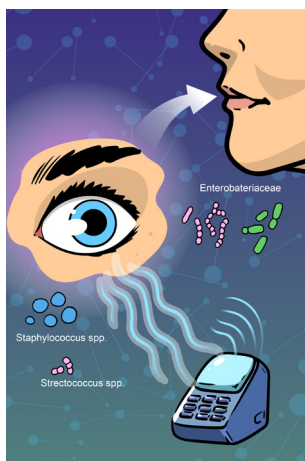


Оригинальная исследовательская статья

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ — ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ КЕРАТИТОВ И ЯЗВ РОГОВИЦЫ

О. С. Полуян*, С. А. Костюк, М. Ю. Ревтович



Белорусский государственный
медицинский университет,
220083, Республика Беларусь, Минск

*Автор-корреспондент: olga.poluyan@mail.ru

Для цитирования:

Полуян О. С., Костюк С. А.,
Ревтович М. Ю. Молекулярно-
биологическая характеристика
бактериальных агентов — этиоло-
гических факторов кератитов и язв
роговицы. *Современные направления
в биомедицине*. 2025;1(2):58—76.
<https://doi.org/10.5922/ATB-2025-1-2-4>

Поступила
10.05.2025 г.
Прошла рецензирование
19.08.2025 г.
Принята к печати
01.09.2025 г.
Опубликована
08.12.2025 г.

© Полуян О. С., Костюк С. А.,
Ревтович М. Ю., 2025

Резюме: Инфекционный кератит и язвы роговицы — это воспалительные заболевания ткани роговицы, вызываемые различными видами бактерий, характеризующиеся как острым, так и хроническим течением, а также проявляющиеся в виде прогрессирующего изъязвления и быстро прогрессирующей гнойной инфекции любой части ткани роговицы. Бактериальные язвы роговицы составляют одну из наиболее тяжелых патологий глаз ввиду риска перфорации роговицы и инфицирования с развитием эндофтальмита. Целью исследования было проведение молекулярно-генетических исследований по определению спектра бактериальных возбудителей в различном биологическом материале пациентов с кератитами и язвами роговицы. Выявление патогенных микроорганизмов проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с качественным и количественным форматом детекции. Этиологически значимыми микроорганизмами при язвах роговицы являются *Streptococcus species* и рода *Staphylococcus species*, которые были выявлены в офтальмологическом биологическом материале пациентов с язвами собственной роговицы в $80,00 \pm 8,20\%$ и $70,00 \pm 7,56\%$ случаев соответственно и в $78,57 \pm 8,36\%$ и $64,29 \pm 7,65\%$ случаев с язвами роговичного трансплантата; при кератитах ДНК *Streptococcus species* выявлена в $57,89 \pm 7,18\%$, *Staphylococcus species* — $42,11 \pm 6,22\%$. Определены достоверно ($p < 0,05$) более высокие значения концентрации ДНК выявленных микроорганизмов (10^6 ГЭ/мл) в соскобах эпителиальных клеток из верхних дыхательных путей и по сравнению с биологическим материалом из глаза (10^4 — 10^5 ГЭ/мл). Верхние дыхательные пути следует рассматривать в качестве возможного источника инфицирования глаза, что подтверждается количественными данными определения концентраций ДНК.

Ключевые слова: кератиты, язва собственной роговицы, язва роговичного трансплантата, микроорганизмы, ПЦР



Original research article

MOLECULAR BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BACTERIAL AGENTS – ETIOLOGICAL FACTORS OF KERATITIS AND CORNEAL ULCERS

O. S. Poluyan*, S. A. Kostiuk, M. Yu. Revtovich

Educational Institution
«Belarusian State Medical University»,
220083, Minsk, Republic of Belarus

* Correspondence: * olga.poluyan@mail.ru

To cite this article:

Poluyan O. S., Kostiuk S. A.,
Revtovich M. Yu. Molecular biological
characteristics of bacterial agents –
etiological factors of keratitis and
corneal ulcers. *Advanced targets in
Biomedicine*. 2025;1(2):58–76.
<https://doi.org/10.5922/ATB-2025-1-2-4>

Received
10.05.2025
Revised
19.08.2025
Accepted
01.09.2025
Published
08.12.2025

© Poluyan O. S., Kostiuk S. A.,
Revtovich M. Yu., 2025

Abstract: Infectious keratitis and corneal ulcers are inflammatory diseases of the corneal tissue caused by various types of bacteria, characterized by both acute and chronic course, and also manifested in the form of progressive ulceration and rapidly progressing purulent infection of any part of the corneal tissue. Bacterial corneal ulcers are one of the most severe eye pathologies due to the risk of corneal perforation and infection with the development of endophthalmitis. The aim of the study was to conduct molecular genetic studies to determine bacterial pathogens spectrum in various biological material of patients with keratitis and corneal ulcers. Pathogenic microorganisms were detected by real-time PCR with qualitative and quantitative formats. Etiologically significant microorganisms in corneal ulcers are *Streptococcus* species and *Staphylococcus* species, which were identified in the ophthalmological biological material of patients with own cornea ulcers in $80.00 \pm 8.20\%$ and $70.00 \pm 7.56\%$ of cases, respectively, and in $78.57 \pm 8.36\%$ and $64.29 \pm 7.65\%$ of cases with corneal transplant ulcers; in keratitis, *Streptococcus* species DNA was identified in $57.89 \pm 7.18\%$, *Staphylococcus* species – $42.11 \pm 6.22\%$. Significantly ($p < 0.05$) higher values of DNA concentration (106 GE/ml) were found in upper respiratory tract epithelial cells scrapings in comparison with eye biological material ($104\text{--}105 \text{ GE/ml}$). The upper respiratory tract should be considered as a possible source of eye infection, which is confirmed by quantitative data on determining DNA concentrations.

Keywords: keratitis, own cornea ulcer, corneal transplant ulcer, microorganisms, PCR

Введение

Инфекционный кератит и язвы роговицы являются ведущей причиной роговичной слепоты во всем мире. Согласно последнему отчету, опубликованному Всемирной организацией здравоохранения, количество заболевших инфекционным кератитом и язвами роговицы превысило 6 000 000 человек, число случаев монокулярной слепоты составляет 1 500 000—2 000 000 случаев в год [1]. Кроме того, исследование, проведенное в США, показало, что ежегодно на лечение инфекционного кератита тратилось около 175 млн долл., что подчеркивает его значительную экономическую нагрузку на систему здравоохранения [2].

Инфекционные язвы роговицы, как правило, характеризуются роговичными эпителиальными дефектами, воспалением в строме и потенциальной потерей стромальной ткани с последующим помутнением роговицы и образованием рубцов [3; 4]. Несмотря на интенсивное лечение, они обычно вызывают грубое рубцевание и, как следствие, ухудшение зрения.

