарные капсулярные полисахариды, цитотоксины, энтеротоксины A-D, коагулаза, каталаза, гиалуронидаза, ДНКаза, которые в основном регулируются геном агг. Любопытной особенностью вирулона *S. aureus* является то, что время экспрессии факторов вирулентности в значительной степени зависит от фазы роста бактерий. Например, белки, связывающие фибронектин и факторы агрегации, которые способствуют бактериальной адгезии и, возможно, инвазии, экспрессируются только во время

стационарной фазы роста при высокой плотности клеток. Таким образом, как описывалось ранее, золотистому стафилококку требуется значительная бактериальная нагрузка, чтобы стать вирулентным.

Как подробно описывалось выше, *S. pneumoniae* (или пневмококк) из семейства *Streptococcaceae* считается наиболее распространенной причиной БК во многих странах с низким уровнем дохода. Он представляет из себя грамположительный факультативный анаэроб, визуализируем в виде одиночных кокков, lancetных диплококков или коротких цепочек и является частью нормальной респираторной микрофлоры. Полисахаридная капсула пневмококка является наиболее хорошо изученным из всех ее факторов вирулентности и даже служит основой серотипирования штаммов. Как полагают, она маскирует бактерию от комплемент-опосредованного опсонифагоцитоза, электростатически отталкивает лейкоциты, уменьшает прикрепление иммуноглобулинов хозяина и способствует внеклеточной пролиферации. Вирулон *S. pneumoniae* изобилует адгезинами, которые облегчают прикрепление к эпителию роговицы, включая продукты клеточной стенки (например, пневмококковый поверхностный антиген A, PsaA), белки клеточной поверхности, которые связываются с остатками холина (например, пневмококковые поверхностные белки A и C), а также пневмококковые факторы адгезии и вирулентности A и B. Хотя *S. Pneumoniae* рассматривается в основном как внеклеточный патоген, при особых условиях он может запускать синтез холин-связывающего белка PspC, который взаимодействует с рецепторами иммуноглобулинов на поверхности эпителиальных клеток и обеспечивает последующий эндоцитоз в цитоплазму клетки, что способствует генерализации инфекции и может приводить к сепсису. Основным токсином *S. Pneumoniae* является пневмолизин, оказывающий прямой цитопатический эффект на эпителий роговицы за счет образования пор в мембранах клеток [10]. Стоит отметить, что пневмолизин является высокоиммуногенным белком и способствует значительной продукции воспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-8, и TNF- $\alpha$ .

БК может проявляться различными клиническими картинками, хотя в большинстве случаев будет проявляться инфильтратом роговицы, дефектом эпителия и гиперемией конъюнктивы. Большинство пациентов предъявляет жалобы на затуманенное зрение, покраснение и светобоязнь. По степени тяжести БК можно разделить на легкую, среднюю и тяжелую. Легкие язвы роговицы

— это язвы размером  $<2$  мм с глубиной язвы  $<20\%$  или толщиной роговицы 100 мкм. Также могут быть видны поверхностные инфильтраты вблизи язвы. Промежуточные язвы роговицы имеют размер от 2 до 5 мм, глубину 20-50% (100-275 мкм) роговицы, с плотными инфильтратами, достигающими средней стромы. Глубокие язвы отличаются размером  $\geq 5$  мм, глубиной более 50% ( $>275$  мкм) и плотными инфильтратами, достигающим глубоких слоев стромы роговицы.

БК в первую очередь диагностируется на основании клинических данных, дополненных микробиологическими исследованиями, такими как микроскопическое исследование с окрашиванием, посевом и тестированием на чувствительность. Это наиболее широко распространенная практика, принятая в большинстве стран или, по крайней мере, в тех местах, где имеются ресурсы и микробиологические возможности. При этом, согласно American Academy of Ophthalmology, соскоб с роговицы является золотым стандартом диагностики БК и должен быть применен в следующих ситуациях: наличие центральной большой язвы роговицы с вовлечением стромы или без него; в случае хронической инфекции, особенно не поддающейся лечению; наличие предшествующей операции на роговице; при наличии атипичных клинических признаков и/или мультифокальных инфильтратов роговицы. Мазки для последующей микроскопии обычно выполняются на двух предметных стеклах; один предназначен для окрашивания по Граму для бактерий, а другой - для окрашивания по Гимзе или влажного препарата с гидроксидом калия (КОН) для грибов. Помимо этих методов окрашивания, использовались другие специальные красители, такие как калькофлуоровый белый (CFW), Гомориметенамин-серебро (GMS), лактофеноловый хлопковый синий (LPCB), Циля-Нильсена (ZN) и красители Киньюна. Для культивирования различных типов микробов доступен широкий спектр культуральных агаров, таких как кровяной агар, шоколадный агар, картофельный агар, среда Левенштейна-Йенсена и др. После посева образцов на среду/агар их инкубируют и исследуют ежедневно в течение 1-2 недель для оценки роста микроорганизмов. Микробный рост считается этиологически значимым, если: 1) микроорганизм растет на двух разных средах; 2) наблюдается сливной ( $>10$  колоний) рост в месте посева на плотные среды; 3) результат посева соответствует отчету об окрашивании; или 4) один и тот же организм выращен на повторных соскобах [12].

