

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ КЕРАТИТ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

ВОЛКОВИЧ Т.К., КОРОЛЬКОВА Н.К., ХОРОШЕНЬКАЯ Н.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра офтальмологии*

Резюме. Бактериальный кератит, являясь тяжелым воспалительным заболеванием роговицы, представляет собой серьезную проблему современной офтальмологии. Анатомические особенности роговицы обуславливают тяжесть патологического процесса, высокий уровень осложнений и, как результат, инвалидность по зрению. Данная статья посвящена особенностям этиопатогенеза бактериального кератита.

Ключевые слова: бактериальный кератит, роговица, эпителий, заживление.

Abstract. Bacterial keratitis, being a grave inflammatory disease of the cornea, is a serious problem of modern ophthalmology. Anatomic features of the cornea cause the severity of a pathological process, high level of complications and, as a result, vision disability. The given article is devoted to the peculiarities of etiopathogenesis of bacterial keratitis.

Бактериальный кератит: классификация и оценка степени тяжести

По-прежнему сохраняет актуальность проблема диагностики и лечения бактериального кератита – тяжелой воспалительной патологии роговицы, которая приводит к нарушению ее структуры, формированию различной степени помутнений и, как результат, снижению зрения. В 5-48,9% случаев заболевание имеет осложненное течение: абсцесс роговицы, десцеметоцеле, перфорация, эндофтальмит [1, 2]. По данным M.D. Green, частота

неблагоприятных исходов достигает 54,2% [3], а в 1,2-23,7% заболевание заканчивается энуклеацией или эвисцерацией, что существенно снижает качество жизни пациентов и затрудняет их социальную адаптацию [1, 2, 3].

На степень тяжести кератита оказывают влияние такие показатели, как локализация язвенно-воспалительного очага, его протяженность и глубина, характер течения воспалительного процесса, наличие осложнений [4, 5]. По данным M. Matsuda, продолжительность и характер заживления находятся в прямой зависимости от размера дефекта роговицы [5]. На тяжесть воспалительного процесса также влияет локализация язвенно-воспалительного очага: центрально, парацентрально или на

Адрес для корреспонденции: 210029, г.Витебск, ул.Правды, д.66, корп. 2, кв. 28. Тел. моб.: +375 29 297-85-03, e-mail: t.volkovich@rambler.ru – Волкович Т.К.

периферии роговицы. Наиболее тяжелое течение характерно для центрально расположенных очагов [4, 6].

В настоящее время не существует классификации кератитов по степени тяжести, учитывающей не только стадию изъязвления, но и стадии инфильтрации, пролиферации. Известные классификации, предложенные D.V. Jones, J.S. Saini, M. Vital, Г.В. Ситник, предназначены для оценки степени тяжести кератитов только в стадии изъязвления [4, 7, 8].

Существует ряд способов оценки прогноза течения и исхода бактериального кератита [9, 10]. Н.К. Полянской была применена ранговая оценка площади дефекта роговицы (количество квадрантов роговицы, вовлеченных в воспалительный процесс), на основании которой предложен коэффициент эпителизации, отражающий эффективность проводимого лечения [9]. Характер течения воспалительного процесса, его исход и вероятность развития осложнений оценивают по показателям иммуноферментного анализа слезной жидкости (ИЛ-8, ИЛ-1 β), активности супероксиддисмутазы, относительной концентрации диеновых конъюгатов, общей активности иммуноглобулина G (IgG) и общей активности α_1 -ингибитора протеолиза (α_1 -ИП) [10].

Этиопатогенетические аспекты развития бактериального кератита

Роговица, являясь передним прозрачным отделом наружной капсулы глазного яблока, подвержена воздействию всех неблагоприятных факторов внешней среды. Особенности строения и метаболизма роговицы (анастомозирование краевой петливой сети сосудов роговицы и иннервация, отсутствие собственных сосудов, низкий уровень обменных процессов) объясняют ее быстрое вовлечение в патологический процесс и специфику его течения [6].

В основе развития бактериального кератита лежит повреждение переднего эпителия роговицы, которое может быть вызвано механической травмой, инфекцией, химическими веществами, температурным фактором. При травматизации роговичного эпителия инород-

ным телом или контактной линзой происходит механическое разрушение межклеточных связей. Частота развития бактериального кератита вследствие ношения контактных линз значительно варьирует от 1,1% до 50,3% [2, 11, 12], вследствие травмы роговицы – 3,7-70,8% [1, 2, 11, 12].

