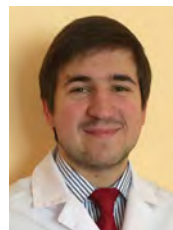


Грибковый кератит. Часть 1. Этиоморфология, исторические аспекты, эпидемиология, факторы риска, патогенез и клинические особенности



О.В. Шиловских



В.О. Пономарев

В.Л. Тимофеев

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(3):423–430

Грибковые кератиты (ГК) занимают 8–30 % в структуре инфекционных воспалений роговицы. Существуют два основных типа роста грибов: мицелиальный и дрожжевой. Мицелиальные (плесневые) грибы растут в виде особых разветвленных микроскопических трубок — гиф, а дрожжевые грибы образуют компактные колонии из отдельных овальных клеток. В силу особенностей строения дрожжей тенденция к быстрому распространению в тканях снижена, что определяет менее агрессивное клиническое течение таких кератомикозов в сравнении с плесневыми. До 50-х годов XX века встречаемость ГК в мире была невысокой, однако, вероятно, с внедрением в медицину кортикостероидных и антибактериальных препаратов их распространенность начала расти. Самая высокая частота встречаемости ГК отмечается в регионах с жарким климатом и высокой вовлеченностью населения в сельское хозяйство. Основным провоцирующим фактором появления ГК является травма роговицы с повреждением эпителия и адгезией к боуеновой мембране или компонентам стромы. Грибы с высокой адгезивной способностью (*Aspergillus spp.*, *Candida spp.*) запускают каскад иммунных воспалительных реакций, продукцию активных форм кислорода и матриксных металлопротеаз-9, что приводит к разрушению ламелл. Грибы с низкой адгезивной способностью (*Fusarium spp.*) могут долго и неограниченно расти параллельно ламеллам без индукции выраженного воспаления. Симптомы ГК схожи с теми, что наблюдаются при других формах инфекционного кератита, но чаще они развиваются медленнее (5–10 дней) и проявляются менее остро. Для дефекта на фоне мицелиального ГК чаще характерны зубчатые края, возвышающийся струп и не желтая окраска. Дрожжевой ГК проявляется овальным изъязвлением эпителия с расширяющимся, более резко отграниченным, густоочаговым нагноением.

Ключевые слова: грибковый кератит, кератомикоз, дрожжевые грибы, мицелиальные грибы, матриксные металлопротеазы, активные формы кислорода

Для цитирования: Шиловских О.В., Пономарев В.О., Тимофеев В.Л. Грибковый кератит. Часть 1. Этиоморфология, исторические аспекты, эпидемиология, факторы риска, патогенез и клинические особенности. *Офтальмология*. 2023;20(3):423–430. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-3-423-430>

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

Конфликт интересов отсутствует



Fungal Keratitis. Part 1. Etiomorphology, Historical Aspects, Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis and Clinical Features

O.V. Shilovskikh, V.O. Ponomarev, V.L. Timofeev

Ekaterinburg Center Eye Microsurgery
Academician Bardin str., 4a, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(3):423–430

Fungal keratitis (FK) is 8–30 % in the structure of infectious inflammation of the cornea. There are 2 main types of mushroom growth — mycelial and yeast. Mycelial (mold) fungi grow in the form of special branched microscopic tubes — hyphae. Yeast fungi form compact colonies of individual oval cells. Due to the peculiarities of the yeast structure, the tendency to rapid spread in the tissues is reduced, which determines the less aggressive clinical course of such keratomycosis compared to mold. Until the 50s of the 20th century, the occurrence of FK in the world was low. However, probably with the introduction of corticosteroid and antibacterial drugs into medicine, their prevalence began to grow. The highest frequency of occurrence of FK is in regions with a hot climate and high involvement of the population in agriculture. The main provoking factor for the appearance of FK is corneal injury with damage to the epithelium and adhesion to the Bowman's membrane or stroma components. Highly adhesive fungi (*Aspergillus* spp., *Candida* spp.) trigger a cascade of immune inflammatory reactions, production of reactive oxygen species and matrix metalloproteinases-9, which leads to the destruction of lamellae. Fungi with low adhesive ability (*Fusarium* spp.) can grow parallel to lamellae for a long time and indefinitely without inducing pronounced inflammation. Symptoms of FK are similar to those observed in other forms of infectious keratitis, but more often they develop more slowly (5–10 days) and are less acute. A defect against the background of mycelial FK is more often characterized by jagged edges, a raised slough, and a non-yellow color. Yeast FK is manifested by oval ulceration of the epithelium with expanding, more sharply demarcated, densely focal suppuration.

Keywords: fungal keratitis, keratomycosis, yeast fungi, filamentous fungi, matrix metalloproteinases, reactive oxygen species

For citation: Shilovskikh O.V., Ponomarev V.O., Timofeev V.L. Fungal Keratitis. Part 1. Etiomorphology, Historical Aspects, Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis and Clinical Features. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(3):423–430. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-3-423-430>

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

There is no conflict of interests

ЭТИОМОРФОЛОГИЯ

Грибы — аэробные эукариотические организмы, имеющие четко ограниченное ядро, отделенное от цитоплазмы ядерной мембраной. У них нет фотосинтетических пигментов, они гетеротрофны (в качестве источника энергии используют органические соединения). Они имеют ядро с ядерной оболочкой, цитоплазму с органеллами, цитоплазматическую мембрану и многослойную ригидную клеточную стенку, состоящую из нескольких типов полисахаридов (маннаны, β -глюканы, целлюлоза, хитин), а также белка, липидов и пр. Некоторые грибы образуют капсулу. Цитоплазматическая мембрана содержит гликопротеины, фосфолипиды и эргостерол (провитамин D). Выделяют два основных типа роста грибов: дрожжевой и мицелиальный. Грибы, дающие второй тип роста, называются плесневыми [1, 2].

