

Патогенез и клинические особенности течения грибковых кератитов (обзор литературы)

Н.И. Бельская¹А.С. Обрубов^{1,2}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 123242, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»
Филиал № 1 «Офтальмологическая клиника»
Мамоновский пер., 7, Москва, 123001, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(1):12–19

В обзоре литературы представлены сведения, касающиеся патогенеза развития кератитов грибковой этиологии, а также наиболее характерных клинических признаков, которые помогут врачам-офтальмологам заподозрить грибковую этиологию заболевания. В условиях малой доступности и информативности лабораторно-инструментальных методов диагностики анализ анамнеза и клинической картины остается во многом единственной информацией, на которую опирается офтальмолог при постановке диагноза и определении дальнейшей лечебной тактики. Обзор содержит результаты ряда исследований. Отражены стадии развития грибковой инфекции роговицы, которые представлены фазами адгезии, инвазии, морфогенеза и токсигенности. Показано, что наиболее достоверными признаками грибковых кератитов являются: фестончатые зазубренные края дефекта, выступающий, сухой, крошковидный или творожистый структурированный вид инфильтратов и некротических масс, сателлитные, или отсевные, инфильтраты, характерные изменения цвета зоны поражения роговицы. Тяжесть грибкового язвенного дефекта роговицы коррелирует с неблагоприятным прогнозом исхода заболевания. Грибковые кератиты при распространении инфекции могут осложняться развитием грибковой глаукомы со злокачественным течением и эндофтальмитом. Возможны случаи микст-инфекции. Практически ни один из признаков не является патогномоничным для кератомикозов. Однако оценка всех признаков в совокупности может значительно повысить вероятность правильной постановки диагноза. Требуется обучение офтальмологов распознаванию клинических признаков инфекционных кератитов. В то же время необходимо дальнейшее совершенствование и более широкое внедрение современных методов оперативной диагностики этиологических факторов инфекционных кератитов.

Ключевые слова: грибковый кератит, инфекции роговицы, микробные кератиты, патогенез

Для цитирования: Бельская Н.И., Обрубов А.С. Патогенез и клинические особенности течения грибковых кератитов (обзор литературы). *Офтальмология*. 2021;18(1):12–19. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-12-19>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Pathogenesis and Clinical Features of Fungal Keratitis (Review)

K.I. Belskaia¹, A.S. Obruchov^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya str., 2/1, b. 1, Moscow, 123242, Russian Federation

² City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Branch № 1, Ophthalmological hospital
Mamonovskiy lane, 7, Moscow, 123001, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(1):12–19

In this review we presented the information about pathogenesis of mycotic keratitis and the most characteristic clinical signs that can help ophthalmologists to suspect mycotic etiology. In conditions of poor accessibility and informativeness of laboratory and instrumental diagnostic tests, the analysis of the anamnesis and the clinical signs remain the only information that can be used by a physician while making a diagnosis and choosing treating strategies. This review contains the results of a number of studies. In the review we show the progression phases of cornea mycotic infection, among them adherence, invasion, morphogenesis and toxigenicity. We also reveal that the most characteristic clinical signs of mycotic keratitis are scalloped rough edge of stromal defect, prominent dry crumbly or caseous structured view of infiltrates and necrotic masses, satellite infiltrates, certain changes of color of the defected area. Heaviness of mycotic keratitis ulcer defect has a correlation with an unfavourable prognosis for disease. Mycotic keratitis during contagion can be complicated by mycotic glaucoma with a malignant disease course and endophthalmitis. There can be cases with mixed infection. While Almost No clinical sign is pathognomonic for keratomycoses, summing up all the signs can verify the diagnosis. Ophthalmologists need training in the recognition the clinical signs of infectious keratitis. Also new methods of fast diagnostics of infectious keratitis etiology and implementation on a large scale are needed.

Keywords: Fungal keratitis, corneal infections, microbial keratitis, pathogenesis

For citation: Belskaia K.I., Obruchov A.S. Pathogenesis and Clinical Features of Fungal Keratitis (Review). *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(1):12–19. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-12-19>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

В последние годы частота грибковых кератитов увеличивается во всем мире, и инфекция становится все более серьезной проблемой, нередко приводя к слепоте. По примерным оценкам ежегодно в мире регистрируется около 1 миллиона случаев грибковых поражений роговицы [1].

Микробиологические исследования при инфекционных кератитах являются «золотым стандартом» для определения этиологии заболевания. Однако, даже если получена положительная культура инфекционных агентов, последующий рост и идентификация микроорганизмов происходят только в 40–60 % случаев, а при небактериальной инфекции эти показатели значительно снижаются [2]. Кроме того, получение результатов исследования занимает продолжительное, нередко критически значимое для исхода заболевания время. Современные некультуральные методы диагностики остаются дорогостоящими и, к сожалению, малодоступными для большинства офтальмологов. Поэтому подбор терапии при инфекционных кератитах и язвах роговицы часто происходит эмпирически, без микробиологических данных. Даже в случаях взятия материала на исследование обычно рекомендуется начинать лечение как можно скорее. Это оправдано в том числе и потому, что большинство случаев бактериальных кератитов будет реагировать на современные антибиотики широкого спектра действия. Однако успех такой эмпирической терапии во многом будет зависеть от способности клинициста на основе анамнеза и клинических признаков определить или заподозрить в том числе не бактериальные

и атипичные организмы, такие как грибы, акантамеба и вирусы. Неумение идентифицировать таких возбудителей повышает вероятность неблагоприятного исхода заболевания. Стоит отметить, что грибковые кератиты значительно чаще других инфекционных кератитов требуют применения хирургических методов лечения [3].

Мы обобщили имеющиеся в настоящее время литературные данные, касающиеся патогенеза и клинических особенностей грибковых кератитов, которые помогут клиницисту вовремя заподозрить небактериальную этиологию заболевания и своевременно начать этиотропную противогрибковую терапию.