По данным Всемирной организации здравоохранения среди 39 млн слепых людей непрозрачность роговицы была причиной в 4 % случаев [5]. Роговичная слепота — четвертая причина слепоты во всем мире после катаракты, глаукомы и возрастной макулярной дегенерации. Эпидемиология заболеваний роговицы охватывает широкий спектр инфекционных и воспалительных заболеваний глаз, которые вызывают помутнение и рубцевание роговицы, приводя к слепоте, ухудшая качество жизни пациентов и затрудняя социальную адаптацию. Глобальная оценка односторонней слепоты в мире, причиной которой является инфекционное заболевание роговицы, составляет 1,5—2,0 млн случаев в год [6]. В настоящее время язва роговицы для большинства стран — лидирующая причина роговичной слепоты [7; 8]. Анализ эпидемиологических данных по бактериальному кератиту и язвам роговицы затруднен, поскольку большинство данных приводятся под термином «роговичной слепоты», который сам по себе включает ряд травматических, инфекционных, воспалительных и наследственных заболеваний роговицы. Бактериальный кератит также часто называют «язвой роговицы». На практике эти термины не являются взаимозаменяемыми, поскольку роговица может содержать бактериальную инфекцию (например, бактериальный кератит) без потери ткани (язва), а роговица может иметь язву без бактериальной инфекции. Однако ежегодная заболеваемость язвами роговицы в 10 раз больше в развивающихся странах по сравнению с развитыми странами, а распространенность инфекционных кератитов колеблется в разных регионах мира от 6,3 до 700 случаев на 100 000 человек в год в зависимости от разных географических и климатических условий, экономических и социально-культурных факторов, таких как доступность медицинской помощи и стандарты ее оказания [9].

Диагноз инфекционного кератита и язвы роговицы устанавливается на основании клинических данных, дополненных микробиологическими исследованиями, такими как микроскопическое исследование, а также бактериологическим исследованием с последующим определением чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам. Клинический анамнез в большинстве случаев способствует выявлению этиологического микробного агента: так, например, ношение контактных линз чаще ассоциируется с синегнойной палочкой и акантамебным кератитом [10—12], в то время как травма роговицы, скорее всего, связана с грибковой инфекцией [13]. Характерные клинические признаки, такие как язвы в форме дендритов (при герпетическом кератите), перистые границы и сателлитные поражения (при грибковом кератите), периневральные / кольцевые инфильтраты (при акантамебном кератите) [2], способствуют уточнению этиологического фактора.

Несмотря на то что инфекционные язвы также могут быть вызваны грибами, вирусами, микобактериями и простейшими, бактерии являются наиболее распространенной причиной инфекционного кератита. Они выступают причиной около 30—40 % всех язвенных поражений роговицы. Особенность течения инфекционного процесса при бактериальной язве зависит от вида возбудителя, вызвавшего заболевание, поэтому особенно актуальным становится решение проблемы детерминации этиологического агента. Далее по распространенности располагаются герпетические язвы — около 15 %. На фоне ношения контактных линз язвы роговицы развиваются в 12 % случаев, а на фоне дистрофических изменений тканей переднего отдела глаза (синдром сухого глаза, первичная или вторичная дистрофия роговицы) — в 19 %.

Стоит отметить, что ряд факторов может влиять на результаты микробиологического обследования при выявлении патогенного фактора, о чем сообщают разные исследователи, например применение антибактериальных и анестезирующих глазных капель, недостаточно качественный материал, ненадлежащая транспортировка и хранение. Несмотря на локальные и региональные различия в этиологии бактериального кератита, наиболее распространенные инфекционные агенты, по-видимому, аналогичны во всем мире, причем исследования демонстрируют более высокую долю грамположительных изолятов (47,6—88,6 %), чем грамотрицательных (11,4—49,6 %). Среди грамположительных инфекций чаще всего встречаются *Staphylococcus spp.*, в том числе *Staphylococcus epidermidis*, (16,6—45,5 %, в среднем 28,5 %), *Staphylococcus aureus* (9,0—42,6 %, в среднем 17,0 %), а также *Streptococcus spp.*, включая *Streptococcus pneumoniae*, и *Pseudomonas spp.*

Следовательно, имеется широкая вариабельность основных патогенов, участвующих в этиологии бактериального кератита и язв роговицы. Очень важно провести видовую идентификацию возбудителя с целью назначения своевременного этиотропного лечения.

Однако установление точного клинического диагноза инфекционного кератита и язв роговицы в реальных условиях часто является сложной задачей. В первую очередь это объясняется несколькими факторами, включая неразличимые клинические признаки, общие для различных видов возбудителей, микст-инфицирование, длительность проведения бактериологических исследований, а также их низкую эффективность в отношении анаэробных патогенов [2]. Ввиду наличия данных сложностей в настоящее время главенствующая роль в установлении этиологического фактора возникновения инфекционного кератита и язв роговицы отводится молекулярно-генетическим методам диагностики.

Цель исследования — определить видовой состав бактериальной флоры клинического биологического материала пациентов с кератитами и язвами роговицы с использованием молекулярно-биологического метода ПЦР в режиме реального времени для установления возможного очага первичного инфицирования.

Материалы и методы

В исследование включены 53 пациента (106 глаз) с кератитами и язвами роговицы различной этиологии (рис. 1). В группу исследования вошли 20 пациентов (40 глаз) с язвами собственной роговицы различной этиологии, 14 пациентов с язвами роговичного трансплантата (28 глаз), в группу сравнения — 19 пациентов (38 глаз) с кератитами. Среди них были 22 мужчины (41,5 %) и 31 женщина (58,5 %). Возраст варьировался от 19 до 77 лет, медиана составила 49,2 лет.



Рис. 1. Схема эксперимента

Fig. 1. Experimental design

Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, наличие кератита или язвы роговицы, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: неявка на контрольные осмотры, отказ от обследований. Контрольные осмотры назначали через 1, 3, 6, 12 месяцев после выписки из стационара. В тех случаях когда течение заболевания было торпидным или непрерывно рецидивирующим, осмотры назначали чаще, в индивидуальном режиме. Минимальный период наблюдения — 12 месяцев во всех случаях.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц (30 глаз) без офтальмологической патологии в возрасте от 30 до 45 лет (медиана — 42 года), 8 женщин (53,33 %), 7 мужчин (46,67 %).

Для проведения молекулярно-генетических исследований в качестве биологического материала 20 пациентов (40 образцов) с язвами собственной роговицы и 14 пациентов (28 образцов) с язвами роговичного трансплантата, включенных в исследование, а также 15 пациентов (30 образцов) группы контроля, использовали:

- внутриглазную жидкость (из правого и левого глаза отдельно);
- слезную жидкость (из правого и левого глаза отдельно);
- соскобы эпителиальных клеток из конъюнктивы (из правого и левого глаза отдельно);
- соскоб эпителиальных клеток из зева;
- соскоб эпителиальных клеток из носа.

Выделение ДНК из исследуемого биологического материала проводили с использованием набора реагентов «АртДНК Легкий» (ООО «АртБиоТех», РБ). По окончании этапа пробоподготовки проводили выявление и количественное определение ДНК энтеробактерий (семейства *Enterobacteriaceae*), стафилококков (рода *Staphylococcus species*) и стрептококков (рода *Streptococcus species*) с использованием набора реагентов «АмплиПрайм® Флороценоз-Аэробы» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ); ДНК метициллин-чувствительного и метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентных коагулазонегативных *Staphylococcus spp.* с использованием набора реагентов «АмплиСенс® MRSA-скрин-титр-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ); ДНК *Legionella pneumophila* с использованием набора реагентов «АмплиСенс® Legionella pneumophila-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ); качественное определение ДНК *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis / faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* с использованием набора реагентов для обнаружения ДНК бактериальных патогенов, ассоциированных с септициемией, «СЕПТОСКРИН» (ООО «НПФ Литех», РФ); а также ДНК *Corynebacterium diphtheriae* и обнаружения генов, кодирующих токсины *Corynebacterium diphtheriae* и *Corynebacterium ulcerans*, с использованием набора реагентов «АмплиСенс® Corynebacterium diphtheriae / tox-genes-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «SPSS версия 16» (SPSS Inc.). Все количественные данные имели непараметрическое распределение (проверку на нормальность проводили с использованием критерия Колмогорова — Смирнова) и представлены в виде значений медианы и квартилей (Me (Q25/75)). Для характеристики частоты изучаемых признаков использовали абсолютные показатели. Для решения задачи сравнения двух независимых групп количественных переменных применялся критерий Манна — Уитни с целью сравнения величин измерений признака. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят уровень $p < 0,05$ [14].