Плесневые грибы (гифомицеты) растут в виде особых разветвленных микроскопических трубок диаметром 2–50 мкм — гиф. Каждая гифа содержит цитоплазму и органеллы. Совокупность гиф обозначают термином «мицелий». Тело гриба называется таллом. Среди гифомицет различают низшие и высшие грибы. Гифы высших грибов разделены перегородками, или септами, с отверстиями. Гифы низших грибов не имеют перегородок, представляя собой многоядерные клетки, называемые ценоцитами. Особенность такого разделения имеет ключевое значение в понимании патологического процесса,

вызванного грибковой инфекцией, потому что напрямую определяет поведение инфекционного агента и его восприимчивость к лечению. Септатные гифы имеют особенность в отношении выраженного инвазивного роста в окружающие ткани [1–3]. Среди таких грибов различают дематиевые (пигментированные) и гиалиновые (непигментированные) гифомицеты. Дематиевые грибы отличаются наличием пигмента меланина в клеточной стенке. Меланиногенез обеспечивает устойчивость грибковых клеток в состоянии стресса [4].

Дрожжевые грибы в основном представлены отдельными овальными клетками диаметром 3–15 мкм, а их колонии, в отличие от плесневых грибов, имеют компактный вид, могут образовывать псевдогифы и псевдомицелий в виде цепочек удлинённых клеток — «сарделек». В силу особенностей строения тенденция к быстрому распространению в тканях снижена, что определяет менее агрессивное клиническое течение дрожжевых кератомикозов в сравнении с мицелиальными [1, 2, 5].

Существуют грибы, способные к диморфизму. В инфицированном организме при температуре тела человека они растут в виде дрожжеподобных клеток (дрожжевая фаза), а на питательных средах при комнатной температуре образуют гифы и мицелий. Такие грибы крайне редко могут стать причиной кератита [5].

У грибов выделяют половой (с образованием четного количества половых спор и мейозом) и бесполой (вегетативный) тип размножения. Бесполое размножение

О.В. Шиловских, В.О. Пономарев, В.Л. Тимофеев

Контактная информация: Тимофеев Владимир Леонидович vltimof92@gmail.com

Грибковый кератит. Часть 1. Этиоморфология, исторические аспекты, эпидемиология, факторы...

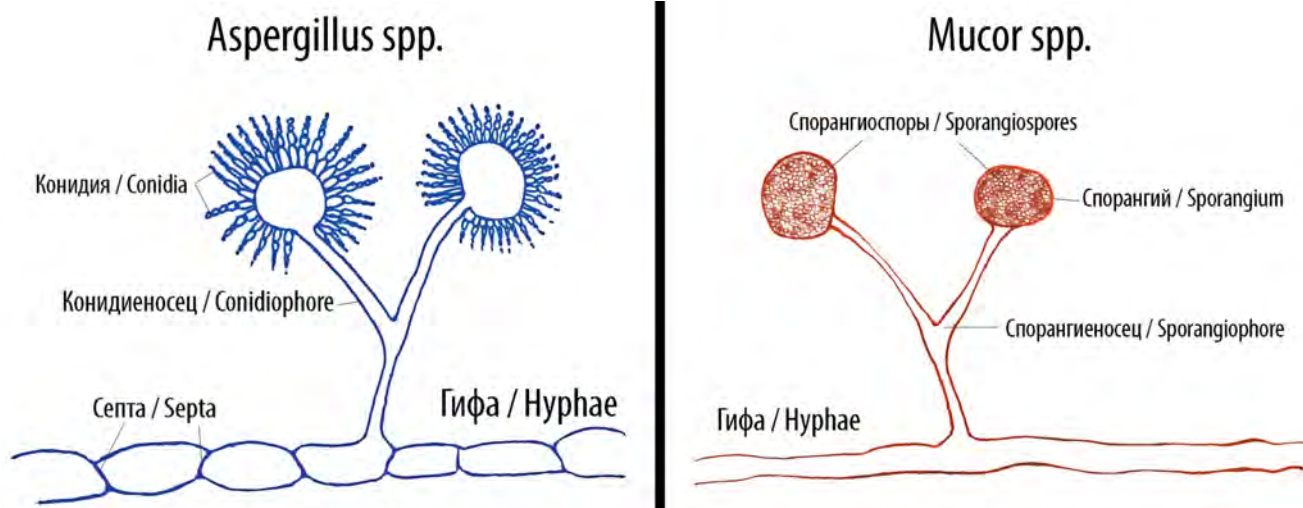


Рис. 1. Варианты строения гифомицетов на примере *Aspergillus spp.* и *Mucor spp.*

Fig. 1. Variants of the structure of hyphomycetes on the example of *Aspergillus spp.* and *Mucor spp.*

происходит почкованием и делением у дрожжей, фрагментацией гиф и бесполоыми спорами у гифомицетов. Бесполое споры могут быть эндогенными (спорангиоспоры, они созревают внутри округлой структуры — спорангия) и экзогенными (конидии, они формируются на кончиках плодоносящих гиф — конидиеносцах). Эти образования несут весь генетический материал, необходимый для возникновения и развития новой колонии (рис. 1) [1, 2].

Роды грибов, обладающих потенциальной опасностью в плане возможного возбуждения грибкового кератита (ГК), представлены в таблице 1.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Грибы присутствовали на нашей планете задолго до появления человека. Существуют тысячи видов грибов, однако лишь около 100 являются патогенами в человеческой популяции. При этом значительная часть патогенных грибов существует в окружающей среде как сапрофиты, и инфицирование человека не является необходимым для их жизненного цикла, а инфекционная значимость большинства описывается только в офтальмологической литературе [1, 7].

Описание кожных микозов можно встретить в трудах Галена и Цельса. В 1839 году J. Schönlein впервые смог выделить грибок *Trichophyton* как возбудитель фавуса. С конца XIX века встречаются сообщения о воспалениях роговицы, вызванных грибковой флорой [1]. Немецкий офтальмолог T. Leber в 1879 году и отечественный ученый Л.В. Попов в 1887 году описали случаи аспергиллеза роговицы [7]. До конца 1950-х годов описание ГК имело спорадический характер. В отечественной литературе того периода найдется не более 5 работ, посвященных описанию отдельных случаев кератомикоза [8]. Опубликованный в Великобритании T.E. Haggerty, L.E. Zimmerman в 1958 году обзор записей Реестра офтальмологической патологии выявил рост частоты кератомикозов: три случая (1 из 11 329) с 1933 по 1951 год и тринадцать (1 из 777) с 1952 по 1956 год, то есть наблюдалось увеличение частоты встречаемости в 15 раз. В первую очередь авторы связывают это с широким внедрением в медицину антибактериальных и кортикостероидных препаратов [9].