В клинической микологии выделяют две основные группы грибов — плесневые (гифальные или нитчатые) и дрожжевые. Описано более 105 видов грибов, вызывающих грибковые заболевания глаз, которые классифицированы в 56 родов. Из них около 70 видов могут вызывать поражения роговицы [4]. Наиболее часто среди нитчатых грибов, вызывающих грибковые кератиты, встречаются представители родов *Fusarium*, *Aspergillus* (светлоокрашенные, или непигментированные, или гифалофитомицеты) и представители рода *Curvularia* (темноокрашенные, или пигментированные, или феофитомицеты). Наиболее частым родом дрожжеподобных грибов, вызывающих грибковые кератиты, является род *Candida* [5].

Развитие грибковой инфекции роговицы связано с изменением одной или нескольких систем ее противоинфекционной защиты: эпителиального барьера, слезной пленки, мигания. Воспалительный ответ

K.I. Belskaia, A.S. Obruchov

Contact information: Obruchov Anatoly S. as.obrubov@yandex.ru

Pathogenesis and Clinical Features of Fungal Keratitis (Review)

на инфекцию зависит от особенностей размножения грибов, их токсинов, секретлируемых протеолитических ферментов и грибковых антигенов [6].

Патогенное действие грибов связано как с прямым физическим повреждением роговицы, так и с повреждением, связанным с ее инфильтрацией лейкоцитами, микотическими токсинами и ферментами [7]. Развитие грибковой инфекции роговицы проходит несколько фаз: адгезия, инвазия, морфогенез и токсигенность [8].

В фазу адгезии имеет место фиксация связывающих агентов тканей роговицы (ламинин, фибронектин, коллаген) с маннаном и маннапротеинами наружного слоя дрожжеподобных грибов и филаментов [8, 9].

Во время фазы инвазии диссеминация инфекционного агента приводит к поражению всей роговицы и вовлечению в процесс передней камеры глаза. Инвазия гриба в ткани роговицы доказана морфологически [8, 10, 11]. Некоторыми авторами обосновано, что характер роста и инвазии грибов в роговице может существенно отличаться в зависимости от вида грибов [7, 12]. Так, для грибов рода *Fusarium* более характерен «горизонтальный», параллельно коллагеновым волокнам, рост грибов, тогда как для многих грибов рода *Aspergillus* более характерен «вертикальный», перпендикулярно коллагеновым волокнам, рост грибов в глубину. Это приводит к нарушению нормального расположения волокон коллагена стромы роговицы. В то же время отмечается, что в пределах одного рода разные виды грибов могут иметь разный характер роста [12]. Нитчатые грибы способны перфорировать интактную десцеметову оболочку [7, 13]. После этого формируется единый комплекс «хрусталик — радужка — грибковый агент» в области зрачка. При тяжелом течении нормальный дренаж водянистой влаги нарушается, возрастает внутриглазное давление, что приводит к развитию грибковой глаукомы со злокачественным течением [8, 14]. Кроме того, распространение грибковой инфекции в область трабекулярного аппарата или через влагу передней камеры в заднюю камеру может приводить к развитию грибкового эндофтальмита [15]. Способность грибов к инвазии напрямую связана с грибковой нагрузкой и обратно пропорциональна интенсивности воспалительного ответа [3].

Грибковый морфогенез позволяет грибу, вызвавшему кератомикоз, вторгнуться в ткани роговицы, которые зачастую не имеют оптимальных условий для его нормальной жизнедеятельности [16].

Во время фазы морфогенеза гриб претерпевает фенотипические изменения. Организм гриба существует в формах «внутригрибовые гифы», «гифа-в-гифе» и в обычной морфологической форме с утолщенными клеточными стенками. Такие изменения строения позволяют грибку развивать резистентность по отношению к иммунному ответу макроорганизма и антимикотической терапии [17, 18].

Еще одним важным фактором морфогенеза является возможность образования биопленок, что особенно

характерно для нитчатых грибов рода *Fusarium*, а также дрожжевых грибов рода *Candida* [19, 20]. При этом развивается так называемая инфекционная кристаллическая кератопатия с характерными инфильтратами белого или серого цвета, четкой формы с ветвящимися острыми иглоподобными краями. Для такой кератопатии характерен медленный рост. Биопленки определяются как структурированное сообщество микроорганизмов, окруженных внеклеточным матриксом собственного производства, состоящим из полисахаридов, со способностью адгезии к инертной (например, контактные линзы) или живой поверхности. Эти биопленки устойчивы к большинству противомикробных препаратов [21, 22]. Есть данные, показывающие, что формирование таких пленок чаще всего связано с заносом инфекции через устройства, полимерные соединения (например, материалы из пластика) или с предшествующими оперативными вмешательствами. Наиболее часто инфекционная кристаллическая кератопатия описывается при некоторых бактериальных инфекциях (стафилококки, микобактерии и другие), что требует особого внимания ввиду сложности лечения таких состояний [21].

При кератитах, вызванных *Candida albicans*, гены *Sar6p* грибка могут продуцировать протеиназы, которые вызывают превращение дрожжевидных форм грибка в инвазивные нитевидные формы [23].

Есть данные о явлениях повышенной вирулентности новых форм грибов в роговице, местные защитные механизмы которой были в подавленном состоянии из-за применения кортикостероидов [8, 24]. Кортикостероиды и другие иммунодепрессанты способствуют развитию грибковых инфекций, подавляя транскрипцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Они снижают антиинфекционную активность макрофагов и способность нейтрофилов к адгезии [25].