Ввиду превосходной диагностической эффективности, быстрой диагностики и универсально-

сти, ПЦР все чаще используется для улучшения диагностики широкого спектра инфекционных заболеваний. Рибосомы и рибосомальная РНК (рРНК), необходимы для выживания организма и эволюционно поддерживаются в ходе естественного отбора. 16S рРНК – основной компонент малой субъединицы 30S, высоко консервативен у прокариот, таких как бактерии и археи, и, следовательно, часто используется в качестве мишени ПЦР для диагностики бактериального кератита и определения типа и рода. Согласно последним данным, общая чувствительность и специфичность ПЦР при диагностике бактериального кератита составляют 64-100% и 68-100% соответственно. Более того, работа Shimizu D. и соавт. свидетельствует, что совместное применение 16S-специфичного ПЦР и культурального метода способно статистически достоверно повысить точность диагностики. Более точные, но дорогостоящие методы диагностики, такие как MALDI-TOF-MS или NGS, основанный на 16S рРНК, в настоящий момент активно используются не только в научной, но и клинической практике, хотя и редко.

Помимо традиционного способа визуализации с помощью щелевой лампы, чаще стали использоваться оптическая когерентная томография переднего сегмента (ОКТ-ПС) и конфокальная микроскопия *in vivo*. По сравнению с микроскопией на щелевой лампе преимущество ОКТ-ПС заключается в ее способности точно определять и очерчивать глубину и степень изъязвления роговицы, инфильтратов и помутнений, что может быть использовано для характеристики, количественной оценки и мониторинга прогрессирования различных патологий роговицы, включая ИК. Более того, Soliman W. и кол. сообщают о возможности дифференциальной диагностики с помощью ОКТ-ПС между БК и грибковым кератитом. В своем исследовании они описали специфические паттерны, как ранние локализованные и диффузные некротические стромальные кистозные изменения, позволяющие дифференцировать данные патологии. Однако, как и в большинстве подобных исследований, размер выборки не достаточен для значимых заключений. Конфокальная микроскопия *in vivo* (IVCM) служит еще одним ценным методом визуализации, который позволяет неинвазивно, с высоким разрешением, *in vivo* оценивать структуры и патологии роговицы на клеточном и субклеточном уровне в режиме реального времени. Особенно хорошо данный метод исследован для диагностики грибкового кератита и акантамебного кератита и подробнее описан далее.

Отдельно упоминания заслуживает БК, вызванный ношением контактных линз. Основным этиологическим агентом данного вида БК является *P. aeruginosa* из семейства *Pseudomonadaceae*, которая представляет собой инкапсулированную грамотрицательную палочку. *P. aeruginosa* повсеместно встречается в окружающей среде, включая почву, воду, растительность, раковины, бассейны и поверхности туалетов и сообщается, что до 25% людей являются бессимптомными носителями. Каждая бактерия *P. aeruginosa* содержит довольно большой геном (6 Мбп), клеточная поверхность ее состоит из липополисахарида, волосовидных пилей (фимбрий), альгината, систем секреции III тип, а также она имеет одиночный подвижный жгутик. Адгезия и последующее проникновение в эпителиальные клетки роговицы опосредуются такими факторами, как: 1) присоединение ЛПС к рецепторам, таким как регулятор трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR), галектин и манозосодержащие гликопротеины; 2) присоединение фимбрий к рецепторам, содержащим остатки сиаловой кислоты (как гликолипидом *asialo GM1*); 3) Формирование CFTR-опосредованных липидных рафтов, через которые *P. aeruginosa* проникает в эпителиальные клетки роговицы; 4) описанное еще в 80-ых годах прошлого века формирование биопленки за счет экзополисахарида *Psl*, которая защищает микроколонию от враждебной слезной пленки и локального опсонофагоцитоза [15]. Отдельно стоит упомянуть и систему секреции 3 типа, являющуюся одним из наиболее важных механизмов вирулентности *P. Aeruginosa* и служащую для классификации выделенных организмов на цитотоксические, инвазивные и комменсальные. Цитотоксические штаммы кодируют экзофермент *ExoU*, являющийся внедряемой через систему секреции внутриклеточной фосфолипазой, который вызывает быструю гибель эпителиальных клеток и лейкоцитов роговицы. Инвазивные штаммы же кодируют экзофермент *ExoS* (белок, активирующий N-концевую ГТФазу) и C-концевую *Ras-ADP-рибозилтрансферазу*, индуцирующие апоптоз в инфильтрирующих участках воспаления нейтрофилах и снижающих выработку активных форм кислорода среди уцелевших. Кроме того, глазные штаммы *P. aeruginosa* экспрессируют широкий спектр протеаз, включая металлопротеиназы (протеазу *Las A*, протеазу *Ias B*, щелочную протеазу и модифицированную протеазу), протеазу *IV*, большую экзопроtease (Lep A) и малую экзопроtease и другие экзотоксины, обладающие прямым цитопатическим действием. M.Willcox и коллеги продемонстрирова-

ли, что одним из ключевых механизмов, которые *P. aeruginosa* использует для контроля экспрессии многих факторов вирулентности, является регуляторная система N-ацилированного гомосеринлактона. Данная система также ответственна за так называемый феномен «чувство кворума», когда транскрипция генов бактерий определяется плотностью и составом локальной популяции бактерий и позволяет бактериями эффективнее уклоняться от иммунного ответа хозяина до тех пор, пока не достигнута критическая плотность популяции, необходимая для начала активного и эффективного вторжения в близлежащие ткани [22].