С тех пор количество кератитов, вызванных грибковой флорой, росло, и в наше время данное заболевание занимает 8–30 % в структуре инфекционного воспаления

Таблица 1. Группы грибов, вызывающих кератиты [5, 6]

Table 1. Groups of fungi causing keratitis [5, 6]

Гифомицеты / Hyphomycetes			Дрожжи / Yeast	Диморфные / Dimorphic
Септатные / Septates		Несептатные / Non-septates		
Непигментированные / Unpigmented	Пигментированные / Pigmented			
<i>Fusarium spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Acremonium spp.</i> <i>Paecilomyces spp.</i> <i>Scedosporium spp.</i> <i>Beauveria spp.</i> <i>Metarhisium spp.</i>	<i>Curvularia spp.</i> <i>Cladosporium spp.</i> <i>Alternaria spp.</i> <i>Phialophora spp.</i> <i>Bipolaris spp.</i> <i>Exserohilum spp.</i> <i>Lasiodiplodia spp.</i> <i>Phoma spp.</i>	<i>Mucor spp.</i> <i>Rhizopus spp.</i>	<i>Candida spp.</i> <i>Cryptococcus spp.</i> <i>Geotrichum spp.</i> <i>Malassezia spp.</i> <i>Rhodotorula spp.</i>	<i>Blastomyces spp.</i> <i>Coccidioides spp.</i> <i>Paracoccidioides spp.</i> <i>Sporothrix spp.</i> <i>Histoplasma spp.</i>

роговицы [10]. На распространенность и этиологическую принадлежность ГК влияют географическое положение и социально-экономический статус.

В 2021 году К. Ahmadikia и соавт. опубликовали анализ 169 исследований из 36 стран, посвященный распространению ГК в мире в период с 1990 по 2020 год. Основными возбудителями кератомикозов в мире, по этим данным, являются *Fusarium spp.* (40,5 %), *Aspergillus spp.* (31 %), *Curvularia spp.* (6 %) и *Candida spp.* (4,5 %) [11]. В тропических странах, на юге США, в Мексике, Центральной и Южной Америке, Африке, на Ближнем Востоке, в Китае, Индии и Юго-Восточной Азии ГК инициируются в основном плесневыми грибами (чаще всего *Fusarium spp.* или *Aspergillus spp.*) [7, 11, 12]. Кератомикозы, связанные с дрожжевыми грибами (чаще всего *Candida spp.* или *Cryptococcus spp.*), наблюдаются в основном в странах с умеренным климатом, в Европе и на севере США [13].

В отечественной литературе широкие эпидемиологические исследования ГК к настоящему времени не проводились, что, по-видимому, связано с относительной редкостью выявления данного заболевания в нашей стране [7]. В исследовании Е.В. Скрыбиной и соавт. за период с 2007 по 2017 год был проведен анализ 41 случая подтвержденного кератомикоза. В 78 % случаев возбудителями являлись плесневые, в 22 % — дрожжевые грибы [14].

ФАКТОРЫ РИСКА

Грибы (как дрожжевые, так и плесневые) могут быть частью нормальной микрофлоры конъюнктивального мешка в 3–28 % случаев, а при заболеваниях переднего отрезка обнаруживаются в 17–37 %, при этом не вызывая никакой реакции роговицы в том случае, если нет факторов, способных запустить патологический процесс [15]. Одним из ведущих факторов риска развития инфекционного кератита (ИК) в мире является травма глазного яблока (44–74 %) [16, 17]. Причем от 47 до 83 % среди всех ИК, вызванных травмой глаза, занимают именно ГК. Особенно это касается территорий с высокой вовлеченностью населения в сельское хозяйство, таких как страны Азии, Африки, Ближнего Востока. Жаркий климат этих территорий также способствует увеличению риска развития кератомикозов, способствуя активному росту грибов [10, 11, 18, 19, 56]. Частицы пыли, агентов растительного и животного происхождения могут повреждать эпителий роговицы, боуменову мембрану и либо непосредственно вносят грибок в строму роговицы, либо создают условия для его проникновения [16, 17]. Некоторые исследователи отмечают, что риск развития кератомикоза увеличивается в 4 раза, если перенесенная травма связана с растениями [20]. Такой путь проникновения в роговицу характерен больше для плесневых грибов, причем чаще других это *Fusarium spp.* и *Aspergillus spp.* [21]. Мелкие частицы растений могут попадать в глаза, в частности, при работе с моторной газонокосилкой либо триммером [22]. По этой причине

большое значение имеет использование средств защиты глаз при активной работе с такой техникой. В ряде исследований отмечалась положительное влияние контактных линз (КЛ) в качестве барьера на пути проникновения инфекционного агента [23, 24].

Однако, несомненно, собственно ношение КЛ является еще одним из основных факторов риска развития ГК. В группе носителей КЛ общая распространенность ГК составила 18,05 %, причем в развитых странах Европы и Северной Америки ношение КЛ является причиной 37–67 % ГК [11, 25]. Наиболее часто при ношении КЛ развивается фузариозный кератит (до 88,5 %) [11]. Причинами могут быть нарушение режима ношения КЛ, несоблюдение правил личной гигиены, а также неэффективный или загрязненный чистящий раствор [26]. В 2004–2006 гг. среди пользователей КЛ произошла международная вспышка кератита, вызванного *Fusarium spp.*, связанная с инфицированием растворов для их обработки (ReNu MoistureLoc на основе Аксицина) [27]. По данным некоторых авторов, поражение плесневыми грибами чаще встречается при ношении косметических КЛ, в то время как терапевтические КЛ чаще ассоциируются с дрожжевой инвазией [28].

Применение глюкокортикостероидов (ГКС) может привести к увеличению риска грибковой инвазии в связи с дисрегуляцией иммунного ответа [29]. Применение местных ГКС связано также с более глубоким проникновением грибка в роговицу и худшими клиническими последствиями, вплоть до перфорации роговицы [30]. Несмотря на то что использование ГКС увеличивает риск развития кератита, вызванного как плесенью, так и дрожжами, дрожжевой кератомикоз развивается в 3 раза чаще [31].