Причинами повреждения роговичного эпителия в 3,2-27,9% случаев являются трофические нарушения при нейропаралитическом кератите, соматическая патология (системные заболевания, сахарный диабет и др.) [2, 6].

Потеря эпителиальных клеток может происходить спонтанно в результате дистрофических изменений, приводящих к ослаблению межклеточных связей, некрозу и десквамации эпителия [2, 6].

В 16,6-26% случаев предрасполагающими факторами к развитию бактериального кератита являются заболевания глазного яблока (5,8-35,2%) и его придаточного аппарата (0,76-23,1%): блефарит (21%), дакриоцистит (7,6%), синдром сухого глаза (1,26-7,9%), глаукома (25,3%), хронический конъюнктивит, дистрофические заболевания роговицы (дистрофия, буллезная кератопатия) (8-19%) [1, 2, 11, 12]. Развитие бактериального кератита возможно на фоне применения стероидных и анестезирующих препаратов, антибиотиков, иммуносупрессоров (0,63-56%) [1, 11, 12]. В 6,3-28,6% случаев причину развития заболевания установить не представляется возможным, а в 6,1-33,7% определяется более одного предрасполагающего фактора риска [1, 11].

Этиология

В развитии кератита бактериальной этиологии преобладают грам-положительные (63,88-87,5%), в меньшей степени грам-отрицательные бактерии (12,5-35%), в 11,1-19,2% случаев определяется полимикробная флора [2, 3, 11, 12]. Источниками инфекции являются инфицированные инородные тела, микроорганизмы конъюнктивальной полости, слезного мешка [1, 6].

В 11-40% случаев бактериальный кератит вызывает *Staphylococcus epidermidis*, 15,2-29,4% – *Staphylococcus aureus*, 20-23,5% –

Pseudomonas aeruginosa, 8-14% – *Streptococcus pneumoniae*. Значительно реже его вызывают *Streptococcus species* (5%), *Pseudomonas* (9%), *Moraxella* и *Serratia marcescens* (5%), *Bacillus* (1%), *Corynebacterium* (1%), *Haemophilus influenza* (1%) [11, 12].

При травме роговицы бактериальный кератит наиболее часто развивается вследствие инфицирования *Staphylococcus aureus* – 42,7% и *Pseudomonas aeruginosa* – 30,5%, а при развитии заболевания на фоне дистрофически измененной роговицы преобладает условно-патогенная микрофлора: *Staphylococcus epidermidis* (45%), *Escherichia coli* (13,1%), *Streptococcus saprofiticus* (3,3%), а также *Streptococcus viridans* (4,9%) [1].

Патогенез бактериального кератита

Развитие и течение бактериального кератита представляет собой сложный многофакторный процесс [13-16].

В течение бактериального кератита выделяют фазы воспаления, пролиферации и реорганизации рубца с эпителизацией роговицы [1] или стадии прогрессирующей инфильтрации, активного изъязвления, регрессии и рубцевания [6].

Первоначально, независимо от причины повреждения, большинство кератоцитов погибает вследствие апоптоза [17, 18, 19]. По мнению J. Zhao et al., ранний апоптоз кератоцитов может быть ответным механизмом на повреждение, предотвращающим распространение инфекции через эпителий в глубжележащие слои роговицы [19]. S.E. Wilson и W.-J. Kim предположили, что апоптоз кератоцитов прямо или опосредовано модулируют интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) [18].

Наряду с процессами альтерации и эксудации, сразу после повреждения, в роговице развиваются пролиферативные изменения [20]. Экспериментальные исследования показали, что эпителиальные клетки начинают мигрировать к краю раны через несколько часов после повреждения [20]. При этом стромальные клетки восполняют количество путем митоза, миграции кератоцитов и актива-

ции генерирования миофибробластов [19, 20]. Помимо этого, в течение нескольких часов после повреждения в строму роговицы мигрирует большое количество моноцитов, гранулоцитов, Т-лимфоцитов и других воспалительных клеток [19]. Хемокины, подобно фактору, активирующему хемотаксис моноцитов, и колоние-стимулирующему фактору гранулоцитов, привлекают воспалительные клетки из лимбальной сосудистой сети. В этот период, в зависимости от степени вирулентности микроорганизма и состояния местного иммунитета, может происходить либо регресс заболевания и эпителизация роговицы, либо некроз, вовлекающий в патологический процесс окружающие ткани [6].