Результаты

На основании проведенных молекулярно-генетических исследований нами были установлены микробиологические характеристики различного биологического материала пациентов из основной и контрольной групп.

1. Данные качественного состава микрофлоры

1.1. Пациенты с язвами собственной роговицы

Во внутриглазной жидкости 20 пациентов с язвами собственной роговицы ($n = 40$ образца) частота выявления микробного фактора бактериальной этиологии составила 100 %. При изучении видового состава выявленной флоры было установлено, что частота выявления условно-патогенной флоры рода *Streptococcus species* составила $80,00 \pm 8,20$ % ($n = 32$; 16 пациентов), рода *Staphylococcus species* — $70,00 \pm 7,76$ % ($n = 28$; 14 пациентов). Возбудитель *Streptococcus species*

детектировался в виде моноинфекции в $30,00 \pm 5,31$ % случаев ($n = 12$; 6 пациентов), *Staphylococcus species* — в $20,00 \pm 4,38$ % случаев ($n = 8$; 4 пациента), тогда как микст-инфицирование было характерно для $50,00 \pm 6,71$ % случаев ($n = 16$; 8 пациентов). ДНК семейства *Enterobacteriaceae* не была выявлена ни в одном образце. При проведении дальнейшей дифференциальной диагностики выявленной флоры с использованием набора реагентов «СЕПТОСКРИН» (РФ) ДНК *Streptococcus species* была верифицирована в тех же 32 образцах ($80,00 \pm 8,20$ %; 16 пациентов), а возбудителем, принадлежащим роду *Staphylococcus species*, был идентифицирован *Staphylococcus aureus* — во всех 28 образцах ($70,00 \pm 7,76$ %; 14 пациентов). Дифференциальная диагностика выявленных возбудителей рода *Staphylococcus species*: метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus* ($28,57 \pm 5,24$ %, $n = 8$; 4 пациента), метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* ($28,57 \pm 5,24$ %, $n = 8$; 4 пациента) и метициллин-резистентные коагулазонегативные *Staphylococcus species* ($42,86 \pm 6,35$ %, $n = 12$; 6 пациентов).

Спектр выявленных возбудителей и частота их встречаемости были полностью идентичными (совпадение 100 %) при исследовании слезной жидкости и соскобов эпителиальных клеток из конъюнктивы обследуемых пациентов с язвами собственной роговицы. При этом установлено, что у пациентов наблюдается одновременное инфицирование обоих глаз, независимо от того, язва собственной роговицы какого глаза (правого или левого) идентифицирована.

При исследовании соскобов эпителиальных клеток из зева и носа 20 пациентов с язвами собственной роговицы ДНК *Streptococcus species* была выявлена у 12 ($75,00 \pm 8,12$ %) из 16 пациентов, у которых в исследуемом биологическом материале из глаз (внутриглазная жидкость, слезная жидкость и соскоб эпителиальных клеток из конъюнктивы) был обнаружен данный возбудитель; ДНК *Staphylococcus species* — у 10 ($71,43 \pm 8,02$ %) из 14 пациентов; ДНК семейства *Enterobacteriaceae* выявлена не была.

Во всех образцах исследуемого биологического материала пациентов с язвами собственной роговицы ДНК *Legionella pneumophila*, а также ДНК *Corynebacterium diphtheriae* и генов, кодирующих токсины *Corynebacterium diphtheriae* и *Corynebacterium ulcerans*, выявлена не была.

1.2. Пациенты с язвами роговичного трансплантата

Во внутриглазной жидкости 14 пациентов с язвами роговичного трансплантата ($n = 28$ образцов) частота выявления микробного фактора бактериальной этиологии составила 100 %. При изучении видового состава выявленной флоры было установлено, что частота выявления условно-патогенной флоры аэробной этиологии рода *Streptococcus species* составила $78,57 \pm 8,36$ % ($n = 22$; 11 пациентов), рода *Staphylococcus species* — $64,29 \pm 7,65$ % ($n = 18$; 9 пациентов), семейства *Enterobacteriaceae* — $28,57 \pm 5,24$ % ($n = 8$; 4 пациента). На основании изучения полученных данных было установлено, что только возбудитель *Streptococcus species* детектировался в виде моноинфекции в $28,57 \pm 5,24$ % случаев ($n = 8$; 4 пациента), тогда как микст-инфицирование *Streptococcus species* + *Staphylococcus species* было характерно для $42,86 \pm 6,35$ % случаев ($n = 12$; 6 пациентов), *Staphylococcus species* + *Enterobacteriaceae* — для $21,43 \pm 4,56$ % случаев ($n = 6$; 3 пациента), *Streptococcus species* + *Enterobacteriaceae* — для $7,14 \pm 2,66$ % случаев ($n = 2$; 1 пациент). При проведении дальнейшей дифференциальной диагностики выявленной флоры с использованием набора реагентов «СЕПТОСКРИН» (РФ) ДНК *Streptococcus species* была верифицирована в тех же 22 образцах ($78,57 \pm 8,36$ %; 11 пациентов); возбудителем, принадлежащим роду *Staphylococcus species*, был идентифицирован *Staphylococcus aureus* — во всех 18 образцах ($64,29 \pm 7,65$ %; 9 пациентов); возбудителем, принадлежащим семейству *Enterobacteriaceae* — *E. coli*, — во всех 8 образцах ($28,57 \pm 5,24$ %; 4 пациента). Дифференциальная диагностика вы-

явленных возбудителей рода *Staphylococcus species*: метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* ($33,33 \pm 5,69 \%$, $n = 6$; 3 пациента), которые были выявлены в ассоциации со *Enterobacteriaceae*, и метициллин-резистентные коагулазонегативные *Staphylococcus species* ($66,67 \pm 7,92 \%$, $n = 12$; 6 пациентов), выявленные в ассоциации со *Streptococcus species*.

Спектр выявленных возбудителей и частота их встречаемости были полностью идентичными (совпадение 100 %) при исследовании слезной жидкости и соскобов эпителиальных клеток из конъюнктивы обследуемых пациентов с язвами роговичного трансплантата. При этом установлено, что у пациентов наблюдается одновременное инфицирование обоих глаз, независимо от того, язва роговичного трансплантата какого глаза (правого или левого) идентифицирована.

При исследовании соскобов эпителиальных клеток из зева и носа 14 пациентов с язвами роговичного трансплантата ДНК *Streptococcus species* была выявлена у 10 ($90,91 \pm 9,05 \%$) из 11 пациентов, у которых в исследуемом биологическом материале из глаз (внутриглазная жидкость, слезная жидкость и соскоб эпителиальных клеток из конъюнктивы) был обнаружен данный возбудитель; ДНК *Staphylococcus species* — у 7 ($77,78 \pm 8,50 \%$) из 9 пациентов; ДНК семейства *Enterobacteriaceae* — у всех (100 %) пациентов.