Несмотря на многочисленные исследования, точные механизмы, посредством которых контактные линзы predisполагают к инфекции, до конца не ясны. Согласно M.Willcox наиболее вероятными источниками патогенов при ИК, ассоциированном с ношением линз, являются бактериальное загрязнение контейнеров для контактных линз [23] и несоблюдение правил гигиены, таких как адекватная дезинфекция или индивидуальное использование контактных линз, что было убедительно продемонстрировано A. Zimmerman и коллегами на основе опроса около 1 тыс. людей [25]. Однако, как было показано ранее одной только колонизации микроорганизмами при условии сохранной контактной роговицы недостаточно для развития ИК. По этой причине БК, связанный с контактными линзами, был описан как многофакторное состояние, в основе которого лежат патофизиологические процессы, связанные с изменением микроокружения поверхности глаза. Ключевыми факторами в развитии данного типа кератита согласно статье L.Ung являются: адсорбция иммунных белков слезы на поверхности хрусталиков, что тем самым ограничивает их доступность и активацию, что влечет за собой снижение защитных свойств слезы; снижение слущивания эпителия поверхности глаза, что создает благоприятные условия для колониеобразования и продукции биопленок; усиление адгезии патогенов к эпителию роговицы; индукция дисбиоза поверхности глаза [18]. Значимость изменения микробиоты при данном заболевании была изучена в работе P.Sankaridurg, включавшей 330 человек, носивших ночные линзы. Так у участников с бессимптомным ношением линз наиболее часто выделялись грамположительные бактерии, которые, как правило, представляли собой нормальную наружную микробиоту глаза. Среди грамположительных бактерий частота *Streptococcus pneumoniae* была выше у пациентов с БК, ассоциированным с ношением линз (7,6

против 0,6%;  $P < 0,0001$ ) [4]. В исследовании Х. Шин и кол., также акцентируют свое внимание на изменении микробиоты глаза у людей, носивших глазные линзы, используя для анализа метода секвенирования на основе гена 16S рРНК. Авторы обнаружили, что по сравнению не носящими контактные линзы, микробиота людей, носящих контактные линзы, отличалась большей изменчивостью и, более того, была похожа на микробиоту кожи нижнего века с более высоким содержанием *Methylobacterium*, *Lactobacillus*, *Acinetobacter* и *Pseudomonas* и более низким содержанием *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Corynebacterium*. На основании результатов авторы делают заключение, что ношение контактных линз изменяет микробную структуру конъюнктивы глаза, делая ее более похожей на микробиоту кожи нижнего века. В небольшой работе J. Andersson и коллег заключается, что общий профиль микробиоты конъюнктивы не изменяется при ношении контактных линз или ассоциированном с ним бактериальном кератите, однако у некоторых людей микробиота конъюнктивы может содержать условно-патогенные микроорганизмы, вызывающие бактериальный кератит, связанный с контактными линзами [2].

Стоит отметить, что несмотря на то, что обе, упоминаемые выше, работы отмечают значительное изменение микробиоты при ношении контактных линз, описанные изменения диаметрально различаются, а третьей работе выборка включала лишь 28 человек в активной группе и 28 в группе контроля. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования в данной области так как полученных свидетельств недостаточно для формирования однозначного заключения.

## 2) простейшие

Акантамёбный кератит (АК) – редкая, но угрожающая зрению инфекция роговицы, вызываемая условно-патогенным микроорганизмом, принадлежащим к роду *Acanthamoeba*. Это свободноживущие протисты, рассеянные в различных средах, включая воздух, почву, пресную воду, водопроводную воду, больничное оборудование, сточные воды и т.д. Основными факторами риска развития акантамёбного кератита являются длительное ношение контактных линз, травма роговицы, плавание во время ношения контактных линз и образование биопленки на контактных линзах [9]. Хотя заболеваемость АК различна в мире (0,13 – 33 случая на миллион), в последние годы показатели заболеваемости неуклонно растут, особенно в развитых странах.

*Acanthamoeba* в настоящее время подразделяются на двадцать два различных генотипа (Т1–

Т22) на основе типирования гена 18S рРНК. Генотипирование *Acanthamoeba* важно, потому что разные генотипы демонстрируют различия в клинических проявлениях и реакции на медикаментозную терапию. Было показано, что по крайней мере восемь генотипических классов (Т2, Т3, Т4, Т5, Т6, Т10, Т11 и Т15) вызывают АК, причем наиболее распространенным причинным генотипом является Т4, представителями которого являются *Acanthamoeba castellanii* и *Acanthamoeba polyphaga*.