В фазу токсигенности происходит секреция токсинов и ферментов в инфицированных тканях роговицы. Особое значение имеет выработка таких веществ, как дезоксиниваленол, нивалинол, диацетоксисцирпенол, фузаровая кислота, а также грибковые протеиназы [26, 27]. Поверхностные маннопротеины гиф или псевдогиф препятствуют фиксации нейтрофилов, тем самым подавляя фагоцитоз [3, 7]. Микотоксины, выделяемые грибами, обладают антибактериальным, противовирусным, противоопухолевым и антифагоцитарным действием и подавляют местную иммунную функцию [7]. Некоторые грибы, такие как *Candida*, продуцируют различные протеазы, например протеазы аспартиловой кислоты, нейтральные и карбоксильные протеазы, которые повышают способность гриба к инвазии [7, 23]. Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют окончательно установить вклад всех грибковых протеиназ в патогенез кератита [8].

Рядом авторов была изучена корреляция между грибковой нагрузкой глаза и ответной воспалительной реакцией организма. Было выявлено, что количество

воспалительных клеток обратно пропорционально грибковой обсемененности [3, 8, 28], то есть чем больше контаминация этиологическим агентом, тем меньший воспалительный ответ можно наблюдать у макроорганизма. Существуют несколько теорий, объясняющих это явление. Во-первых, в инициальную фазу развития грибкового кератита полиморфноядерные клетки уменьшают грибковую нагрузку на роговицу путем фагоцитоза и деструкции чужеродных агентов за счет выработки свободных радикалов [29]. Другое возможное объяснение состоит в том, что возрастающее количество микроорганизмов вырабатывает большое количество токсинов и ферментов, которые подавляют воспалительный ответ и обеспечивают беспрепятственный рост и размножение грибов [3]. В то же время попытки фагоцитоза грибковых агентов приводят к высвобождению внеклеточных лизосомальных ферментов и метаболитов кислорода, которые растворяют коллаген стромы роговицы [7].

Грибы не способны проникать в неповрежденные ткани глаза. Заражению обычно предшествует травматическое воздействие. Поэтому травма является основным предрасполагающим фактором грибкового кератита, который отмечается у 40–60 % пациентов [30, 31]. Травма может носить вторичный характер, например у пользователей контактными линзами [30] или после предшествующих оперативных вмешательств на глазах [13]. Травматические факторы растительного и животного происхождения (в том числе частицы пыли) или напрямую внедряются в строму роговицы, или способствуют истиранию эпителия роговицы, обеспечивая проникновение грибковых агентов [32–34].

В отличие от большинства бактериальных кератитов, грибковая инфекция развивается, как правило, медленно [35]. Клинические проявления могут возникать уже через 24–48 часов после попадания инфекции или могут быть отсрочены на 10–20 дней. За это время возможна обширная репликация грибов еще до их обнаружения организмом хозяина [7]. Наиболее часто начало заболевания является подострым, может напоминать бактериальный или вирусный конъюнктивит. Пациенты предъявляют жалобы на светобоязнь, слезотечение, чувство инородного тела на поверхности глаза или дискомфорт, затуманивание зрения, красноту глаза [36–39]. Интенсивный инфекционный воспалительный процесс обычно приводит к выделениям из глаза. Однако для грибковых кератитов характерно более скудное отделяемое, чем при других инфекциях [39].

В начальный период заболевания дефект эпителия может иметь древовидную форму, что требует дифференциальной диагностики с герпетическими кератитами [7, 40, 41]. По данным некоторых авторов ухудшение зрения часто не проявляется в первую неделю заболевания [38]. Течение заболевания нередко является волнообразным. Однако грибковые кератиты, вызванные грибами рода *Fusarium*, могут протекать очень интенсивно. Они вызывают небольшую лейкоцитарную

инфильтрацию роговицы, что способствует их более широкому и глубокому росту [7]. При отсутствии антимикотической терапии наступает внезапное ухудшение — увеличивается площадь инфильтрата и его глубина, появляется и нарастает гипопион [38]. В случае местного применения кортикостероидов возможен светлый промежуток кажущегося улучшения, который в течение недели завершается резким ухудшением клинической картины. Нарастает отек конъюнктивы, увеличивается количество отделяемого, значительно ухудшаются зрительные функции [38].

Клиническая картина грибковых кератитов зависит от вида гриба, однако существуют общие признаки, характерные для большинства грибов и не характерные для бактериальных кератитов. К таким наиболее достоверным, часто встречающимся признакам относятся: фестончатые зазубренные края дефекта, выступающий, сухой, крошковидный или творожистый структурированный вид инфильтратов и некротических масс (которые представляют собой фрагменты клеток, спор и мицелия гриба), сателлитные (или отсевные) инфильтраты, изменения цвета зоны поражения на любой цвет кроме белого и желтого (которые не являются специфичными для конкретной инфекции). Менее достоверными признаками являются отложения экссудата на эндотелии, формирование иммунных колец в роговице [42–45].

Инфильтраты роговицы чаще имеют кольцевидную форму и располагаются в строме на различной глубине [38]. Изменения эпителия часто менее выражены, чем изменения в глубжележащей строме. В ряде случаев эпителий может представляться интактным [7].

Характерный фестончатый вид краев язвы роговицы является одним из наиболее специфических признаков грибковой инфекции, который отмечается у 70–80 % пациентов [40, 42]. Однако подобные изменения могут наблюдаться и в 48 % кератитов бактериальной этиологии [42]. Распространение инфильтрации за пределы краев язвенного дефекта больше говорит в пользу грибковой инфекции [7].

Характерный вид инфильтратов и некротических масс язвенных дефектов отмечают многие авторы [29, 42, 44]. Однако в трети случаев такой вид может встречаться и при бактериальных кератитах [42].