Помимо нарушения работы местного иммунитета, общие иммуносупрессивные состояния также могут привести к развитию грибковой инвазии роговицы. Системное применение ГКС [29], сахарный диабет [17, 32], ВИЧ-инфекция [32, 33] остаются одними из ведущих факторов, приводящих к риску развития ГК.

Предшествующие заболевания глазной поверхности (синдром сухого глаза, блефариты, конъюнктивиты) могут приводить к повреждению эпителия и, следовательно, открывают грибковым патогенам путь в строму роговицы. Кроме того, такие состояния часто лечат местными ГКС или терапевтическими КЛ, что еще больше увеличивает риск развития ГК. Хотя на фоне таких заболеваний чаще развивается дрожжевая инфекция [31], они также могут стать причиной развития мицелиального кератита [34].

Оперативные вмешательства на глазном яблоке (лазер-рефракционная хирургия, имплантация внутрироговичных сегментов, сквозная и задняя/передняя послойная кератопластика, хирургия катаракты) также могут приводить к развитию ГК [35–37]. Наиболее часто причиной развития кератита в таких случаях становятся дрожжевые грибы рода *Candida spp.* [38]. Однако следует

отметить, что предшествующие офтальмологические операции являются более вероятным фактором риска развития бактериальной, а не грибковой инфекции. Если частота встречаемости грибкового поражения роговицы в этих случаях находится в пределах 6–8 %, то бактериальный кератит (БК) — 32–59 % [39].

ПАТОГЕНЕЗ

Перечисленные выше факторы риска запускают механизмы, обуславливающие проникновение возбудителя в глубокие слои роговицы и развитие патологического процесса. Однако в строме роговицы поведение различных видов грибов, связанное с их строением, способностью к размножению и различной вирулентностью, существенно различается [40].

Известно, что строма роговицы человека состоит из кератоцитов, упорядоченных плотно прилегающих пластинок коллагена (ламелл) и экстрацеллюлярного матрикса, состоящего в основном из воды, протеогликанов, гликопротеидов и неорганических солей [41].

Первым звеном в патогенезе грибковой инфекции роговицы является адгезия либо к базальной мембране несостоятельного эпителия, либо сразу к компонентам экстрацеллюлярного матрикса через дефект боуеновой мембраны (или десцеметовой мембраны при развитии кератита вторично, по отношению в грибковому эндофальмиту [42]). Причем от силы адгезии зависит, какой повреждающий фактор будет основным в разрушении тканей роговицы [43, 49].

Во время фазы инвазии, наступающей после адгезии, компоненты клеточной стенки гриба (хитин, β -глюканы, маннаны) активируют рецепторы, находящиеся на поверхности макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток (рецепторы лектина С-типа, толл-подобные рецепторы, рецепторы, подобные домену олигомеризации, связывающему нуклеотиды, рецепторы-мусорщики), в результате этого высвобождаются цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли, хемокины), способствующие миграции макрофагов и нейтрофилов к очагу инфекции и запуску иммунного ответа, включающего адгезию, абсорбцию и уничтожение патогена. Высвобождение медиаторов воспаления необходимо для уничтожения грибов, однако чрезмерный всплеск воспаления может также стать одним из факторов повреждения нормальной ткани роговицы [44].

Нейтрофилы, вступившие во взаимодействие с грибами, начинают синтезировать протеазы, активные формы азота и активные формы кислорода (АФК). В физиологических условиях АФК обладают бактерицидным действием, участвуя в защите роговицы. Воспалительная реакция, связанная с ГК, приводит к избыточной выработке АФК и уменьшению производства супероксиддисмутазы-1 (антиоксидант), что обуславливает нарушение прооксидантного/антиоксидантного клеточного баланса и развитие окислительного стресса (ОС). ОС вызывает повреждение роговицы посредством перекисного

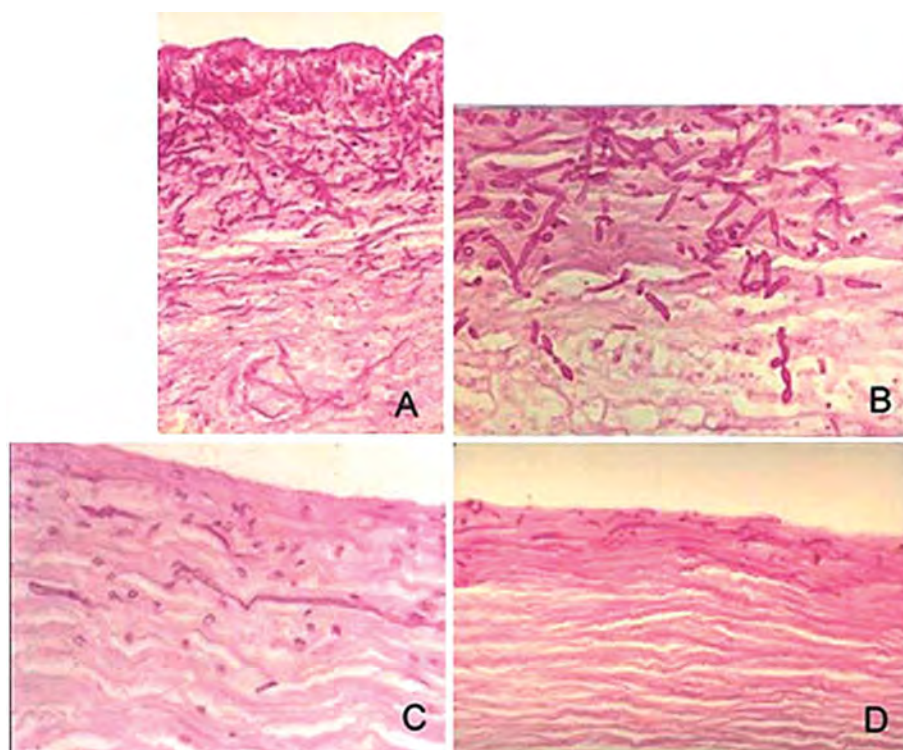
окисления липидов, модификации внутриклеточных белков, окислительного повреждения ДНК и избыточной выработки циклооксигеназы-2 [45].