Прогрессирование акантамёбного кератита происходит в две основные фазы. Начальная фаза, когда инфильтрация ограничена эпителием роговицы, и вторичная фаза, когда паразит проникает в нижележащую строму. Попадая в строму, происходит обширное повреждение коллагенового матрикса, что провоцирует воспалительную реакцию. Первым этапом патогенеза АК является адгезия к поверхности роговицы. Процесс адгезии опосредуется рядом белков, наиболее важный из которых – МВР. Процесс стромальной инвазии опосредуется рядом ферментов, продуцируемых амёбой, таких как металлопротеиназы и сериновые протеиназы. Эти протеиназы оказывают мощный цитопатический эффект на клетки хозяина, а также разрушает базальную мембрану эпителия и стромальный матрикс, что позволяет амёбе проникать в более глубокие слои роговицы. Y. Wang в недавней работе продемонстрировали, что комменсальная микрофлора глаза может служить естественным барьером для *Acanthamoeba castellanii*. Они оценивали взаимодействие между *A. castellanii* и комменсалами с помощью анализа цитопатического эффекта на культуре с участием *A. castellanii*, *S.aureus* или *E. coli* и клеток млекопитающих. Полученные результаты затем были подтверждены с использованием мышинной модели *ex vivo*. Авторы показали, что присутствие бактериальных культур значительно снижает фагоцитарную и инвазивную активность *A. Castellanii*. Эти результаты могут указывать на то, что дисбиоз микробиоты глаза может быть важным фактором риска развития АК, так как сильно влияет на инфильтративную фазу патогенеза [20].

Диагностика АК на основании клинических проявлений может быть затруднена, поскольку начальные признаки и симптомы неспецифичны и могут встречаться и при других. У пациента могут быть только незначительные раздражения глаз, слезотечение или нечеткость зрения. Однако сильная глазная боль часто является отличительной чертой АК, связанной с прогрессированием инфекции и интенсивным стромальным воспалением. В течение первых двух недель после зара-



жения в глазу могут наблюдаться хамелеоноподобные эпителиальные изменения, называемые «грязным эпителием». Эти изменения включают псевдодендритоформную эпителиопатию с серыми эпителиальными помутнениями. Необычные инфильтраты вдоль излучающих нервов роговицы (известные как радиальный кератоневрит) могут проявляться по мере прогрессирования заболевания, при этом парацентральный кольцевой инфильтрат является патогномоничным признаком АК. Кроме того, стромальные инфильтраты, вызванные АК, часто являются мультифокальными, а не монофокальными, как это обычно наблюдается при бактериальном кератите. Микроскопия соскоба с роговицы с окраской на калькофлуор белый, культуральный и ПЦР-метод активно применяются в настоящее время для диагностики АК. Как упоминалось ранее, использование конфокальной микроскопии *in vivo* является ценным дополнением к диагностическому арсеналу АК. В зависимости от вида АК может проявляться различными морфологическими формами, включая: (а) кисты с двойными стенками (спящая форма) диаметром ~15-30 мкм, расположенные в эпителии и/или строме, что является наиболее широко известным признаком АК; (б) трофозоиты (активная форма) размером 25-40 мкм, проявляющиеся в виде гипертрофизированных структур, хотя их трудно отличить от других гиперрефлексивных изменений в инфицированных роговицах; (в) яркие пятна; г) перстни с печатками; и (е) периневральные инфильтраты, патогномоничный признак АК, проявляющийся в виде хорошо отражающих пятен с окружающими веретенообразными материалами. Конфокальная микроскопия *in vivo* демонстрирует чувствительностью и специфичностью 80,0-100% и 84,0-100% соответственно.

### 3) вирусный

Кератит, вызванный вирусом простого герпеса (HSV), является основной причиной монокулярной инфекционной слепоты в развитых странах из-за помутнения стромы. На 2012 год глобальная заболеваемость кератитом, вызванным вирусом простого герпеса, оценивалась примерно в 1,5 миллиона человек, при этом ежегодно регистрируется 40 000 новых случаев тяжелого монокулярного нарушения зрения или слепоты ассоциированного с данным типом кератита. В Соединенных Штатах приблизительно 500 000 человек имеют глазную ВПГ-инфекцию, при этом лечение новых и рецидивирующих случаев обходится в 17,7 млн долларов в год. Более того, показано, что примерно у каждого пятого пациента с глазной инфекцией HSV развивается стромальный кера-

тит, способный привести к утрате зрения. Таким образом, HSV-ассоциированный кератит представляет из себя значимую проблему для системы здравоохранения развитых стран.