Одним из характерных признаков грибковых кератитов является наличие сателлитных инфильтратов роговицы. Они представляют собой отдельные инфильтраты или микроабсцессы роговицы, окружающие основную язву и отделенные от нее прозрачным участком [7]. Их наличие говорит о диссеминации грибковой инфекции в роговице. Иногда они могут иметь связь с основным инфильтратом в виде инфильтрационной «дорожки» [39, 42]. Частота встречаемости данного признака редко превышает 25 % [40, 42], хотя в некоторых исследованиях показано, что частота доходит до 73 % [35], что, возможно, связано с особенно тяжелым контингентом больных, поступивших в данное учреждение. Значительно реже

подобные инфильтраты могут встречаться при некоторых бактериальных инфекциях и акантамемных кератитах [42, 46–48].

Классические признаки грибкового кератита, вызванного нитчатными грибами, включают в себя «сухой» стромальный инфильтрат серого или серо-белого цвета, эпителиальные дефекты с неровными, фестончатыми краями. Эпителий может быть неповрежденным и приподнятым [7].

Существуют некоторые особенности клинических проявлений грибковых кератитов в зависимости от этиологического агента.

Так, кератит, вызванный грибами рода *Aspergillus*, проявляется в двух формах: фликтеноподобной и язвенной [49]. Фликтеноподобная форма развивается при локализации мицелия гриба в поверхностных слоях роговицы. При такой форме кератомикоза раздражение глаз возникает спустя 2–3 дня после травмы, появляются светобоязнь, слезотечение, перикорнеальная инъекция. В центре роговицы образуются беловатые или желтовато-белые помутнения, окруженные единичными сосудами. Помутнение напоминает фликтену, состоит из плотной сухой массы, которая легко соскабливается острой ложечкой [49]. Язвенная форма аспергиллезного кератита протекает очень тяжело, с явлениями раздражения глаза и формированием гипопиона. Такое течение кератомикоза может осложниться эндофтальмитом или панеофтальмитом. Инфильтрат при язвенной форме аспергиллезного кератита серо-белого цвета с сухой крошковидной поверхностью, несколько выступает вперед и окружен демаркационной бороздой или линией желтого цвета [50]. Он захватывает обширную часть роговицы, легко соскабливается. При глубоком проникновении грибка может развиться язва, напоминающая ползучую. В последующем происходит отторжение инфильтрата, который является секвестром роговицы, проросшим грибом. На месте поражения остается интенсивное помутнение [49].

Кератит, обусловленный грибами рода *Fusarium*, может за несколько недель привести к гибели глаза, так как способен сопровождаться глубокой перфорацией с развитием глаукомы со злокачественным течением и эндофтальмитом [3, 10, 15, 51–53].

Грибы из группы феогиомицетов (основными их представителями являются грибы родов *Curvularia*, *Bipolaris* и *Alternaria*) обладают особым клиническим признаком — макроскопической пигментацией инфильтратов [45, 54–56]. Это фактически единственный патогномичный признак грибкового кератита. Однако частота встречаемости видимой пигментации при этих грибах составляет не более 50 %. Это связывают с тем, что видимая пигментация — это непосредственно видимые гифы грибов, содержащие меланин, при выраженном отеке и массивной инфильтрации роговицы они могут быть не видны [55, 56]. При невыраженном воспалении окружающих тканей можно видеть

нерегулярные края перистых инфильтратов за счет распространения лейкоцитов вдоль межламеллярных пространств [7].

При поражении роговицы бактериями *Actinomyces*, имеющими свойства грибов (способны к формированию на некоторых стадиях развития мицелия и спор), можно наблюдать как поверхностное, так и глубокое распространение микроорганизма по толщине роговицы. В случае поверхностного распространения на роговице образуется инфильтрат или язва в виде белого пятна с мелкозернистыми краями. При глубоком проникновении развивается картина, напоминающая дисковидный кератит с формированием гипопиона [49].

При исследовании частоты встречаемости основных морфологических изменений со стороны роговицы при грибковых кератитах показаны следующие изменения [3, 50] (74 и 85 % пациентов, соответственно, имели кератит, вызванный грибами родов *Aspergillus* и *Fusarium*, что подтверждено культуральным исследованием):

- дефект эпителия — 98,0 и 31,8 % случаев соответственно;
- стромальные инфильтраты, некроз стромы — 83,00 и 45,45 %;
- истончение роговицы — 65,0 и 27,7 %;
- перфорация роговицы — 24,0 и 22,7 %;
- васкуляризация роговицы — 23,0 и 11,4 %.

Большая разница во многих признаках может быть связана как с этиологическим фактором развития кератитов, так и со сроком исследований от начала заболевания и тяжестью течения.

Для кератитов, вызванных дрожжеподобными грибами, характерно медленное прогрессирование клинической картины [46]. Стромальный кератит, вызванный дрожжеподобными грибами, представлен проминирующим шаровидным инфильтратом. Для него характерна небольшая зона изъязвления на поверхности роговицы [36]. Язва роговицы имеет основание желтого цвета и плотное отделяемое, что часто имитирует картину бактериального кератита [7, 53, 57]. Этим вызвана сложность постановки верного диагноза и назначения адекватного лечения. Язва чаще бывает глубокой, с «подрытым» утолщенным краем [50], иногда глубокая язва может быть покрыта сухой, с трудом отделяемой от роговицы мембраной [49].

Важно отметить, что глубина и площадь грибкового язвенного дефекта роговицы коррелирует с неблагоприятным прогнозом исхода заболевания [50].