Помимо этого, на фоне грибкового инфекционного процесса нейтрофилы способны синтезировать матриксные металлопротеазы (ММП), причем чаще всего ММП-9 [43]. ММП — большая группа цинкзависимых ферментов, функция которых связана с обменом белков и ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса. В нормальной строме роговицы преобладает ферментативная активность ММП-2, в то время как экспрессия ММП-9 является наиболее значимым агентом воспалительного процесса в роговице [46]. В исследовании X. Dong и соавт. (2005) [43] убедительно доказывается, что грибы с сильной адгезией (*Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*) вызывают более выраженный хемотаксис нейтрофилов, что достоверно усиливает выработку ими ММП-9 и приводит к разрушению коллагена и проникновению гиф, псевдогиф в ламеллы. Рост таких грибов происходит перпендикулярно пластинкам стромы. Напротив, виды с низкой адгезивной способностью (*Fusarium solani*, *Penicillium citreo-viride*) не вызывают высокую экспрессию нейтрофилами ММП-9, что значительно снижает деградацию коллагеновых пластинок, и рост грибов происходит параллельно ламеллам (рис. 2).

Эти данные коррелируют с исследованием G. Vemuganti и соавт. (2002) [47], в котором авторы в гистологических срезах роговиц, полученных после проведенной сквозной кератопластики, определили обратную зависимость между распространением гиф и количеством воспалительных клеток. Это свидетельствует о том, что патологический процесс, вызванный видами грибов с высокой адгезивной способностью, протекает в большей степени за счет работы местного иммунитета и в меньшей степени из-за роста гиф. Грибы с низкой адгезивной способностью могут расти в строме роговицы долгое время, не вызывая выраженный иммунный ответ. У *Fusarium spp.* основным повреждающим фактором является именно неограниченный рост гиф в роговице с проникновением в окружающие ткани и переднюю камеру [48].

Грибы *Fusarium spp.* и *Candida spp.* способны к морфогенезу (изменению формы гриба для адаптации к окружающей среде [49]) с образованием биопленок. Биопленки состоят из микроорганизмов и ассоциированного с ними внеклеточного матрикса собственного производства, состоящего из полисахаридов, белков, ДНК, и обеспечивают резистентность к антифунгальным препаратам [50]. При этом развивается инфекционная кристаллическая кератопатия с характерными инфильтратами белого или серого цвета, четкой формы с ветвящимися острыми краями [51].

Еще одним звеном в патогенезе ГК является токсигенность. Грибы способны усугублять патологический процесс в роговице за счет самостоятельной выработки протеолитических ферментов (протеаз) [49]. Основной протеолитический фермент грибов *Candida spp.*



Dong X, Shi W, Zeng Q, Xie L. Roles of adherence and matrix metalloproteinases in growth patterns of fungal pathogens in cornea. Curr Eye Res. 2005 Aug;30(8):613–20. doi: 10.1080/02713680590968196.

Рис 2. Рост гиф и псевдогиф в строме роговицы: А — *A. fumigatus*; В — *C. albicans*; С — *F. solani*; D — *P. citreo-viride*

Fig 2. Growth of hyphae and pseudohyphae in the corneal stroma: A, *A. fumigatus*; B, *C. albicans*; C, *F. solani*; D, *P. citreo-viride*

—аспарагиназа [52]. *Aspergillus spp.* в различных средах проявляет сериновую протеазную и металлопротеазную активность, а также может вырабатывать кислую фосфатазу, коллагеназу, эластазу [2, 40]. Различные штаммы *Fusarium spp.* вырабатывают карбоксипептидазу и аминопептидазу и проявляют активность в отношении сериновой протеазы и металлопротеазы [53, 54].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Симптомы ГК схожи с теми, которые наблюдаются при других формах инфекционного кератита (инъекция, хемоз конъюнктивы, наличие дефекта эпителия роговицы, боль, светобоязнь, снижение зрения), но чаще они развиваются медленнее (5–10 дней) и проявляются не так остро. При схожем объеме поражения роговицы, в сравнении с другими типами микробных кератитов, пациенты предъявляют меньше жалоб [55].

В исследовании Р. Thomas и соавт. проводился анализ основных клинических проявлений мицелиального ГК и БК [55]. При мицелиальном ГК чаще, чем при БК, наблюдались следующие признаки: зубчатые края дефекта (в 79 % против 48 %); возвышающийся над роговицей некротизирующийся струп (59 к 39 %); сухая структура струпа (44 к 28 %); сателлитные поражения, отдельно от основного инфильтрата (23 к 13 %); не желтая окраска (93 к 80 %). В то же время более характерными

проявлениями БК относительно ГК было наличие фибрина (22 к 10 %) или гипопиона (65 к 48 %) в передней камере глаза. Проведя статистический анализ данных, авторы пришли к выводу, что при наличии трех признаков (зубчатые края, возвышающийся струп, не желтая окраска) вероятность мицелиального ГК у пациента составляет 83 % [55]. Эти данные подтверждаются в более позднем исследовании J.D. Chidambaram и соавт. [56].

Некоторые клинические признаки более вероятно связаны с инфекцией, вызванной *Fusarium spp.*, чем *Aspergillus spp.* Например, фузариозные язвы чаще имеют зубчатые края и не желтый инфильтрат, в то время как при аспергиллезном кератите чаще наблюдается приподнятая поверхность или гипопион неровной формы [56]. По некоторым данным, гипопион в 2,5 раза повышает вероятность развития перфорации роговицы и/или приводит к необходимости выполнения неотложной лечебной

кератопластики [57]. Могут присутствовать сателлитные звездчатые мелкие инфильтраты, иммунное кольцо, бляшки на эндотелии [56, 58].

Мицелиальный ГК способен поражать любую область роговицы. Иногда на ранних стадиях за счет растущих гиф он может напоминать древовидное поражение эпителия, как при вирусе простого герпеса. Инфильтрат при этом имеет серовато-белый цвет, кремоподобную или твердую структуру, может казаться сухим. Длительно текущий тяжелый мицелиальный ГК может напоминать бактериальное гнойное поражение и захватывать всю роговицу [58].

Кератит, вызванный дематиевыми грибами, такими как *Curvularia spp.*, *Bipolaris* и *Exserohilum spp.*, из-за присутствия в клеточной стенке грибов меланина проявляется в виде коричневого, темного сухого налета на поверхности роговицы. Однако в 50 % случаев из-за выраженного отека и массивной инфильтрации роговицы пигментация может быть не видна [58, 59].