ВПГ представляет собой линейный двуцепочечный ДНК-вирус, окруженный липидной двухслойной оболочкой, содержащей гликопротеины, который классифицируется как  $\alpha$ -член семейства Herpesviridae. Для проникновения в клетку вирус использует гликопротеины В и С, а также нектин-1, необходимый для выхода капсида в цитоплазму, где в дальнейшем использует ферментную систему хозяина для сборки новых вирионов. В течение 12-24 часов после заражения, когда происходит репликация вируса, эпителиальные клетки набухают, вызывая разрушение поверхностных слоев с последующим лизисом клеток. Показано, что продукция интерферонов типа I (IFN- $\alpha/\beta$ ) инфицированными клетками эпителия роговицы, ограничивают распространение вируса, делая соседние клетки менее восприимчивыми к проникновению и продукции вируса. Наличие специфических IgG и sIgA, тропных к антигенам ВПГ в слезе и строме также замедляет распространения вируса. Основными эффекторными клетками в патогенезе ВПГ-ассоциированного кератита являются нейтрофилы, продуцирующие протеолитические ферменты, CD4<sup>+</sup> Т-клетки, продуцирующие IL-2 и IFN- $\gamma$  и запускающие Th1-ответ и эффекторные CD8<sup>+</sup> Т-клетки, отвечающие за цитотоксичность. Показано, что CD8<sup>+</sup>Т-клеточный ответ направлен в основном против гликопротеина В, однако существуют и другие эпитопы вируса, комплементарные TCR. Стоит отметить, что множество механизмов и индивидуальных факторов влияют на патогенез ВПГ-ассоциированного кератита, однако дисбиоз микробиоты среди них не упоминается и на февраль 2023 года в базе данных PubMed нет ни одной работы, посвященной этой проблеме.

Первичная ВПГ-инфекция может передаваться при непосредственном контакте с инфицированными очагами поражения или их выделениями. Как правило, это происходит при воздействии вируса, бессимптомно выделяющегося слизистыми оболочками, с инкубационным периодом от 1 до 28 дней. После первичного инфицирования ВПГ распространяется ретроградным аксональным транспортом, вызывая латентную инфекцию в ганглиях чувствительных нервов, включая ганглии тройничного нерва. Рецидивирующие инфекции возникают, когда вирус реактивируется из латентного состояния и возвращается к роговице, где повторно стимулирует воспалительную реакцию.

Герпетический кератит (ГК) включает три основных подтипа: эпителиальный, стромальный и эндотелиальный. Клинические признаки эпителиального кератита включают географические язвы роговицы с дендритным хвостом или дендритный кератит. Это происходит после прямого вторжения вируса и является наиболее распространенным подтипом. Стромальный подтип, являющийся проявлением иммунного ответа, можно разделить на дисковидный кератит, иммунный СК и некротизирующий кератит. Эндотелиальный кератит проявляется ороговевшими преципитатами в виде линий отторжения и отеком стромы.

В первую очередь ГК диагностируется по клиническим проявлениям при осмотре с помощью щелевой лампы. Наиболее частые симптомы включают покраснение, выделения, слезотечение, раздражение, зуд, боль и светобоязнь. У большинства пациентов симптомы регрессируют самостоятельно по истечению первых 2 недель. При осмотре с помощью щелевой лампы, эпителиальный кератит проявляется в виде крупных зернистых пятен, образующих точечные очаги, но они быстро сливаются и образуют дендритные очаги с отечными краями. Стромальный же подтип при физическом осмотре кажется непрозрачным или побелевшим из-за стромальной инфильтрации, однако при осмотре с помощью щелевой лампы отмечается наличие некроза и изъязвлений. Диагностические тесты могут потребоваться в следующих случаях: для подтверждения первоначального диагноза, атипичных или осложненных случаев, неопределенного диагноза и подозрения на ВПГ-инфекцию новорожденных. Вирусная культура считается золотым стандартом для эпителиальных ГК, однако в последние годы уступает место ПЦР-диагностике. Различные исследования показали, что чувствительность ПЦР-тестирования составляет от 70% до 100%, а специфичность – от 68% до 98%. Стоит отметить, что специфичность ПЦР сильно уступает гистологическому и ИФ-анализу.

#### 4) грибковый

Грибковые кератиты, или кератомикозы, представляют собой инфекции роговицы, вызванные патологическими или нормальными грибами (как правило нитчатыми грибами или дрожжами), встречающиеся при травмах роговицы, у людей, перенесших операции на роговице или имеющих хронические заболевания поверхности глаза. К другим факторам риска также относится применение топических кортикостероиды и ношение контактных линз. Из организмов, вызывающих кератит, грибы остаются одними из самых сложных организмов для диагностики и лечения. Так-

же было показано, что кератомикозы могут быть более вирулентными и разрушительными по сравнению с инфекцией бактериального происхождения. Так в работе T.Wong и соавт., было показано, что по сравнению с бактериальным кератитом грибковый кератит чаще перфорировался, чем бактериальный кератит (ОР = 5,28, 95% ДИ, 1,35-20,66), и требовал сквозной кератопластики (ОШ = 5,86, 95% ДИ, 2,06-16,69).