Стадия активного изъязвления характеризуется дальнейшим некрозом и слущиванием эпителия, боуеновой мембраны и стромы, нарастанием нейтрофильной инфильтрации [6]. При бактериальных кератитах (БК) травматической этиологии нейтрофильная инфильтрация составляет 84-90%, а при БК, развившихся на фоне дистрофических заболеваний, – 74% [1].

Абсорбция токсических продуктов из воспалительного очага вовлекает в патологический процесс радужку и цилиарное тело. В свою очередь, через их сосуды во влагу передней камеры проникают лейкоциты, которые при осадении формируют гипопион [6]. За счет активности протеиназ, продуцируемых нейтрофилами и бактериями, изъязвление может происходить как вширь, так и в глубину, приводя к формированию десцеметоцеле и перфорации роговицы [6, 13].

В стадию пролиферативных изменений вокруг язвы формируется демаркационная линия, состоящая из лейкоцитов, которые нейтрализуют и фагоцитируют микроорганизмы и некротизированные клеточные остатки [6, 21].

Рост количества фибробластов начинается по периферии зоны воспаления, обеспечивая формирование фибробластического барьера. Под воздействием факторов роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста, трансформирующего фактора роста- β , фактора некроза опухоли- α , интерлейкина 1, тромбина и кининов осуществляются хемотаксис,

активация и пролиферация фибробластов. Деление клеток начинается по периферии от воспалительного очага (лимб), тогда как в его центре продолжают являться явления альтерации и некроза. Течение данной стадии может сопровождаться поверхностной и глубокой васкуляризацией роговицы, которая увеличивает гуморальный и клеточный иммунный ответ [16, 22].

Заживление роговицы – комплексный процесс, включающий миграцию, митоз, дифференциацию эпителиальных и стромальных клеток, тканевое ремоделирование [14, 15, 20, 23, 24]. Известна X, Y и Z гипотеза обновления клеток роговицы, предложенная R. Thoft и J. Friend, согласно которой регенерация роговицы осуществляется за счет трех механизмов [20, 25]. X – отражает вертикальную миграцию эпителиальных клеток из базального слоя в поверхностный, Y – центрипетальную миграцию клеток от периферии к центру роговицы, Z – общее направление миграции и потери эпителиальных клеток, складывающиеся из комбинации механизмов X и Y. Таким образом, эти три механизма обеспечивают поддержание эпителия роговицы в определенном балансе и характеризуются формулой $X + Y = Z$. Согласно данной гипотезе, эпителий роговицы полностью обновляется за 7-10 дней [20, 23]. При его повреждении происходит активация процессов регенерации, направленных на восполнение утраченных эпителиальных клеток [23, 25].

По данным H.S. Dua et al., процесс заживления начинается непосредственно с момента повреждения роговицы и состоит из трех взаимосвязанных компонентов: клеточных миграции, пролиферации и адгезии. Первый компонент включает две стадии – латентную и линейного заживления [26]. Латентная стадия развивается в первые 4-6 часов после повреждения эпителия. В это время не происходит изменения размеров дефекта [26], однако наблюдается повышение внутриклеточного синтеза белков, полимеризация актиновых филаментов и перемещение эпителиоцитов из базальных в апикальные слои [27]. Далее следует десквамация эпителиоцитов, истончение, уменьшение слоистости и утрата

упорядоченности базального слоя эпителия по краю язвенно-воспалительного дефекта [26]. В зоне повреждения роговицы нарастают концентрации фибронектина, фибриногена и фибрина [26].

В стадии линейного заживления эпителиальные клетки уплощаются и растягиваются, перемещаясь по дефекту, полностью покрывая его в один слой. Данный процесс сопровождается постепенным уменьшением количества полиморфноядерных клеток. За счет перехода клеток из базальных слоев, которые являются главными участниками процесса пролиферации, увеличивается толщина эпителия [26]. Согласно ряду исследований, миграция эпителия происходит по центропетальному пути – от лимба к центру роговицы не только при заживлении дефекта, но и в норме, ассоциирована с увеличением синтеза белков и гликопротеинов [26].

H.S. Dua и J. Forrester установили, что эпителиоциты мигрируют преимущественно по обе стороны от эпителиального дефекта по окружности лимба до полной реэпителизации в данной зоне [28]. Однако заживление роговицы не является завершенным, пока новообразованный эпителий не образует прочные связи с нижележащей тканью. По данным S.J. Tuft et al., ремоделирование и восстановление структуры роговицы продолжается 3 месяца, когда клеточная активность возвращается к норме [29]. В данном процессе активное участие принимают экстрацеллюлярные матричные белки, такие, как фибронектин, фибриноген и ламинин [30].