В отличие от мицелиального, кератит, вызванный дрожжевыми грибами (чаще рода *Candida spp.*), проявляется овальным изъязвлением эпителия с расширяющимся, более резко отграниченным, густоочаговым нагноением. По этому внешнему виду ГК, вызванный *Candida spp.*, может имитировать БК, вызванный грамположительной флорой, хотя воспалительная реакция

протекает обычно несколько меньше и развитие более медленное [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 150 лет ГК прочно закрепились в структуре инфекционных заболеваний глаз, особенно в развивающихся аграрных странах с теплым климатом. Количество публикаций по теме кератомикозов ежегодно растет, что, помимо всего прочего, может говорить об увеличении доступности медицинской помощи и совершенствовании диагностических методик

и клинического опыта врачей-офтальмологов, работающих с данной патологией. Тем не менее в 25 % случаев, исходом лечения становится перфорация роговицы, следствием которой может быть потеря глазного яблока [57]. Вопросы диагностики и лечения ГК будут рассмотрены в части 2 литературного обзора.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Шиловских О.В. — научное редактирование текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;
Пonomarev В.О. — научное редактирование текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;
Тимофеев В.Л. — написание, научное редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Поздеев О.К. Медицинская микробиология: учебное пособие / Под ред. В.И. Покровского. 4-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 768 с. Pozdeev OK. Medical microbiology: textbook / Ed. VI Pokrovsky. 4th ed., corr. Moscow: GEOTAR-Media. 2010. 768 p. (In Russ.).
2. Зверев В.В., Бойченко М.Н. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 928 с. Zverev VV, Boychenko MN. Medical microbiology, virology and immunology. In 2 vol. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 928 p.
3. Essman TF, Flynn HW Jr, Smiddy WE, Brod RD, Murray TG, Davis JL, Rubsamen PE. Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997 Mar;28(3):185–194.
4. Багирова Н.С. Место *Aureobasidium pullulans* среди возбудителей оппортунистических инфекций человека (обзор литературы). Лабораторная служба. 2018;7(2):12–18. doi: 10.17116/labs20187212-18. Bagirova NS. *Aureobasidium pullulans* place among human pathogens opportunistic infections (literature review). *Laboratory Service*. 2018;7(2):12–18 (In Russ.). doi: 10.17116/labs20187212-18.
5. Bourcier T, Sauer A, Dory A, Denis J, Sabou M. Fungal keratitis. *J Fr Ophtalmol*. 2017 Nov;40(9):e307–e313. doi: 10.1016/j.jfo.2017.08.001.
6. Forster RK, Rebell G. The diagnosis and management of keratomycoses. I. Cause and diagnosis. *Arch Ophthalmol*. 1975 Oct;93(10):975–978. doi: 10.1001/archophth.1975.01010020769005.
7. Давлетшина Н.И., Самойлов А.Н. Эпидемиология и методы лечения грибковых кератитов. Вестник офтальмологии. 2020;136(4):138–145. doi: 10.17116/oftalma2020136041138. Davletshina NI, Samoylov AN. Epidemiology and treatment of fungal keratitis. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(4):138–145 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2020136041138.
8. Обрубов А.С. Эволюция отечественных взглядов и опыт местной фармакотерапии грибковых кератитов. Российская детская офтальмология. 2022;2:39–47. doi: 10.25276/2307-6658-2022-2-39-47. Obrubov AS. Evolution of domestic views and experience of local pharmacotherapy of fungal keratitis. *Russian pediatric ophthalmology*. 2022;2:39–47 (In Russ.). doi: 10.25276/2307-6658-2022-2-39-47.
9. Grover AD, Agarwal KC. MYCOTIC KERATITIS. *Br J Ophthalmol*. 1961 Dec;45(12):824–827. doi: 10.1136/bjo.45.12.824.
10. Ting DSJ, Ho CS, Deshmukh R, Said DG, Dua HS. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. *Eye (Lond)*. 2021 Apr;35(4):1084–1101. doi: 10.1038/s41433-020-01339-3.
11. Ahmadikia K, Aghaei Gharehbolagh S, Fallah B, Naeimi Eshkaleti M, Malekifar P, Rahsepar S, Getso MI, Sharma S, Mahmoudi S. Distribution, Prevalence, and Causative Agents of Fungal Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis (1990 to 2020). *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Aug 26;11:698780. doi: 10.3389/fcimb.2021.698780.
12. Kredics L, Narendran V, Shobana C, Grou I-H. Filamentous fungal infections of the cornea: a global overview of epidemiology and drug sensitivity. *Mycoses*. 2015;58:243–260. doi: 10.1111/myc.12306.
13. Thomas PA, Kalliamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Mar;19(3):210–220. doi: 10.1111/1469-0691.12126.
14. Скрыбина Е.В., Астахов Ю.С., Коненкова Я.С., Касымов Ф.О., Зумбулдизе Н.Г., Варганова Т.С., Петухов В.П., Пиргунова А.А., Масян Я., Клишко Н.Н., Богомолова Т.А., Десятник Е.А. Диагностика и лечение грибкового кератита. Часть I. Офтальмологические ведомости. 2018;11(3):63–73. doi: 10.17816/OV11363-73. Skryabina YV, Astakhov YS, Konenkova YS, Kasymov FO, Zumbulidze NG, Varganova TS, Petukhov VP, Pirgunova AA, Masian J, Klimko NN, Bogomolova TS, Desyatnik EA. Diagnosis and treatment of fungal keratitis. Part I. *Ophthalmology Reports*. 2018;11(3):63–73 (In Russ.). doi: 10.17816/OV11363-73.