При кератомикозах любой этиологии возможно развитие гипопиона с наиболее часто пирамидальной или куполообразной формой [58], что характерно для тяжелого течения грибкового кератита. Гипопион и фибринозная реакция со стороны передней камеры считаются более характерными для бактериальных кератитов, хотя с этим согласны не все исследователи [42]. Отмечается, что даже при небольших размерах грибковых язв роговицы может образовываться гипопион

[7]. Xu Ling-Juan и соавт. выявили развитие гипопиона более чем у 50 % пациентов с тяжелым кератомикозом [59], а в исследовании R.S. Pupia и соавт. — у 41 % пациентов [50]. Факторами риска развития гипопиона являются длительно текущий кератит, большая площадь поражения и сопутствующие инфекции. Такое осложнение может привести к значительному повышению внутриглазного давления. Наличие гипопиона повышает вероятность дальнейшего хирургического вмешательства [59]. В литературе есть указания на то, что развитие гипопиона при течении грибкового кератита является одним из основных факторов риска рецидивирования кератомикоза после проведения сквозной кератопластики [60–62]. Возможно возникновение не только инфекционного гипопиона после проникновения грибкового агента в переднюю камеру (в таких случаях гипопион часто носит «фиксированный» к роговице характер [7]), но и асептического-иммунного или воспалительного [59]. Определение характера гипопиона влияет на выбор тактики ведения пациента.

При тяжелом течении кератомикоза, помимо гипопиона, можно наблюдать и другие сопутствующие поражения глаза, такие как вовлечение в инфекционный процесс передней камеры глаза, отложения экссудата на эндотелии, складки десцеметовой мембраны и роговичные преципитаты [57]. При этом складки десцеметовой оболочки могут присутствовать даже при поверхностной язве роговицы [7]. Серо-желтый экссудат на эндотелии обычно располагается в проекции кольцевидного инфильтрата, что ведет к расплавлению роговицы в данной зоне [38]. Однако эти признаки не являются специфичными для грибковых кератитов.

При грибковых кератитах возможно развитие иммунного кольца роговицы (кольцо Wessely) [29, 36, 51, 63–65]. Наиболее часто подобные кольца связывают с акантамебной инфекцией. Однако они могут встречаться при бактериальных инфекциях, вирусах герпеса, а также при некоторых неинфекционных состояниях, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, длительное неадекватное применение местных анестетиков [63–65]. Патогенез иммунных колец зависит от этиологии заболевания. Их формирование связано с гиперчувствительностью 3-го типа к антигенам или к токсинам микроорганизмов, что приводит к активации системы комплемента и внедрению в роговицу полиморфноядерных лейкоцитов и мононуклеарных клеток, которые образуют инфильтрат. Классический путь активации системы комплемента требует наличия любого комплекса антиген-антитело, определенных микроорганизмов или денатурированных ДНК. Быстрая активация системы комплемента по альтернативному пути зависит от наличия бактериальных эндотоксинов, компонентов клеточной стенки грибов, агрегированных иммуноглобулинов [63, 65]. Электронно-микроскопические исследования экспериментальных иммунных колец роговицы показывают отложение иммунных осадков

в строме, накопление нейтрофилов вокруг комплексов антиген-антитело, фагоцитоз иммунных комплексов, высвобождение лизосомальных органелл в воспаленных тканях и разделение, фрагментацию и растворение коллагеновых фибрилл стромы роговицы [63].

Формирование иммунных колец может происходить через 2–6 недель от начала заболевания. Сроки развития зависят от этиологии. При акантамебном кератите кольца Wessely образуются к концу первого месяца заболевания у 20–60 % пациентов [64, 66]. R.S. Pupia и соавт. наблюдали формирование иммунного кольца у пациентов с грибковыми кератитами лишь у одного из 44 исследуемых [50]. Клинически дифференциальная диагностика инфекционных и стерильных инфильтратов может быть затруднена и основывается в первую очередь на наличии других признаков заболевания. Наличие иммунного кольца в большей степени говорит о продолжительности заболевания, чем о его этиологии [67].

Стоит отметить, что возможно наличие микстинфекции грибов с акантамебой или бактериальными агентами [36], а также с вирусной инфекцией [68]. Кератиты, вызванные более чем одним микроорганизмом, встречаются относительно редко. Чаще всего такое поражение развивается как коинфекция или как вторичная инфекция, присоединившаяся к существующему микроорганизму, что, как правило, и происходит при грибковой инфекции. В некоторых работах показана частота смешанных бактериальных и грибковых поражений роговицы, которая составляет до 4,4 % случаев [69]. При этом клиническая картина оказывается смазанной, и ориентироваться стоит на течение заболевания на фоне проводимой эмпирической терапии.

Точная и ранняя диагностика грибковых кератитов остается серьезной проблемой. Клинические проявления инфекционных кератитов очень разнообразны. Практически ни один клинический признак в отдельности не может рассматриваться как патогномоничный для той или иной конкретной инфекции. Но сочетание нескольких признаков значительно повышает вероятность постановки верного диагноза. В одном из исследований было показано, что вероятность верного диагноза грибкового кератита только по фотографиям специалистами по роговице может составлять лишь около 66 % [1]. Однако в другом ретроспективном исследовании отмечено, что у обученных офтальмологов вероятность правильной постановки диагноза может достигать 94 % [64]. Достоверно диагноз не может быть поставлен только по клиническим проявлениям, для подтверждения необходимо проведение микробиологических исследований. Однако в условиях малой информативности и доступности инструментально-лабораторных методов исследования правильная оценка клинической картины и возможность по ней заподозрить небактериальную инфекцию может позволить врачу-офтальмологу правильно выбрать лечебную тактику и подбор первичной эмпирической терапии. Учитывая, что благоприятный исход

лечения грибковых кератитов во многом зависит от своевременно начатого правильного лечения, требуется, с одной стороны, обучение офтальмологов правильной интерпретации возможных признаков грибковых кератитов, а с другой стороны, дальнейшее совершенствование и более широкое внедрение современных методов оперативной малоинвазивной, высокоточной

и специфичной диагностики этиологических факторов инфекционных кератитов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Бельская К.И. — сбор, перевод и обработка материала, написание и редактирование текста, оформление библиографии;