В заживлении дефекта участвуют не только эпителий роговицы, его внутри- и внеклеточные компоненты, но и конъюнктив. Повреждение эпителия роговицы стимулирует пролиферативный ответ в перилимбальной конъюнктиве [31]. В случае нормального состояния зоны лимба, последний действует как барьер, препятствуя миграции конъюнктивального эпителия на роговицу. Однако, когда зона повреждения затрагивает лимб, происходит миграция конъюнктивальных эпителиоцитов, что может сопровождаться ростом новообразованных сосудов и появлением клеток Гоблета в роговице [31].

Эпителий играет центральную роль не только в восстановлении структуры роговицы [24]. Ряд авторов указывают, что чем слабее защитные силы организма, тем активнее его участие в ответе на повреждение и инфицирование патогенными бактериями [21]. Эпителиальные клетки инициируют воспалительную реакцию посредством провоспалительных цитокинов и факторов роста [14, 15, 16, 24, 32, 33]. Бактериальные антигены активируют продукцию фагоцитами провоспалительных (фактор некроза опухоли- α) и противовоспалительных цитокинов (интерлейкины 4 и 10, трансформирующий фактор роста- β) [32]. При этом фактор некроза опухоли- α активирует каскад комплемента, который, в свою очередь, стимулирует лейкоциты и клетки эпителия. Интерлейкин-1 α и интерлейкин-1 β являются важными модуляторами воспалительного ответа в поврежденной роговице и оказывают влияние на функцию кератоцитов, роговичных фибробластов [34]. Также они являются медиаторами стромально-эпителиальных соединений во время эпителизации, участвуют в процессах мобилизации воспалительных клеток, ангиогенеза, стромального ремоделирования [34].

Заключение

Таким образом, анализ литературы показал, что бактериальный кератит является тяжелым воспалительным заболеванием роговицы, сопровождающимся клеточной инфильтрацией, некрозом, влекущим за собой снижение зрения, нарушение структуры роговицы и в исходе – формирование различной степени помутнений.

Одну из ведущих ролей в заживлении роговицы при бактериальном кератите играет передний эпителий роговицы. Отсутствие информации о его морфофункциональных изменениях и их роли в течении воспалительного процесса роговицы указывают на необходимость дальнейшего изучения патогенеза бактериального кератита, определения роли морфофункциональных изменений эпителия роговицы в течении воспалительного процесса с целью разработки новых, патогенетически обоснованных методов лечения.

Литература

1. Шаимова, В.А. Бактериальный кератит. Клинико-иммунологические особенности течения, прогноза, лечения разных форм заболевания: автореф. дисс. ... док. мед. наук: 14.00.36; 14.00.08 / В.А. Шаимова – Челябинск, 2007. – 42 с.
2. Infective keratitis in older patients: a 4 year review, 1998–2002 / Т.К.Н. Butler [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 89. – P. 591–596.
3. Clinical outcomes of keratitis / М.Д. Green [et al.] // Clin. and Exper. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 35. – P. 421–426.
4. Ситник, Г.В. Современные подходы к лечению язв роговицы / Г.В. Ситник // Мед. Журнал. – 2007. – №4. – С. 100–104.
5. Matsuda, M. Kinetics of corneal wound repair / M. Matsuda, J.L. Ubels, H.F. Edelhauser // In: Brighthill FS (Ed): Corneal Surgery: Theory, Technique and Tissue. – 1986. – P. 603–612.
6. Khurana, A.K. Ophthalmology / А.К. Khurana. – New age international, 2007. – 603 p.
7. Classifying the severity of corneal ulcers by using the «1, 2, 3» rule / М. Vital [et al.] // Cornea. – 2007. – Vol. 26, № 1. – P. 16–20.
8. Neural network approach to classify infective keratitis / J.S. Saini [et al.] // Curr. Eye Res. – 2003. – Vol. 27. – P. 111–116.
9. Полянская, Н.К. Тактика и методы лечения больных тяжелыми деструктивными заболеваниями и травмами роговицы : автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.08 / Н.К. Полянская; Сам. гос. мед. ун-т. – Самара, 2007. – 44 с.
10. Способ прогнозирования перфорации роговицы при гнойной язве: пат. 2166760 РФ, МПК7 G01N33/53 / Л.Н. Тарасова, В.А. Шаимова, Т.В. Алехина, Р.Б. Шаимов; заявитель В.А. Шаимова. – № 99119140/14; заявл. 03.09.99; опубл. 10.05.01.
11. Severe infective keratitis leading to hospital admission in New Zealand / Т. Wong [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 87. – P. 1103–1108.
12. The efficacy and safety of topical polymyxin B, neomycin and gramicidin for treatment of presumed bacterial corneal ulceration / M.I. Bosscha [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88. – P. 25–28.
13. Семесько, С.Г. Свободнорадикальное окисление в патогенезе кератитов (обзор литературы) / С.Г. Семесько, Н.А. Беляков // Офтальмохирургия и терапия. – 2005. – Т. 5. – С. 47–52.
14. Dayhaw-Barker, P. Corneal wound healing: I. The players / P. Dayhaw-Barker // ICLC. – 1995. – Vol. 22. – P. 106–109.
15. Dayhaw-Barker, P. Corneal wound healing: II. The process / P. Dayhaw-Barker // ICLC. – 1995. – Vol. 22. – P. 110–116.
16. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea / J. Imanishi [et al.] // Prog. Retinal Eye Res. – 2000. – Vol. 19. – P.