Во всех образцах исследуемого биологического материала пациентов с язвами роговичного трансплантата ДНК *Legionella pneumophila*, а также ДНК *Corynebacterium diphtheriae* и генов, кодирующих токсины *Corynebacterium diphtheriae* и *Corynebacterium ulcerans*, выявлена не была.

1.3. Пациенты с кератитами

Во внутриглазной жидкости 19 пациентов с кератитами ($n = 38$ образцов) частота выявления микробного фактора бактериальной этиологии составила 100 %. При изучении видового состава выявленной флоры было установлено, что частота выявления условно-патогенной флоры аэробной этиологии рода *Streptococcus species* составила $57,89 \pm 7,18 \%$ ($n = 22$; 11 пациентов), рода *Staphylococcus species* — $42,11 \pm 6,22 \%$ ($n = 16$; 8 пациентов). При этом во всех образцах указанные возбудители присутствовали в виде моноинфекции. ДНК семейства *Enterobacteriaceae* не была выявлена ни в одном образце. При проведении дальнейшей дифференциальной диагностики выявленной флоры с использованием набора реагентов «СЕПТОСКРИН» (РФ) ДНК *Streptococcus species* была верифицирована в тех же 22 образцах (100 %; 11 пациентов), ДНК *Staphylococcus aureus* — в 14 образцах ($87,50 \pm 9,02 \%$; 7 пациентов). Дифференциальная диагностика выявленных возбудителей рода *Staphylococcus species*: метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus* ($57,14 \pm 7,41 \%$, $n = 8$; 4 пациента) и метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* ($42,86 \pm 6,45 \%$, $n = 6$; 3 пациента).

Полностью идентичные данные (совпадение 100 %) получены при исследовании слезной жидкости и соскобов эпителиальных клеток из конъюнктивы обследуемых пациентов с кератитами. При этом установлено, что у пациентов наблюдается одновременное инфицирование обоих глаз, независимо от того, кератит какого глаза (правого или левого) идентифицирован.

При исследовании соскобов эпителиальных клеток из зева и носа 19 пациентов с кератитами ДНК *Streptococcus species* была выявлена у 8 ($72,73 \pm 8,18 \%$) из 11 пациентов, у которых в исследуемом биологическом материале из глаз (внутриглазная жидкость, слезная жидкость и соскоб эпителиальных клеток из конъюнктивы) был обнаружен данный возбудитель; ДНК *Staphylococcus species* — у 5 ($62,50 \pm 7,71 \%$) из 8 пациентов; ДНК семейства *Enterobacteriaceae* выявлена не была.

Во всех образцах исследуемого биологического материала пациентов с кератитами ДНК *Legionella pneumophila*, а также ДНК *Corynebacterium diphtheriae* и генов, кодирующих токсины *Corynebacterium diphtheriae* и *Corynebacterium ulcerans*, выявлена не была.

1.4. Пациенты контрольной группы

На основании проведенных молекулярно-генетических исследований как с качественным (наличие / отсутствие ДНК возбудителей), так и с количественным (определение концентраций ДНК возбудителей) форматом интерпретации полученных результатов нами было установлено отсутствие ДНК всех исследуемых возбудителей во всех видах тестируемого биологического материала пациентов контрольной группы практически здоровых лиц без офтальмологической патологии.

2. Результаты определения концентраций ДНК выявленных возбудителей

На следующем этапе нами были проведены молекулярно-генетические исследования по определению количественных уровней (концентраций) ДНК рода *Streptococcus species*, рода *Staphylococcus species*, а также семейства *Enterobacteriaceae* во всех образцах биологического материала пациентов с язвами роговицы и кератитами, в которых при проведении качественных исследований детектировалась ДНК указанных возбудителей.

Исследования проводились с использованием набора реагентов «АмплиПрайм® Флороценоз-Аэробы» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ), аналитическая чувствительность (предел обнаружения) которого составляет $2,0 \times 10^4$ ГЭ/мл. Анализ результатов проводился с помощью программного обеспечения прибора для проведения ПЦР с детекцией в режиме реального времени RotorGene 6000 (Corbett Research, Австралия).

Кривые накопления флуоресцентного сигнала анализировали по четырем каналам. Результаты интерпретировали на основании наличия (или отсутствия) пересечения кривой флуоресценции S-образной (сигмообразной) формы с установленной на соответствующем уровне пороговой линией, что определяло наличие (или отсутствие) для данной пробы ДНК значения порогового цикла (Ct) в соответствующей графе таблицы результатов.

На основании полученных значений порогового цикла Ct и исходя из заданных значений концентраций для ДНК-калибраторов K1 и K2 происходило автоматическое построение калибровочной прямой и расчет числа копий ДНК-мишеней для исследуемых и контрольных образцов.

Полученные значения использовали для расчета количества геномных эквивалентов ДНК соответствующих микроорганизмов, содержащихся в 1 мл исходного образца биологического материала.

Полученные при расчете значения концентраций ДНК возбудителей отражали общее содержание данных микроорганизмов в исследуемом биологическом материале, помещенном в транспортную среду.

2.1. Количественные значения ДНК *Streptococcus species* в различном биологическом материале пациентов основной группы

На основании проведенных исследований установлено, что концентрации ДНК рода *Streptococcus species*, детектируемые в различном биологическом материале пациентов основной группы, варьировались в зависимости от нозологической формы заболевания (рис. 2).