Инфекции, вызванные мицелиальными грибами, такими как *Fusarium* и *Aspergillus*, встречаются преимущественно в странах с тропическим климатом: на юге США, в Мексике, Центральной Америке, Южной Америке, Африке, на Ближнем Востоке, в Китае, Индии, Юго-Восточной Азии. В этих регионах грибковые кератиты могут составлять до 80% инфекционных кератитов. Так в ретроспективном исследовании, проведенном в Северной Индии у людей с подозрением на грибковый кератит только в 31% удалось выделить этиологический агент: *Aspergillus* spp. (47,6%) и *Fusarium* spp. (16 %), наряду с подгруппой меланизированных грибов (22%) были наиболее часто встречающимися возбудителями. Похожая картина наблюдается и в остальных вышеуказанных странах за исключением преобладания *Fusarium* над *Aspergillus* по частоте встречаемости.

Дрожжевые кератомикозы в подавляющем большинстве случаев вызываются *Candida* или *Cryptococcus*. Местная или системная иммуносупрессия является основным фактором риска инфицирования данными микроорганизмами. Дрожжи являются этиологическим агентом примерно в 30 -52% фунгокератитов в странах с умеренным климатом: Европе, севере США, Австралии. В этих регионах грибковый кератит составляет от 1 до 5% инфекционного кератита.

#### Выводы

Клинические признаки кератита присутствуют в различной интенсивности в зависимости от степени воспаления. Снижение остроты зрения вариабельно в зависимости от локализации поражения роговицы относительно зрительной оси, переднекамерной реакции, наличия выделений и/или слезоточивого рефлекса. Некоторые признаки, наблюдаемые во время офтальмологического осмотра, могут повысить вероятность кератомикоза: сероватый эпителий роговицы с изъязвленной или инфильтрированной поверхностью; стромальный инфильтрат с неровными краями, с незначительным воспалением или без него, который при большом увеличении может иногда обнаруживать гифы нитчатых грибов, что объясняет «пушистый» вид краев инфильтрата; пигментные отложения на глубоком участке язвы. Показано,

что конфокальная микроскопия, выполненная *in vivo*, является ценным инструментом для обнаружения грибковых нитей при грибковом кератите, однако он не позволяет различить *Fusarium* от *Aspergillus* spp, таким образом соскоб роговицы при использовании щелевой лампы с последующим культивированием по-прежнему является золотым стандартом для определения видов грибов. Тем не менее по данным литературы, общая

чувствительность и специфичность IVCM при выявлении грибковых возбудителей, особенно мицелиальных грибов, оцениваются в 66,7 – 85,7% и 81,4 – 100% соответственно. При микроскопии после окрашивания по Граму, также можно использовать окраску по Грюнвальду, Гимзе или такие красители как калькофлуор белый и лактофеноловый хлопковый синий.

#### Список источников

1. Alarcon I. et al. Factors impacting corneal epithelial barrier function against *Pseudomonas aeruginosa* traversal. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011. Vol. 52. No. 3. P. 1368 – 1377. doi: 10.1167/iovs.10-6125
2. Andersson J. et al. Ocular surface microbiota in contact lens users and contact-lens-associated bacterial keratitis // *Vision (Switzerland)*. 2021. Vol. 5. No. 2. doi.org/10.3390/vision5020027
3. Chan V.F. et al. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Infectious and Non-infectious Conjunctivitis // *Ophthalmic Epidemiology*. 2022. Vol. 29. No. 5. P. 473 – 482. doi: 10.1080/09286586.2021.1971262.
4. Fleiszig S.M.J. et al. Contact lens-related corneal infection: Intrinsic resistance and its compromise // *Progress in Retinal and Eye Research*. 2020. Vol. 76. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.100804
5. Galdiero M. et al. Current evidence on the ocular surface microbiota and related diseases // *Microorganisms*. 2020. Vol. 8. No. 7. <https://doi.org/10.1016/j.oftale.2023.08.005>
6. Johnson A.C. et al. Activation of toll-like receptor (TLR)2, TLR4, and TLR9 in the mammalian cornea induces MyD88-dependent corneal inflammation // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005. Vol. 46. No. 2. P. 589 – 595. doi: 10.1167/iovs.04-1077
7. Kels B.D., Grzybowski A., Grant-Kels J.M. Human ocular anatomy // *Clin Dermatol*. 2015. Vol. 33. No. 2. P. 140 – 146. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.006
8. Kumar A., Yu F.-S. Toll-Like Receptors and Corneal Innate Immunity // *Curr Mol Med*. 2006. Vol. 6. No. 3. P. 327 – 237. doi: 10.2174/156652406776894572.
9. Lakhundi S., Siddiqui R., Khan N.A. Pathogenesis of microbial keratitis // *Microbial Pathogenesis*. 2017. Vol. 104. P. 97 – 109. doi: 10.1016/j.micpath.2016.12.013.
10. Lawrence S.L. et al. Crystal structure of *Streptococcus pneumoniae* pneumolysin provides key insights into early steps of pore formation // *Sci Rep*. 2015. Vol. 5. doi.org/10.1038/srep14352
11. Micera A. et al. Toll-like receptors and the eye // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2005. Vol. 5. No. 5. 451 – 458. doi: 10.1097/01.all.0000182537.55650.99
12. Sharma S. Diagnosis of infectious diseases of the eye // *Eye*. 2012. Vol. 26. No. 2. P. 177 – 184. doi: 10.1038/eye.2011.275.
13. Streilein J.W. Ocular immune privilege: Therapeutic opportunities from an experiment of nature // *Nature Reviews Immunology*. 2003. Vol. 3. No. 11. P. 879 – 889. doi: 10.1038/nri1224.
14. Tam C. et al. 3D quantitative imaging of unprocessed live tissue reveals epithelial defense against bacterial adhesion and subsequent traversal requires MyD88 // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. No. 8. doi.org/10.1371/journal.pone.0024008
15. Thanabalasuriar A. et al. Neutrophil Extracellular Traps Confine *Pseudomonas aeruginosa*. Ocular Biofilms and Restrict Brain Invasion // *Cell Host Microbe*. 2019. Vol. 25. No. 4. P. 526 – 536. e4. doi: 10.1016/j.chom.2019.02.007
16. Ueta M. et al. Intracellularly Expressed TLR2s and TLR4s Contribution to an Immunosilent Environment at the Ocular Mucosal Epithelium // *The Journal of Immunology*. 2004. Vol. 173. No. 5. P. 3337 – 3347. doi: 10.4049/jimmunol.173.5.3337
17. Ueta M. Innate immunity of the ocular surface and ocular surface inflammatory disorders // *Cornea*. 2008. Vol. 27. No. SUPPL. 1.
18. Ung L., Chodosh J. Foundational concepts in the biology of bacterial keratitis // *Exp Eye Res*. 2021. Vol. 209. No. 1. Pp. 31-40. doi: 10.1097/ICO.0b013e31817f2a7f
19. Wan S.J. et al. IL-1R and MyD88 contribute to the absence of a bacterial microbiome on the healthy murine cornea // *Front Microbiol*. 2018. Vol. 9. No. MAY. doi.org/10.3389/fmicb.2018.01117
20. Wang Y.-J. et al. Commensals Serve as Natural Barriers to Mammalian Cells during *Acanthamoeba castellanii* Invasion // *Microbiol Spectr*. 2021. Vol. 9. No. 3. P. 127 – 129.