Обрубов А.С. — идея и концепция публикации, сбор, перевод и обработка материала, написание и редактирование текста, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bongomin F, Gago S, Oladele R, Denning D. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases — Estimate Precision. *J Fungi*. 2017;3(4):57. DOI: 10.3390/jof3040057
- Dalmon C, Porco T, Lietman T, Prajna N, Prajna L, Das M, Kumar J, Mascarenhas J, Margolis T, Whitchee J, Jeng B, Keenan J, Chan M, McLeod S, Acharya N. The Clinical Differentiation of Bacterial and Fungal Keratitis: A Photographic Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:1787. DOI: 10.1167/iov.11-8478
- Vemuganti G, Garg P, Gopinathan U, Naduvilath T, John R, Buddi R, Rao G. Evaluation of agent and host factors in progression of mycotic keratitis. *Ophthalmology*. 2002;109(8):1538–1546. DOI: 10.1016/s0161-6420(02)01088-6
- Keay L, Gower E, Iovieno A, Oechsler R, Alfonso E, Matoba A, Colby K, Tuli S, Hammersmith K, Cavanagh D, Lee S, Irvine J, Stulting R, Mauger T, Schein O. Clinical and Microbiological Characteristics of Fungal Keratitis in the United States, 2001–2007: A Multicenter Study. *Ophthalmology*. 2011;118(5):920–926. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.09.011
- Kalkanci A, Ozdek S. Ocular Fungal Infections. *Current Eye Research*. 2010;36(3):179–189. DOI: 10.3109/02713683.2010.533810
- Bourcier T, Sauer A, Dory A, Denis J, Sabou M. Fungal keratitis. *Journal Français d'Ophthalmologie*. 2017;40:307–313. DOI: 10.1016/j.jfo.2017.08.001
- Sudan R, Sharma Y.R. Keratomycosis: Clinical diagnosis, Medical and Surgical Treatment. JK Science. 2003;5(1):3–10.
- Thomas P.A. Current perspectives on ophthalmic mycoses. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(4):730–797. DOI: 10.1128/cmr.16.4.730-797.2003
- Hostetter M.K. Adhesins and ligands involved in the interaction of *Candida* spp. with epithelial and endothelial surfaces. *Clin Microbiol Rev*. 1994;7:29–42. DOI: 10.1128/cmr.7.1.29
- Jones B.R. Principles in the management of Oculomycosis. XXXI Edward Jackson Memorial Lecture, Am J Ophthalmol. 1975;79:719–751. DOI: 10.1016/0002-9394(75)90730-8
- Kuriakose T, Thomas P.A. Keratomycotic Malignant Glaucoma, *Ind. J. Ophthalmol*. 1991;39(3):118–121.
- Xie L, Zhong W, Shi W, Sun S. Spectrum of fungal keratitis in north China. *Ophthalmology*. 2006;113(11):1943–1948. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.05.035
- Monte F.Q., Stadtherr N.M. Reflections on mycotic keratitis based on findings from histopathologically examined specimens. *Rev Bras Oftalmol*. 2013;72:87–94. DOI: 10.1590/S0034-72802013000200003
- Ng J.K., Fraunfelder F.W., Winthrop K.L. Review and update on the epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment of fungal Keratitis. *Curr Fungal Infect Rep*. 2013;7(4):293–300. DOI: 10.1007/s12281-013-0163-9
- Dursun D, Fernandez V, Miller D, Alfonso E.C. Advanced *Fusarium* keratitis progressing to endophthalmitis. *Cornea*. 2003;22(4):300–303. DOI: 10.1097/00003226-200305000-00004
- San-Blas G, Travassos L.R., Fries B.C., Goldman D.L., Casadevall A., Carmona A.K., Barros A.K., Puccia R., Hostetter M.K., Shanks S.G., Copping V.M., Knox Y., Gow N.A.R. Fungal morphogenesis and virulence. *Medical Mycology*. 2000;38(1):79–86. DOI: 10.1080/714030905
- Thomas P.A., Garrison R.G., Jansen T. Intrahyaline hyphae in corneal tissue from a case of keratitis due to *Lasiodiplodia theobromae*. *J Med Vet Mycol*. 1991;29(4):263–267. DOI: 10.1080/02681219180000381
- Thomas P.A., Jansen T., Van Cutsem J., Geraldine P., Jesudasan C.A.N., Sangamitra M.S. Virulence factors of *Lasiodiplodia theobromae* in fungal keratitis. In: Pasricha J.K., editor. Indian ophthalmology today. New Delhi (India): All-India Ophthalmological Society, 1995: 3–4.
- Mukherjee P.K., Chandra J. biofilm resistance. *Drug Resistance Updates*. 2004;7(4-5):301–309. DOI: 10.1016/j.drug.2004.09.002
- Mukherjee P.K., Chandra J., Yu C., Sun Y., Pearlman E., Ghannoum M.A. Characterization of *Fusarium* keratitis outbreak isolates: contribution of biofilms to antimicrobial resistance and pathogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:4450–4457. DOI: 10.1167/iov.12-9848
- Porter A.J., Lee G.A., Jun A.S. Infectious crystalline keratopathy. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(4):480–499. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.10.008
- Córdova-Alcántara I.M., Venegas-Cortés D.L., Martínez-Rivera M.A., Pérez N.O., Rodríguez-Tovar A.V. Biofilm characterization of *Fusarium solani* keratitis isolate: increased resistance to antifungals and UV light. *J Microbiol*. 2019;57(6):485–497. DOI: 10.1007/s12275-019-8637-2
- Mitchell B.M., Wu T.G., Jackson B.E., Wilhelmus K.R. *Candida albicans* strain-dependent virulence and Rim13p-mediated filamentation in experimental keratomycosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(2):774–780. DOI: 10.1167/iov.06-0793