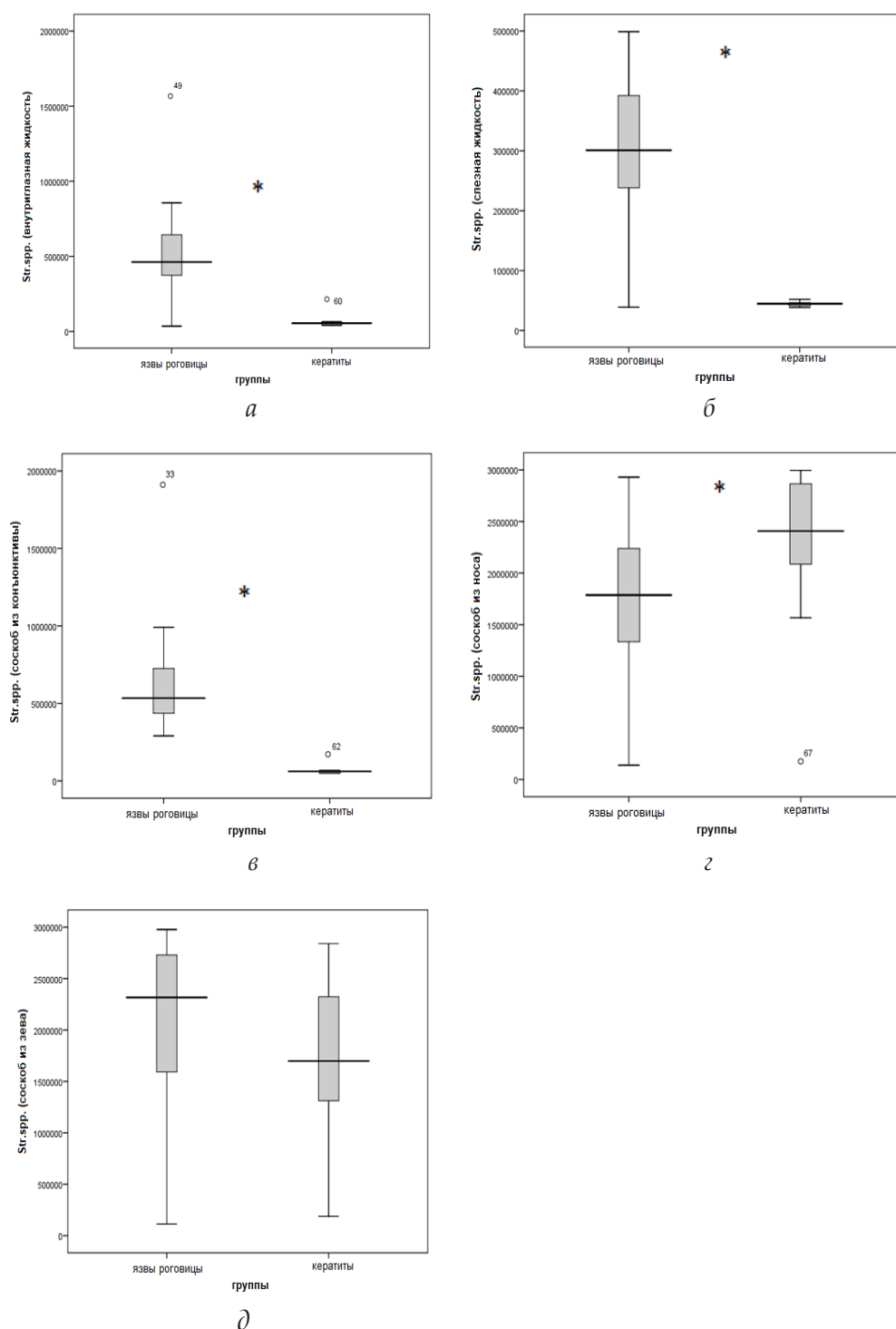


Рис. 2. Значения концентраций ДНК *Streptococcus species*:
a — во внутриглазной жидкости ($p < 0,05$); *б* — в слезной жидкости ($p < 0,05$);
в — в соскобах эпителиальных клеток из конъюнктивы ($p < 0,05$);
з — в соскобах эпителиальных клеток из носа ($p < 0,05$); *д* — в соскобах эпителиальных клеток из зева пациентов с язвами роговицы и кератитами

Fig. 2. *Streptococcus species* DNA concentrations values:
a — in intraocular fluid ($p < 0.05$); *б* — in tear fluid ($p < 0.05$); *в* — in conjunctiva epithelial cells scrapings ($p < 0.05$); *з* — in nose epithelial cells scrapings ($p < 0.05$);
д — in throat epithelial cells scrapings of patients with corneal ulcers and keratitis

2.2. Количественные значения ДНК *Staphylococcus species* в различном биологическом материале пациентов основной группы

На основании проведенных исследований установлено, что концентрации ДНК рода *Staphylococcus species*, детектируемые в различном биологическом материале пациентов основной группы, варьировались в зависимости от нозологической формы заболевания (рис. 3).

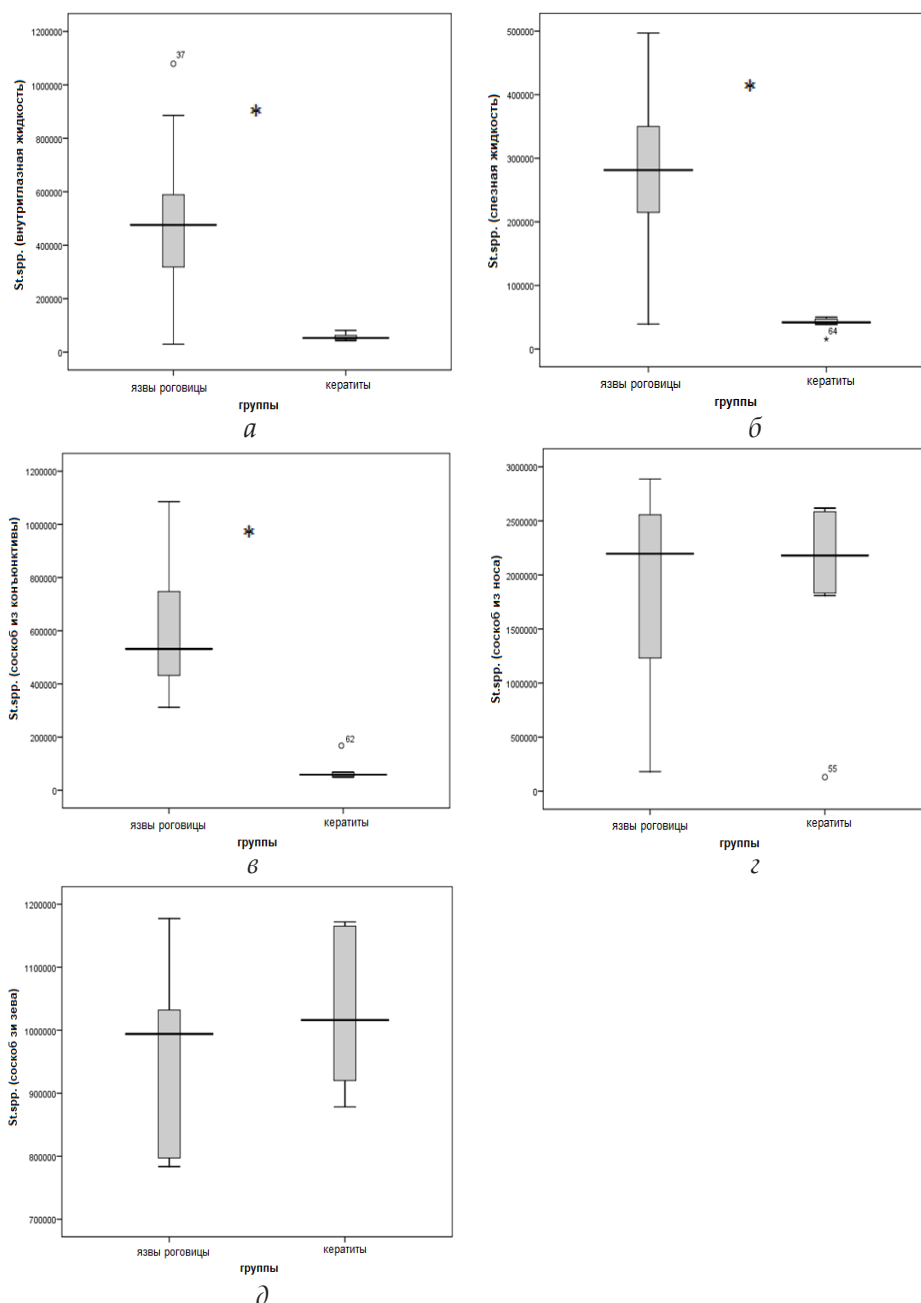


Рис. 3. Значения концентраций ДНК *Staphylococcus species*:
 а — во внутриглазной жидкости ($p < 0,05$); б — в слезной жидкости ($p < 0,05$);
 в — в соскобах эпителиальных клеток из конъюнктивы ($p < 0,05$);
 з — в соскобах эпителиальных клеток из носа; д — в соскобах эпителиальных клеток из зева пациентов с язвами роговицы и кератитами

Fig. 3. *Staphylococcus species* DNA concentrations values:
 а — in intraocular fluid ($p < 0.05$); б — in tear fluid ($p < 0.05$); в — in conjunctiva epithelial cells scrapings ($p < 0.05$); з — in nose epithelial cells scrapings; д — in throat epithelial cells scrapings of patients with corneal ulcers and keratitis

Обсуждение

Инфекционные кератиты и язвы роговицы представляют собой тяжелые воспалительные заболевания, которые характеризуются присутствием воспалительного очага в роговице, морфологические признаки последнего значительно варьируются в зависимости от степени тяжести и этиологии процесса: от эпителиального дефекта и наличия поверхностных инфильтратов небольших размеров, патогномоничных для аденовирусного поражения, до молниеносной деструкции стромы роговицы, сопровождающейся развитием тяжелых осложнений и возникновением перфорации, которые наблюдаются при поражении *Pseudomonas aeruginosa* [4; 15–17].