21. Whitcher J.P., Srinivasan M., Upadhyay M.P. Corneal blindness: A global perspective // *Bull World Health Organ.* 2001. Vol. 79. No. 3. P. 214 – 221.
22. Willcox M.D.P. et al. Role of quorum sensing by *Pseudomonas aeruginosa* in microbial keratitis and cystic fibrosis // *Microbiology.* 2008. Vol. 154. No. 8. P. 2184 – 2194.
23. Willcox M.D.P. et al. Contact lens case contamination during daily wear of silicone hydrogels // *Optometry and Vision Science.* 2010. Vol. 87. No. 7. P. 456 – 464. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181e19eda
24. Wong R.L.M. et al. New treatments for bacterial keratitis // *Journal of Ophthalmology.* 2012. Vol. 2012. doi: 10.1155/2012/831502
25. Zimmerman A.B. et al. Water Exposure is a Common Risk Behavior among Soft and Gas-Permeable Contact Lens Wearers // *Cornea.* 2017. Vol. 36. No. 8. P. 995 – 1001.

## References

1. Alarcon I. et al. Factors impacting corneal epithelial barrier function against *Pseudomonas aeruginosa* traversal. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011. Vol. 52.No. 3. P. 1368 – 1377. doi: 10.1167/iovs.10-6125
2. Andersson J. et al. Ocular surface microbiota in contact lens users and contact-lens-associated bacterial keratitis. *Vision (Switzerland).* 2021. Vol. 5.No. 2. doi.org/10.3390/vision5020027
3. Chan V.F. et al. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Infectious and Non-infectious Conjunctivitis. *Ophthalmic Epidemiology.* 2022. Vol. 29.No. 5. P. 473 – 482. doi: 10.1080/09286586.2021.1971262.
4. Fleiszig S.M.J. et al. Contact lens-related corneal infection: Intrinsic resistance and its compromise. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2020. Vol. 76. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.100804
5. Galdiero M. et al. Current evidence on the ocular surface microbiota and related diseases. *Microorganisms.* 2020. Vol. 8.No. 7. <https://doi.org/10.1016/j.mic.2023.08.005>
6. Johnson A.C. et al. Activation of toll-like receptor (TLR)2, TLR4, and TLR9 in the mammalian cornea induces MyD88-dependent corneal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005. Vol. 46.No. 2. R. 589 – 595. doi: 10.1167/iovs.04-1077
7. Kels B.D., Grzybowski A., Grant-Kels J.M. Human ocular anatomy. *Clin Dermatol.* 2015. Vol. 33.No. 2. R. 140 – 146. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.006
8. Kumar A., Yu F.-S. Toll-Like Receptors and Corneal Innate Immunity. *Curr Mol Med.* 2006. Vol. 6.No. 3. R. 327 – 237. doi: 10.2174/156652406776894572.
9. Lakhundi S., Siddiqui R., Khan N.A. Pathogenesis of microbial keratitis. *Microbial Pathogenesis.* 2017. Vol. 104. R. 97 – 109. doi: 10.1016/j.micpath.2016.12.013.
10. Lawrence S.L. et al. Crystal structure of *Streptococcus pneumoniae* pneumolysin provides key in-sights into early steps of pore formation. *Sci Rep.* 2015. Vol. 5. doi.org/10.1038/srep14352
11. Micera A. et al. Toll-like receptors and the eye. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2005. Vol. 5.No. 5. 451 – 458. doi: 10.1097/01.all.0000182537.55650.99
12. Sharma S. Diagnosis of infectious diseases of the eye. *Eye.* 2012. Vol. 26.No. 2. P. 177 – 184. doi: 10.1038/eye.2011.275.
13. Streilein J.W. Ocular immune privilege: Therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nature Reviews Immunology.* 2003. Vol. 3.No. 11. R. 879 – 889. doi: 10.1038/nri1224.