- Kiryu H., Yoshida S., Suenaga Y., Asahi M. Invasion and survival of *Fusarium solani* the dexamethasone-treated cornea of rabbits. *J Med Vet Mycol*. 1991;29:395–406. DOI: 10.1080/02681219180000631
- Bourcier T, Sauer A, Dory A. Fungal keratitis. *Journal Français d'Ophthalmologie*. 2017;40:307–313. DOI: 10.1016/j.jfo.2017.08.001
- Raza S.K., Mallett A.L., Howell S.A., Thomas P.A. An in vitro study of the sterol content and toxin production of *Fusarium* isolates from mycotic keratitis. *J Med Microbiol*. 1994;41(3):204–208. DOI: 10.1099/00222615-41-3-204
- Parrish C.M., O'Day D.M., Hoyle T.C. Spontaneous fungal corneal ulcer as an ocular manifestation of AIDS. *Am J Ophthalmol*. 1987;104(3):302–303. DOI: 10.1016/0002-9394(87)90423-5
- Katz N.N., Wadud S.A., Ayazuddin M. Corneal ulcer disease in Bangladesh. *Ann Ophthalmol*. 1983;15(9):834–836.
- Thomas P.A. Mycotic keratitis — an underestimated mycosis. *J Med Vet Mycol*. 1994;32(4):235–256. DOI: 10.1080/02681219480000321
- Nath R., Baruah S., Saikia L., Devi B., Borthakur A.K., Mahanta J. Mycotic corneal ulcers in upper Assam. *Indian J. Ophthalmol*. 2011;59(5):367–371. DOI: 10.4103/0301-4738.83613
- Gopinathan U, Sharma S, Garg P, Rao G.N. Review of epidemiological features, microbiological diagnosis, and treatment outcome of microbial keratitis: experience of over a decade. *Indian J Ophthalmol*. 2009; 57(4):273–279. DOI: 10.4103/0301-4738.53051
- Karp C.L., Tuli S.S., Yoo S.H., Vroman D.T., Alfonso E.C., Huang A.H., Pflugfelder S.C., Culbertson W.W. Infectious keratitis after LASIK. *Ophthalmology*. 2003;110(3):503–510. DOI: 10.1016/s0161-6420(02)01760-8
- Sridhar M.S., Gopinathan U, Rao G.N. Fungal keratitis associated with vernal keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2003;22(1):80–81. DOI: 10.1097/00003226-200301000-00020
- Arora R., Gupta D., Goyal J., Kaur R. Voriconazole versus natamycin as primary treatment in fungal corneal ulcers. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2011;39(5):434–440. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2010.02473.x
- Mulgund U.S., Shankar M.R., Kumar C.S.S. Patterns of presentation of fungal keratitis in tertiary care hospital. *J Evid Based Med Health*. 2017;4(83):4906–4911. DOI: 10.18410/jebmh/2017/978
- Malhotra S, Sharma S, Kaur N, Hans C Fungal Keratitis-A Brief Overview. *J Ophthalmic Clin Res*. 2015;2(3):18–22. DOI: 10.24966/ocr-8887/100018
- Acharya N.R., Srinivasan M., Mascarenhas J., Ravindran M., Rajaraman R., Zegans M., McLeod S., Lietman T.M. The steroid controversy in bacterial keratitis. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1231. DOI: 10.1001/archophthol.2009.221
- Астахов Т.С., Скрыбина Е.В., Коненкова Я.С., Касымов Ф.О., Богомолова Т.С., Пинегина О.Н. Диагностика и лечение грибковых кератитов. *Офтальмологические ведомости*. 2013;6(2):75–80. [Astakhov Yu.S., Skrybina Ye.V., Konenkova Ya.S., Kasymov F.O., Bogomolova T.S., Pinegina O.N. Mycotic keratitis diagnosis and treatment. *Ophthalmology journal = Oftalmologicheskie vedomosti*. 2013;6(2):75–80 (In Russ.).]
- Acharya Y., Acharya B., Karki P. Fungal keratitis: study of increasing trend and common determinants. *Nepal J Epidemiol*. 2017;7(2):685–693. DOI: 10.3126/nje.v7i2.17975
- Bharathi M.J., Ramakrishnan R., Vasu S., Meenakshi R., Palaniappan R. Epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of fungal keratitis. A three-year study. *Indian J Ophthalmol*. 2003;51(4):315–321.
- Srinivasan M. Fungal keratitis. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2004;15(4):321–327. DOI: 10.1097/00055735-200408000-00008
- Thomas P.A., Leck A.K., Myatt M. Characteristic clinical features as an aid to the diagnosis of suppurative keratitis caused by filamentous fungi. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(12):1554–1558. DOI: 10.1136/bjo.2005.076315
- Klotz S.A., Penn C.C., Negvesky G.J., Butrus S.I. Fungal and parasitic infections of the eye. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(4):662–685. DOI: 10.1128/cmr.13.4.662-685.2000
- Dunlop A.A., Wright E.D., Howlader S.A., Nazrul I., Husain R., McClellan K., Billson F.A. Suppurative corneal ulceration in Bangladesh: a study of 142 cases, examining the microbiological diagnosis, clinical and epidemiological features of bacterial and fungal keratitis. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1994;22(2):105–110. DOI: 10.1111/j.1442-9071.1994.tb00775.x
- Gajjar D.U., Pal A.K., Ghodadra B.K., Vasavada A.R. Microscopic Evaluation, Molecular Identification, Antifungal Susceptibility, and Clinical Outcomes in *Fusarium*, *Aspergillus*, and *Dematiaceae* Keratitis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:605308. DOI: 10.1155/2013/605308
- Hu F., Huang W.J., Huang S.F. Clinicopathologic Study of Satellite Lesions in Nontuberculous Mycobacterial Keratitis. *Jpn J Ophthalmol*. 1998;42(2):115–118. DOI: 10.1016/s0021-5155(97)00117-2
- Khair W.J., Sheheitli H., Abdul Fattah M., Hamam R.N. Nontuberculous Mycobacterial Ocular Infections: A Systematic Review of the Literature. *Biomed Res Int*. 2015;2015:164989. DOI: 10.1155/2015/164989