Ключевое значение на ранних этапах лечения данной патологии имеет тщательный сбор анамнеза, который позволяет выявить возможные причины и факторы риска, а также оценка степени поражения роговицы, наличия осложнений, что помогает выбрать оптимальный вариант лечения до получения результатов этиологической диагностики.

При первичном обследовании пациента с кератитом и язвой роговицы необходимо оценить степень тяжести заболевания, выявить имеющиеся осложнения и вероятные факторы риска их последующего развития, опираясь на следующие критерии: размер и локализация инфильтративного очага или области деструкции стромы роговицы (язвы), глубина очага, наличие десцеметоцеле или перфорации, степень выраженности воспаления в передней камере глаза [15]. Важным аспектом также является продолжительность эпизода заболевания. К острым кератитам относят заболевания, продолжительность которых не превышает 14 дней. При увеличении этого срока следует принимать во внимание высокую вероятность повторного инфицирования или микст-инфекцию. Оба варианта предполагают повторное проведение этиологической диагностики и последующее решение вопроса о коррекции антибактериального лечения. Чем длительнее эпизод заболевания, тем выше риск выявления высокорезистентной микрофлоры и развития неблагоприятного исхода [4; 15].

Ведущими микроорганизмами, вызывающими кератиты и язвы роговицы, являются бактерии, они обнаруживаются в 54–94 % случаев. При этом 78–83,8 % из выявленных бактерий грамположительные и только около 16,2–22 % относятся к грамотрицательным [15; 18; 19]. Среди грамположительных возбудителей кератитов и язв роговицы наибольшее значение имеют стафилококки, в частности *Staphylococcus aureus*, и коагулазонегативные стафилококки (*Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* и др.). Частота выявления полимикробных поражений увеличивается в течение последних лет вне зависимости от климатической зоны или страны и составляет от 14 до 23 % [17–19].

Staphylococcus aureus — основной патоген человека, который может вызывать раневые инфекции, бактериемию и сепсис, связанные с высоким уровнем смертности. Бактерия является комменсалом эпителия носовой полости. Носительство этого микроорганизма выявлено у 20 % здорового населения [20; 21]. У пациентов с рецидивирующими кератитами носительство *Staphylococcus aureus* в конъюнктивальной полости обнаруживается значительно чаще, чем у здоровых добровольцев и составляет 20,6 и 3 % соответственно [21].

Более высокая, чем в общей популяции, распространенность назальной колонизации *Staphylococcus aureus* была обнаружена у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит и болезнь Шегрена [21; 22].

Необходимо отметить, что количество антибактериальных препаратов для местного применения в офтальмологии очень ограничено, а антибиотикорезистентность сводит к нулю усилия офтальмологов по лечению таких пациентов. По данным литературы, в 16,9–34,9 % *Staphylococcus aureus* является метицил-

лин-резистентным, причем в 70 % случаев выявляется устойчивость и к фторхинолоновым антибиотикам, которые являются препаратами первого выбора при кератитах и язвах роговицы [19; 23–26].

Бактериологическое исследование, несмотря на широкую доступность, имеет существенные недостатки: длительность и относительно низкую результативность. Посев флоры на чувствительность к антибиотикам дает положительный результат только в 50–66 % случаев [15; 19; 23].

Таким образом, ключевая роль в диагностике этиологических факторов возникновения инфекционных кератитов и язв роговицы в настоящее время принадлежит молекулярно-генетическим методам.

На основании проведенных молекулярно-биологических исследований нами были определены концентрации ДНК условно-патогенных микроорганизмов в различном биологическом материале пациентов с язвами роговицы и кератитами (табл. 1).

Таблица 1

Значения концентраций ДНК условно-патогенных микроорганизмов в биологическом материале пациентов с язвами роговицы и кератитами

Table 1

Values of opportunistic microorganisms' DNA concentrations in biological material of patients with corneal ulcers and keratitis

Биологический материал	Концентрация <i>Streptococcus species</i> , ГЭ/мл (Me (Q25/75))		Концентрация <i>Staphylococcus species</i> , ГЭ/мл (Me (Q25/75))	
	Язвы роговицы	Кератиты	Язвы роговицы	Кератиты
Внутриглазная жидкость	$4,62 (3,68/6,68) \times 10^5$	$5,53 (4,27/6,34) \times 10^4$	$4,76 (3,16/5,99) \times 10^5$	$5,31 (4,75/6,25) \times 10^4$
Слезная жидкость	$3,00 (2,38/3,95) \times 10^5$	$4,48 (4,14/4,67) \times 10^4$	$2,81 (2,15/3,52) \times 10^5$	$4,19 (3,94/4,72) \times 10^4$
Соскоб из конъюнктивы	$5,34 (4,38/7,29) \times 10^5$	$6,15 (5,06/6,56) \times 10^4$	$5,32 (4,24/7,57) \times 10^5$	$5,89 (5,24/6,76) \times 10^4$
Соскоб из носа	$1,77 (1,33/2,24) \times 10^6$	$2,41 (2,03/2,87) \times 10^6$	$2,20 (1,23/2,56) \times 10^6$	$2,18 (1,83/2,59) \times 10^6$
Соскоб из зева	$2,32 (1,59/2,75) \times 10^6$	$1,70 (1,30/2,38) \times 10^6$	$1,73 (1,21/2,24) \times 10^6$	$2,22 (1,05/2,60) \times 10^6$

Использование непараметрического критерия Манна — Уитни для сравнения двух независимых групп переменных показало отсутствие статистически значимых достоверных различий при сравнении значений концентраций ДНК рода *Streptococcus species* в соскобах эпителиальных клеток из зева пациентов с язвами роговицы и кератитами ($Z = -1,805$, $p = 0,071$), тогда как в соскобах из носа такие различия были установлены ($Z = -2,959$, $p = 0,003$).

При сравнении значений концентраций ДНК рода *Staphylococcus species*: при использовании критерия Манна — Уитни статистически значимые достоверные различия в соскобах эпителиальных клеток из носа ($Z = -0,224$, $p = 0,823$) и зева ($Z = -0,476$, $p = 0,634$) пациентов с язвами роговицы и кератитами отсутствовали.

При проведении сравнительного анализа данных количественного определения ДНК микроорганизмов рода *Streptococcus species* и рода *Staphylococcus species* в офтальмологическом биологическом материале и в соскобах эпителиальных клеток из носа и зева были установлены статистически значимые достоверные ($p < 0,05$) различия концентраций в зависимости от биотопа взятия биологиче-

ского материала. Достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели (10^6 ГЭ/мл) в соскобах эпителиальных клеток из верхних дыхательных путей и по сравнению с биологическим материалом из глаза (10^4 – 10^5 ГЭ/мл), по нашему мнению, позволяют идентифицировать верхние дыхательные пути в качестве первичного очага инфицирования при язвах роговицы и кератитах.