15. Ando N, Takatori K. Fungal flora of the conjunctival sac. *Am J Ophthalmol*. 1982 Jul;94(1):67–74. doi: 10.1016/0002-9394(82)90193-3.
16. Xie L, Zhong W, Shi W, Sun S. Spectrum of fungal keratitis in north China. *Ophthalmology*. 2006 Nov;113(11):1943–1948. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.05.035.
17. Nath R, Baruah S, Saikia L, Devi B, Borthakur AK, Mahanta J. Mycotic corneal ulcers in upper Assam. *Indian J Ophthalmol*. 2011 Sep-Oct;59(5):367–371. doi: 10.4103/0301-4738.83613.
18. Pan XJ, Jiang T, Zhu H, Liu PP, Zhou ZY, Mao AJ. Corneal infection in Shandong peninsula of China: a 10-year retrospective study on 578 cases. *Int J Ophthalmol*. 2016 Jan 18;9(1):53–57. doi: 10.18240/ijo.2016.01.09.
19. Zbiba W, Abdesslem NB. Acanthamoeba keratitis: An emerging disease among microbial keratitis in the Cap Bon region of Tunisia. *Exp Parasitol*. 2018 Sep;192:42–45. doi: 10.1016/j.exppara.2018.05.005.
20. Cariello AJ, Passos RM, Yu MC, Hofling-Lima AL. Microbial keratitis at a referral center in Brazil. *Int Ophthalmol*. 2011 Jun;31(3):197–204. doi: 10.1007/s10792-011-9441-0.
21. Wang L, Sun S, Jing Y, Han L, Zhang H, Yue J. Spectrum of fungal keratitis in central China. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Nov;37(8):763–771. doi: 10.1111/j.1442-9071.2009.02155.x.
22. Clinch TE, Robinson MJ, Barron BA, Insler MS, Liang K, Kaufman HE. Fungal keratitis from nylon line lawn trimmers. *Am J Ophthalmol*. 1992 Oct 15;114(4):437–440. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71855-0.
23. Sharma S, Gopalakrishnan S, Aasuri MK, Garg P, Rao GN. Trends in contact lens-associated microbial keratitis in Southern India. *Ophthalmology*. 2003 Jan;110(1):138–143. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01283-6.
24. Wong TY, Ng TP, Fong KS, Tan DT. Risk factors and clinical outcomes between fungal and bacterial keratitis: a comparative study. *CLAO J*. 1997 Oct;23(4):275–281.
25. Hoffman JJ, Burton MJ, Leck A. Mycotic Keratitis—A Global Threat from the Filamentous Fungi (Basel). 2021 Apr 3;7(4):273. doi: 10.3390/jof7040273.
26. Brown L, Leck AK, Gichangi M, Burton MJ, Denning DW. The global incidence and diagnosis of fungal keratitis. *Lancet Infect Dis*. 2021 Mar;21(3):e49–e57. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30448-5.
27. Bullock JD, Warwar RE, Elder BL, Khamis HJ. Microbiological Investigations of ReNu Plastic Bottles and the 2004 to 2006 ReNu With MoistureLoc-Related Worldwide Fusarium Keratitis Event. *Eye Contact Lens*. 2016 May;42(3):147–152. doi: 10.1097/ICL.0000000000000175.
28. Höflin-Lima LA, Roizenblatt R. Therapeutic contact lens-related bilateral fungal keratitis. *CLAO J*. 2002 Jul;28(3):149–150.
29. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet*. 2003 Nov 29;362(9398):1828–1838. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14904-5.
30. Cho CH, Lee SB. Clinical analysis of microbiologically proven fungal keratitis according to prior topical steroid use: a retrospective study in South Korea. *BMC Ophthalmol*. 2019 Oct 16;19(1):207. doi: 10.1186/s12886-019-1212-0.
31. Ong HS, Fung SSM, Macleod D, Dart JKG, Tuft SJ, Burton MJ. Altered Patterns of Fungal Keratitis at a London Ophthalmic Referral Hospital: An Eight-Year Retrospective Observational Study. *Am J Ophthalmol*. 2016 Aug;168:227–236. doi: 10.1016/j.ajo.2016.05.021.
32. Arunga S, Kintoki GM, Gichuhi S, Onyango J, Ayebazibwe B, Newton R, Leck A, Macleod D, Hu VH, Burton MJ. Risk Factors of Microbial Keratitis in Uganda: A Case Control Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2020 Apr;27(2):98–104. doi: 10.1080/09286586.2019.1682619.
33. Mselle J. Fungal keratitis as an indicator of HIV infection in Africa. *Trop Doct*. 1999 Jul;29(3):133–135. doi: 10.1177/004947559902900303.
34. Keay LJ, Gower EW, Iovieno A, Oechsler RA, Alfonso EC, Matoba A, Colby K, Tuli SS, Hammersmith K, Cavanagh D, Lee SM, Irvine J, Stulting RD, Mauger TF, Schein OD. Clinical and microbiological characteristics of fungal keratitis in the United States, 2001–2007: a multicenter study. *Ophthalmology*. 2011 May;118(5):920–926. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.09.011.
35. Buchta V, Feuermannová A, Váša M, Bašková L, Kutová R, Kubátová A, Vejsová M. Outbreak of fungal endophthalmitis due to *Fusarium oxysporum* following cataract surgery. *Mycopathologia*. 2014 Feb;177(1–2):115–121. doi: 10.1007/s11046-013-9721-5.
36. Labiris G, Troeber L, Gatziaoufas Z, Stavridis E, Seitz B. Bilateral *Fusarium oxysporum* keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Nov;38(11):2040–2044. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.08.037.
37. Aldave AJ, DeMatteo J, Glasser DB, Tu EY, Iliakis M, Nordlund ML, Misko J, Verdier DD, Yu F. Report of the Eye Bank Association of America medical advisory board subcommittee on fungal infection after corneal transplantation. *Cornea*. 2013 Feb;32(2):149–154. doi: 10.1097/ICO.0b013e31825e83bf.
38. Qiao GL, Ling J, Wong T, Yeung SN, Iovieno A. Candida Keratitis: Epidemiology, Management, and Clinical Outcomes. *Cornea*. 2020 Jul;39(7):801–805. doi: 10.1097/ICO.0000000000002306.