14. Tam C. et al. 3D quantitative imaging of unprocessed living tissue reveals epithelial defense against bacterial adhesion and subsequent traversal requires MyD88. *PLoS One.* 2011. Vol. 6.No. 8. doi.org/10.1371/journal.pone.0024008
15. Thanabalasuriar A. et al. Neutrophil Extracellular Traps Confine *Pseudomonas aeruginosa*. *Ocular Biofilms and Restrict Brain Invasion. Cell Host Microbe.* 2019. Vol. 25.No. 4. R. 526 – 536. e4. doi: 10.1016/j.chom.2019.02.007
16. Ueta M. et al. Intracellularly Expressed TLR2s and TLR4s Contribution to an Immunosilent Environment at the Ocular Mucosal Epithelium. *The Journal of Immunology.* 2004. Vol. 173.No. 5. R. 3337 – 3347. doi: 10.4049/jimmunol.173.5.3337
17. Ueta M. Innate immunity of the ocular surface and ocular surface inflammatory disorders. *Cornea.* 2008. Vol. 27.No. SUPPL. 1.
18. Ung L., Chodosh J. Fundamental concepts in the biology of bacterial keratitis. *Exp Eye Res.* 2021. Vol. 209.No. 1. P. 31-40. doi: 10.1097/ICO.0b013e31817f2a7f
19. Wan S.J. et al. IL-1R and MyD88 contribute to the absence of a bacterial microbiome on the healthy murine cornea. *Front Microbiol.* 2018. Vol. 9.No. MAY. doi.org/10.3389/fmicb.2018.01117

20. Wang Y.-J. et al. Commensals Serve as Natural Barriers to Mammalian Cells during *Acanthamoeba castellanii* Invasion. *Microbiol Spectr*. 2021. Vol. 9.No. 3. P. 127 – 129.
21. Whitcher J.P., Srinivasan M., Upadhyay M.P. Corneal blindness: A global perspective. *Bull World Health Organ*. 2001. Vol. 79.No. 3. P. 214 – 221.
22. Willcox M.D.P. et al. Role of quorum sensing by *Pseudomonas aeruginosa* in microbial keratitis and cystic fibrosis. *Microbiology*. 2008. Vol. 154.No. 8. P. 2184 – 2194.
23. Willcox M.D.P. et al. Contact lens case contamination during daily wear of silicone hydrogels. *Optometry and Vision Science*. 2010. Vol. 87. No. 7. P. 456 – 464. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181e19eda
24. Wong R.L.M. et al. New treatments for bacterial keratitis. *Journal of Ophthalmology*. 2012. Vol. 2012. doi: 10.1155/2012/831502
25. Zimmerman A.B. et al. Water Exposure is a Common Risk Behavior among Soft and Gas-Permeable Contact Lens Wearers. *Cornea*. 2017. Vol. 36.No. 8. P. 995 – 1001.

### Информация об авторах

**Джерештиева М.С.**, аспирант, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, [merjen.bagyeva@gmail.com](mailto:merjen.bagyeva@gmail.com)

**Тлупова Т.Г.**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий курсом офтальмологии, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова

**Теуважукова Д.А.**, ассистент, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, [di.teu.00@mail.ru](mailto:di.teu.00@mail.ru)

**Алсаирафи Марам Ахмед Ибрахим Али Абдулла**, врач-офтальмолог отделения микрохирургии глаза, Республиканская клиническая больница, г. Нальчик, [Maеaasrmyn@gmail.com](mailto:Maеaasrmyn@gmail.com)

**Аль Дубай Раад Набиль Мохаммед Абдульхамид**, ординатор, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, [raad.aldubai20@mail.ru](mailto:raad.aldubai20@mail.ru)

© Джерештиева М.С., Тлупова Т.Г., Теуважукова Д.А., Алсаирафи Марам Ахмед Ибрахим Али Абдулла, Аль Дубай Раад Набиль Мохаммед Абдульхамид, 2025