Таким образом, дальнейшие сравнительные исследования определения концентраций ДНК условно-патогенных микроорганизмов в офтальмологическом биологическом материале проводились без учета данных из носа и зева.

Так, при изучении значений концентраций ДНК рода *Streptococcus species* во внутриглазной жидкости, слезной жидкости и соскобах эпителиальных клеток из конъюнктивы пациентов с язвами роговицы были выявлены статистически значимые достоверные различия для групп «внутриглазная жидкость» — «слезная жидкость» ($Z = -4,897$, $p < 0,001$), «внутриглазная жидкость» — «соскоб из конъюнктивы» ($Z = -2,550$, $p = 0,011$), «слезная жидкость» — «соскоб из конъюнктивы» ($Z = -7,195$, $p < 0,001$).

При анализе значений концентраций ДНК рода *Streptococcus species* во внутриглазной жидкости, слезной жидкости и соскобах эпителиальных клеток из конъюнктивы пациентов с кератитами статистически значимые достоверные различия были выявлены для групп «внутриглазная жидкость» — «слезная жидкость» ($Z = -2,723$, $p = 0,006$), «слезная жидкость» — «соскоб из конъюнктивы» ($Z = -4,859$, $p < 0,001$), тогда как для групп «внутриглазная жидкость» — «соскоб из конъюнктивы» такие различия выявлены не были ($Z = -0,798$, $p = 0,425$).

При изучении значений концентраций ДНК рода *Staphylococcus species* во внутриглазной жидкости, слезной жидкости и соскобах эпителиальных клеток из конъюнктивы пациентов с язвами роговицы были выявлены статистически значимые достоверные различия для групп «внутриглазная жидкость» — «слезная жидкость» ($Z = -5,177$, $p < 0,001$), «внутриглазная жидкость» — «соскоб из конъюнктивы» ($Z = -3,170$, $p = 0,002$), «слезная жидкость» — «соскоб из конъюнктивы» ($Z = -7,192$, $p < 0,001$).

При анализе значений концентраций ДНК рода *Staphylococcus species* во внутриглазной жидкости, слезной жидкости и соскобах эпителиальных клеток из конъюнктивы пациентов с кератитами статистически значимые достоверные различия были выявлены для групп «внутриглазная жидкость» — «слезная жидкость» ($Z = -3,807$, $p < 0,001$) и «слезная жидкость» — «соскоб из конъюнктивы» ($Z = -4,636$, $p < 0,001$), тогда как для групп «внутриглазная жидкость» — «соскоб из конъюнктивы» такие различия выявлены не были ($Z = -1,093$, $p = 0,274$).

Таким образом, на основании проведенных исследований нами установлен спектр наиболее часто встречающихся этиологически значимых условно-патогенных возбудителей у пациентов с язвами роговицы и кератитами. Показано, что при кератитах микроорганизмы рода *Streptococcus species* и рода *Staphylococcus species* присутствуют в исследуемом биологическом материале в виде моноинфекции, тогда как язвы роговицы характеризуются присутствием указанных патогенов преимущественно в микст-состоянии.

Проведенный анализ полученных результатов молекулярно-микробиологических исследований позволяет сделать вывод о том, что при кератитах в качестве биологического материала можно использовать слезную жидкость как наименее травматичный способ получения и взятия биологического материала для исследования. В случаях язв роговицы рекомендуется в качестве биологического материала использовать соскоб их конъюнктивы или внутриглазную жидкость — по данным проведенных исследований концентрации ДНК микроорганизмов рода *Streptococcus species* и рода *Staphylococcus species* статистически значимо достоверно выше по сравнению с соскобом из конъюнктивы.

В связи с тем что в исследование были включены пациенты как с язвами собственной роговицы, так и с язвами роговичного трансплантата, последующий статистический анализ был проведен с учетом данной дифференциации (табл. 2).

Таблица 2

**Значения концентраций ДНК условно-патогенных микроорганизмов
в биологическом материале пациентов с язвами роговицы**

Table 2

**Values of opportunistic microorganisms' DNA concentrations
in biological material of patients with corneal ulcers**

Биологический материал	Концентрация <i>Streptococcus species</i> , ГЭ/мл (Me (Q25/75))		Концентрация <i>Staphylococcus species</i> , ГЭ/мл (Me (Q25/75))		Концентрация <i>Enterobacteriaceae</i> , ГЭ/мл (Me (Q25/75))	
	Язвы собственной роговицы	Язвы роговичного трансплантата	Язвы собственной роговицы	Язвы роговичного трансплантата	Язвы собственной роговицы	Язвы роговичного трансплантата
Внутриглазная жидкость	4,39 (3,19/4,63) × 10 ⁵	7,13 (4,65/7,07) × 10 ⁵	3,90 (3,02/4,77) × 10 ⁵	6,69 (4,61/7,88) × 10 ⁵	—	3,80 (3,37/4,13) × 10 ⁴
Слезная жидкость	2,61 (2,09/2,87) × 10 ⁵	4,01 (3,37/4,56) × 10 ⁵	2,47 (2,05/2,74) × 10 ⁵	3,70 (3,24/4,57) × 10 ⁵	—	3,33 (3,11/3,68) × 10 ⁴
Соскоб из конъюнктивы	4,50 (3,78/4,94) × 10 ⁵	7,15 (5,89/8,17) × 10 ⁵	4,75 (3,68/5,42) × 10 ⁵	7,66 (5,74/8,66) × 10 ⁵	—	4,65 (4,36/5,01) × 10 ⁴
Соскоб из носа	1,89 (1,36/2,21) × 10 ⁶	1,71 (1,312/2,47) × 10 ⁶	2,01 (1,23/2,48) × 10 ⁶	2,29 (1,28/2,66) × 10 ⁶	—	3,18 (3,03/3,39) × 10 ⁵
Соскоб из зева	2,43 (1,43/2,87) × 10 ⁶	2,19 (1,34/2,53) × 10 ⁶	1,62 (1,25/1,85) × 10 ⁶	2,09 (1,00/2,33) × 10 ⁶	—	3,24 (3,01/3,49) × 10 ⁵

Использование непараметрического критерия Манна — Уитни для сравнения двух независимых групп переменных показало отсутствие статистически значимых достоверных различий при сравнении значений концентраций в соскобах эпителиальных клеток из носа и зева пациентов с язвами собственной роговицы и с язвами роговичного трансплантата как ДНК рода *Streptococcus species* ($Z = -0,354$, $p = 0,724$ и $Z = -1,414$, $p = 0,157$ соответственно), так и ДНК рода *Staphylococcus species* ($Z = -0,700$, $p = 0,484$ и $Z = -0,665$, $p = 0,506$ соответственно).

При этом нами были установлены статистически значимые достоверные различия концентраций ДНК рода *Streptococcus species* и ДНК рода *Streptococcus species* во внутриглазной жидкости ($Z = -4,331$, $p < 0,001$ и $Z = -4,119$, $p < 0,001$ соответственно), слезной жидкости ($Z = -5,510$, $p < 0,001$ и $Z = -4,884$, $p < 0,001$ соответственно) и соскобе из конъюнктивы ($Z = -5,440$, $p < 0,001$ и $Z = -4,389$, $p < 0,001$ соответственно) при сравнении пациентов с язвами собственной роговицы и с язвами роговичного трансплантата.