39. Roy P, Das S, Singh NP, Saha R, Kajla G, Sneha K, Gupta VP. Changing trends in fungal and bacterial profile of infectious keratitis at a tertiary care hospital: A six-year study. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2017 Mar;5(1):40–45. doi: 10.1016/j.cegh.2016.02.001.
40. Varga J, Samson R. *Aspergillus in the genomic era*. Wageningen Academic Publishers. 2008 Feb. 334 p. doi: 10.3920/978-90-8686-635-9.
41. Smolin G, Foster CS, Azar DT, Dohlman CH. *Smolin and Thoft's The Cornea: Scientific Foundations and Clinical Practice*. Lippincott Williams & Wilkins. 2005. P. 3–58.
42. Weissgold DJ, Orlin SE, Sulewski ME, Frayer WC, Eagle RC Jr. Delayed-onset fungal keratitis after endophthalmitis. *Ophthalmology*. 1998 Feb;105(2):258–262. doi: 10.1016/s0161-6420(98)92938-4.
43. Dong X, Shi W, Zeng Q, Xie L. Roles of adherence and matrix metalloproteinases in growth patterns of fungal pathogens in cornea. *Curr Eye Res*. 2005 Aug;30(8):613–620. doi: 10.1080/02713680590968196.
44. Yang RB, Wu LP, Lu XX, Zhang C, Liu H, Huang Y, Jia Z, Gao YC, Zhao SZ. Immunologic mechanism of fungal keratitis. *Int J Ophthalmol* 2021;14(7):1100–1110.
45. Hua X, Chi W, Su L, Li J, Zhang Z, Yuan X. ROS-induced Oxidative Injury involved in Pathogenesis of Fungal Keratitis via p38 MAPK Activation. *Sci Rep*. 2017 Sep 5;7(1):10421. doi: 10.1038/s41598-017-09636-w.
46. Халимов А.Р., Шевчук Н.Е. Матриксные металлопротеиназы и их роль в патогенезе кератоконуса. Точка зрения. Восток — Запад. 2016;4:63–66. Khalimov AR, Shevchuk NE. Matrix metalloproteinases and their role in the pathogenesis of keratoconus (literature review). *Point of view. East-West* 2016;4:63–66 (In Russ.).
47. 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.
48. Sudan R, Sharma YR. Keratomycosis: Clinical diagnosis, Medical and Surgical Treatment. *JK Science : Journal of Medical Education & Research*. 2003;5(1):3–10.
49. Thomas PA. Current perspectives on ophthalmic mycoses. *Clin Microbiol Rev*. 2003 Oct;16(4):730–797. doi: 10.1128/CMR.16.4.730-797.2003.
50. Mukherjee PK, Chandra J. Candida biofilm resistance. *Drug Resist Updat*. 2004 Aug-Oct;7(4–5):301–309. doi: 10.1016/j.drug.2004.09.002.
51. Бельская К.И., Обрубов А.С. Патогенез и клинические особенности течения грибковых кератитов (обзор литературы). *Офтальмология*. 2021;18(1):12–19. doi: 10.18008/1816-5095-2021-1-12-19.
- Belskaia KI, Obrubov AS. Pathogenesis and Clinical Features of Fungal Keratitis (Review). *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(1):12–19 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2021-1-12-19.
52. Pietrella D, Rachini A, Pandey N, Schild L, Netea M, Bistoni F, Hube B, Vecchiarelli A. The inflammatory response induced by aspartic proteases of *Candida albicans* is independent of proteolytic activity. *Infect Immun*. 2010 Nov;78(11):4754–4762. doi: 10.1128/IAI.00789-10.
53. Gopinathan U, Ramakrishna T, Willcox M, Rao CM, Balasubramanian D, Kulkarni A, Vemuganti GK, Rao GN. Enzymatic, clinical and histologic evaluation of corneal tissues in experimental fungal keratitis in rabbits. *Exp Eye Res*. 2001 Apr;72(4):433–442. doi: 10.1006/exer.2000.0971.
54. Szaliński M, Zgryźniak A, Rubisz I, Gajdzis M, Kaczmarek R, Przeździecka-Dolęk J. Fusarium Keratitis-Review of Current Treatment Possibilities. *J Clin Med*. 2021 Nov 23;10(23):5468. doi: 10.3390/jcm10235468.
55. Thomas PA, Leck AK, Myatt M. Characteristic clinical features as an aid to the diagnosis of suppurative keratitis caused by filamentous fungi. *Br J Ophthalmol*. 2005 Dec;89(12):1554–1558. doi: 10.1136/bjo.2005.076315.
56. Chidambaram JD, Venkatesh Prajna N, Srikanthi P, Lanjewar S, Shah M, Elakkiya S, Lalitha P, Burton MJ. Epidemiology, risk factors, and clinical outcomes in severe microbial keratitis in South India. *Ophthalmic Epidemiol*. 2018 Aug;25(4):297–305. doi: 10.1080/09286586.2018.1454964.
57. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, Patel S, Shah R, Srinivasan M, Das M, Ray KJ, Oldenburg CE, McLeod SD, Zegans ME, Acharya NR, Lietman TM, Rose-Nussbaumer J; Mycotic Ulcer Treatment Trial Group. Predictors of Corneal Perforation or Need for Therapeutic Keratoplasty in Severe Fungal Keratitis: A Secondary Analysis of the Mycotic Ulcer Treatment Trial II. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Sep 1;135(9):987–991. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.2914.
58. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. Guidelines for the management of corneal ulcer at primary, secondary and tertiary care health facilities in the South-East Asia region. WHO Regional Office for South-East Asia. 2004. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205174>
59. Oldenburg CE, Prajna VN, Prajna L, Krishnan T, Mascarenhas J, Vaitilingam CM, Srinivasan M, See CW, Cevallos V, Zegans ME, Acharya NR, Lietman TM. Clinical signs in dematiaceous and hyaline fungal keratitis. *Br J Ophthalmol*. 2011 May;95(5):750–751. doi: 10.1136/bjo.2010.198648.
60. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Elsevier. 2020. P. 1519–1520.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
Шиловских Олег Владимирович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, главный внештатный офтальмолог Свердловской области, генеральный директор
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4931-8266>

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
Пономарев Вячеслав Олегович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, заместитель генерального директора по научно-клинической работе
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
Тимофеев Владимир Леонидович
врач-офтальмохирург
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-7372-3870>

ABOUT THE AUTHORS

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Shilovskikh Oleg V.
PhD, ophthalmic surgeon, chief freelance ophthalmologist of the Sverdlovsk region, general director
Academician Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4931-8266>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Ponomarev Vyacheslav O.
PhD, ophthalmic surgeon, deputy general director for scientific and clinical work
Academician Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Timofeev Vladimir L.
ophthalmic surgeon
Academician Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-7372-3870>