48. Chaurasia S., Muralidhar R., Das S., Vaddavalli P.K., Garg P., Gopinathan U. Pseudomonas keratitis with satellite lesions: an unusual presentation. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(10):1409–1410. DOI: 10.1136/bjo.2009.172171
49. Филиппенко В.И., Старчак Т.И. Заболевания и повреждения роговицы. — Киев: Здоровье, 1987. С. 50–52. [Filippenko V.I., Starchak T.I. Diseases and injuries of the cornea. Kiev: Zdorov'e, 1987. P. 50–52 (In Russ.).]
50. Punia R.S., Kundu R., Chander J., Arya S.K., Handa U., Mohan H. Spectrum of fungal keratitis: clinicopathologic study of 44 cases. *Int J Ophthalmol*. 2014;7(1):114–117. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.01.21
51. Rosa R.H. Jr, Miller D., Alfonso E.C. The changing spectrum of fungal keratitis in south Florida. *Ophthalmology*. 1994;101(6):1005–1013. DOI: 10.1016/s0161-6420(94)31225-5
52. Thomas P.A. Fungal infections of cornea. *Eye*. 2003;17(8):852–862. DOI: 10.1038/sj.eye.6700557
53. Sharma S., Srinivasan M., George C. The current status of Fusarium species in mycotic keratitis in South India. *J Med Microbiol*. 1993;11:140–147.
54. Wilhelmus K.R., Jones D.B. Curvularia keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2001;99:111–132.
55. Garg P., Gopinathan U., Choudhary K., Rao G.N. Keratomycosis: clinical and microbiologic experience with dematiaceous fungi. *Ophthalmology*. 2000;107:574–580. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)00079-2
56. Oldenburg C.E., Prajna V.N., Prajna N., Krishnan T., Mascarenhas J., Vaitilingam C.M., Srinivasan M., See C.W., Cevallos V., Zegans M.E., Acharya N.R., Lietman T.M. Clinical signs in dematiaceous and hyaline fungal keratitis. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(5):750–751. DOI: 10.1136/bjo.2010.198648
57. Guttman C. Diagnostic and therapeutic advances emerging for fungal keratitis. *Eurotimes*. 2007;12:16.
58. Ganegoda N., Rao S.K. Antifungal therapy for keratomycoses. Antifungal therapy for keratomycoses. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(4):865–874. DOI: 10.1517/14656566.5.4.865
59. Xu L.J., Song X.S., Zhao J., Sun S.Y., Xie L.X. Hypopyon in patients with fungal keratitis. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(3):470–475.
60. Shi W., Wang T., Xie L., Li S., Gao H., Liu J., Li H. Risk factors, clinical features, and outcomes of recurrent fungal keratitis after corneal transplantation. *Ophthalmology*. 2010;117(5):890–896. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.10.004
61. Xie L., Hu J., Shi W. Treatment failure after lamellar keratoplasty for fungal keratitis. *Ophthalmology*. 2008;115(1):33–36. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.072
62. Lalitha P., Prajna N., Kabra A., Mahadevan K., Srinivasan M. Risk Factors for treatment outcome in Fungal Keratitis. *Ophthalmology*. 2006;113(4):526–530. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.063
63. Wallang B.S., Das S., Sharma S., Sahu S.K., Mittal R. Ring Infiltrate in Staphylococcal Keratitis. *J Clin Microbiol*. 2013;51(1):354–355. DOI: 10.1128/JCM.02191-12
64. Mascarenhas J., Lalitha P., Prajna N.V. 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
65. Barash A., Chou T.Y. Moraxella atlantae keratitis presenting with an infectious ring ulcer. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017;7:62–65. DOI: 10.1016/j.ajoc.2017.06.003
66. Szentmáry N., Daas L., Shi L., Laurik K.L., Lepper S., Milioti G., Seitz B. Acanthamoeba keratitis — Clinical signs, differential diagnosis and treatment. *J Curr Ophthalmol*. 2019;31(1):16–23. DOI: 10.1016/j.joco.2018.09.008
67. Teichmann K.D., Cameron J., Huaman A., Rahi A.H.S., Badr I. Wessely-type immune ring following phototherapeutic keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 1996;22(1):142–146. DOI: 10.1016/s0886-3350(96)80284-7
68. Lin T.T., Wei R.H., Yang R.B., Huang Y., Zhang C., Ning Y.X., Zhao S.Z. Fungal Keratitis Associated with Viral Keratitis. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(20):2823–2825. DOI: 10.4103/0366-6999.167367
69. Ahn M., Yoon K.-C., Ryu S.-K., Cho N.-C., You I.-C. Clinical Aspects and Prognosis of Mixed Microbial (Bacterial and Fungal) Keratitis. *Cornea*. 2011;30(4):409–413. DOI: 10.1097/ico.0b013e3181f23704

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бельская Ксения Игоревна
клинический ординатор кафедры офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, 123242, Москва, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1685-3713>

Филиал № 1 «Офтальмологическая клиника» ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Обрубов Анатолий Сергеевич
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог офтальмологического отделения № 4
Мамоновский пер., 7, 123001, Москва, Российская Федерация
доцент кафедры офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, 123242, Москва, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3689-1311>

ABOUT THE AUTHORS

Russian Medical Academy of Continuing Professional Educations
Belskaia Kseniia I.
resident of the Department of ophthalmology
2/1, b.1, Barrikadnaya str., 123242, Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3689-1311>

City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Branch № 1
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Obrubov Anatoly S.
PhD, ophthalmologist
7, Mamonovskij lane, 123001, Moscow, Russian Federation
associate professor of Ophthalmology department
2/1, b.1, Barrikadnaya str., 123242, Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3689-1311>