- 113–129.
17. Ambrosio, R.Jr. Early keratocyte apoptosis after epithelial scrape injury in the human cornea / R.Jr. Ambrosio, N. Kara-Jose, S.E. Wilson // *Experimental eye research*. – 2009. – Vol. 89. – P. 597–599.
 18. Wilson, S.E. Keratocyte apoptosis: implications on corneal wound healing, tissue organization, and disease / S.E. Wilson, W-J. Kim // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1998. – Vol. 39. – P. 220–226.
 19. Zhao, J. M. Role of tears in keratocyte loss after epithelial removal in mouse cornea / J. Zhao, T. Nagasaki, D.M. Maurice // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1743–1749.
 20. Dua, H.S. Corneal epithelial wound healing / H.S. Dua, J.A.P. Gomes, A. Singh // *Br. J. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 78. – P. 401–408.
 21. Expression of macrophage migration inhibitory factor during *Pseudomonas keratitis* / A. Thakur [et al.] // *Clinical and experimental ophthalmology*. – 2001. – Vol. 29. – P. 179–182.
 22. Lee, P. Ocular neovascularization: an epidemiological review / P. Lee, C.C. Wang, A.P. Adamis // *Surv. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 43, № 3. – P. 245–269. 195.
 23. Buck, R.C. Measurement of centripetal migration of normal corneal epithelial cells in the mouse / R.C. Buck // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1985. – Vol. 26. – P. 1296–1299.
 24. Human corneal epithelial cells respond to ocular-pathogenic, but not to nonpathogenic-flagellin / Y. Hozono [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2006. – Vol. 347. – P. 238–247.
 25. Thoft, R.A. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance / R.A. Thoft, J. Friend // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1983. – Vol. 24. – P. 1442–1443.
 26. Crosson, C.E. Epithelial wound closure in the rabbit cornea. A biphasic process / C.E. Crosson, S.D. Klyce, R.W. Beuerman // *Invest. Ophthalmol.* – 1986. – Vol. 27. – P. 464–473.
 27. Gipson, I.K. Actin filaments in normal and migrating corneal epithelial cells / I.K. Gipson, R.A. Anderson // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1977. – Vol. 16. – P. 161–166.
 28. Dua, H.S. The corneoscleral limbus in human corneal epithelial wound healing / H.S. Dua, J.V. Forrester // *Am. J. Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 110. – P. 646–656.
 29. Photorefractive keratectomy: Implications of corneal wound healing / S.J. Tuft [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 77. – P. 243–247.
 30. Appearance of immunohistochemically detectable cellular fibronectin and tenascin in the experimental rabbit keratectomy wound / T. Tervo [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1989. – Vol. 30. – P. 149.
 31. Thoft, R.A. Ocular surface epithelium and corneal vascularization in rabbits I. The role of wounding / R.A. Thoft, J. Friend, H.S. Murphy // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1979. – Vol. 18. – P. 85–92.
 32. Pastor, J.C. Epidermal growth factor and corneal wound healing. A multicenter study / J.C. Pastor, M. Calonge // *Cornea*. – 1992. – Vol. 11, № 4. – P. 311–314.
 33. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 gene expression in keratocytes from patients with rheumatoid corneal ulcerations / J. Prada [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87. – P. 548–550.
 34. Wilson, S.E. Focus on molecules: Interleukin-1: A master regulator of the corneal response injury / S.E. Wilson, A. Esposito // *Experimental Eye Research*. – 2009. – Vol. 89. – P. 124–125.
-
-

Поступила 21.07.2011 г.
Принята в печать 02.09.2011 г.