Также обращает на себя внимание и факт микробного инфицирования пациентов с язвами роговичного трансплантата возбудителями представителями семейства *Enterobacteriaceae*.

Заключение

В ходе проведения молекулярно-генетических исследований установлена структура бактериального инфицирования различного биологического материала пациентов с язвами роговицы и кератитами. Этиологически значимыми микроорганизмами при язвах роговицы являются представители рода *Streptococcus species* и рода *Staphylococcus species*, которые были выявлены в офтальмологическом биологическом материале пациентов с язвами собственной роговицы в $80,00 \pm 8,20 \%$ и $70,00 \pm 7,56 \%$ случаев соответственно (в $50,00 \pm 6,71 \%$ случаев данные возбудители детектировались в составе микст-инфекции) и в $78,57 \pm 8,36 \%$ и $64,29 \pm 7,65 \%$ случаев соответственно в биологическом материале пациентов с язвами роговичного трансплантата. При кератитах в офтальмологическом биологическом материале частота выявления ДНК *Streptococcus species* составила $57,89 \pm 7,18 \%$, рода *Staphylococcus species* — $42,11 \pm 6,22 \%$; при этом во всех образцах указанные возбудители присутствовали в виде моноинфекции.

При проведении последующих исследований по дифференциальной диагностике представителей рода *Staphylococcus species* было показано, что при язвах собственной роговицы выявлялись метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus* ($28,57 \pm 5,24 \%$, $n=8$; 4 пациента), метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* ($28,57 \pm 5,24 \%$, $n=8$; 4 пациента) и метициллин-резистентные коагулазонегативные *Staphylococcus species* ($42,86 \pm 6,35 \%$, $n=12$; 6 пациентов). При язвах роговичного трансплантата выявлялись метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* ($33,33 \pm 5,69 \%$, $n=6$; 3 пациента), которые были в ассоциации с *Enterobacteriaceae*, и метициллин-резистентные коагулазонегативные *Staphylococcus species* ($66,67 \pm 7,92 \%$, $n=12$; 6 пациентов), которые были в ассоциации с *Streptococcus species*. При кератитах нами были выявлены метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus* ($57,14 \pm 7,41 \%$, $n=8$; 4 пациента) и метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* ($42,86 \pm 6,45 \%$, $n=6$; 3 пациента).

Сравнительный анализ данных количественного определения ДНК микроорганизмов рода *Streptococcus species* и рода *Staphylococcus species* в офтальмологическом биологическом материале и в соскобах эпителиальных клеток из зева и носа показал наличие статистически значимых достоверных ($p < 0,05$) различий концентраций ДНК исследуемых патогенов в зависимости от биотопа взятия биологического материала. При этом достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели (10^6 ГЭ/мл) в соскобах эпителиальных клеток из верхних дыхательных путей и по сравнению с биологическим материалом из глаза (10^4 — 10^5 ГЭ/мл), по нашему мнению, позволяют идентифицировать верхние дыхательные пути в качестве первичного очага инфицирования при язвах роговицы и кератитах.

Финансирование. Это исследование не получало внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. This study received no external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Ting D. S. J., Ho C. S., Deshmukh R., Said D. G., Dua H. S. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. Eye. 2021, 35(4), 1084—1101, DOI: 10.1038/s41433-020-01339-3.

2. Bharat G., Kirandeep K. Bacterial Keratitis. StatPearls. StatPearls Publishing: Treasure Island (FL). 2024.
3. Нероев В. В., Катаргина Л. А., Яни Е. В., Вахова Е. С., Позднякова В. В., Ковалева Л. А., Селиверстова К. Е., Якушина Л. Н. Бактериальные язвы роговицы [Электронный ресурс]. Федеральные клинические рекомендации, 2017. https://oofd72.ru/upload/documents/5-Bakterialnye-yazvy-rogovitsy-KR_101_Bakterialnye_yazvy_rogovicy.pdf
4. Шаимова В. А. Клинико-этиологические особенности различных типов течения гнойной язвы роговицы. Вест. Офтальмологии. 2002, 1, 39—41.
5. Ting D. S. J., Ho C. S., Deshmukh R., Said D. G., Dua H. S. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. Eye (Lond). 2021, 35, 2908, DOI: 10.1038/s41433-021-01568-0.
6. Ong S. H., Corbett M. C. Corneal infections in the 21st century. Postgrad. Med. J. 2015, 91(1080), 565—571, DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133323.
7. Hafezi F., Randleman J. B. PACK-CXL: defining CXL for infectious keratitis. J. Refract. Surg. 2014, 30, 438-439, DOI: 10.3928/1081597X-20140609-01.
8. Al Mahmoud T., Elhanan M., Elshamsy M. H., Alshamsi H. N., Abu-Zidan F. M. Management of infective corneal ulcers in a high-income developing country. Medicine (Baltimore). 2019, 98(51), e18243, DOI: 10.1097/MD.00000000000018243.
9. Ung L., Bispo P. J. M., Shanbhag S. S., et al. The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance. Surv. Ophthalmol. 2019, 64(3), 255—271, DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.12.003.
10. Stapleton F. Contact lens-related corneal infection in Australia. Clin. Exp. Optom. 2020, 103(4), 408—417, DOI: 10.1111/cxo.13082.
11. Carnt N., Hoffman J. M., Verma S., Hau S., Radford C. F., Minassian D. C., et al. Acanthamoeba keratitis: confirmation of the UK outbreak and a prospective case-control study identifying contributing risk factors. Br. J. Ophthalmol. 2018, 102(12), 1621—1628, DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312544.
12. Ting D. S. J., Cairns J., Gopal B. P., Ho C. S., Krstic L., Elsahn A., et al. Risk factors, clinical outcomes, and prognostic factors of bacterial keratitis: the Nottingham infectious keratitis study. Front. Med. (Lausanne). 2021, 8, 715118, DOI: 10.3389/fmed.2021.715118.
13. Niu L., Liu X., Ma Z., Yin Y., Sun L., Yang L., et al. Fungal keratitis: pathogenesis, diagnosis and prevention. Microb. Pathog. 2020, 138, 103802, DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103802.
14. Наследов А. Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных. Питер: СПб. 2008, 416 с., ISBN 978-5-388-00193-1.
15. Ситник Г. В. Современные подходы к лечению язв роговицы. Медицинский журнал. 2007, 4, 100—104.
16. Altan-Yaycioglu R., Poyraz S. Bilateral disciform keratitis of presumed adenoviral etiology. Indian J. Ophthalmol. 2018, 66(1), 132—134, DOI: 10.4103/ijo.IJO_688_17.
17. Subedi D., Vijay A. K., Willcox M. Overview of mechanisms of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: an ocular perspective. Clin. Exp. Optom. 2018, 101(2), 162—171, DOI: 10.1111/cxo.12621.
18. Cabrera-Aguas M., Khoo P., George C. R. R., Lahra M. M., Watson S. L. Antimicrobial resistance trends in bacterial keratitis over 5 years in Sydney, Australia. Clin. Exp. Ophthalmol. 2020, 48(2), 183—191, DOI: 10.1111/ceo.13672.

19. Xu S., Guo D., Liu X., Jin X., Shi Y., Wang Y., et al. Ocular pathogens and antibiotic resistance in microbial keratitis over three years in Harbin, Northeast China. *Acta Ophthalmol.* 2021, 99(8), 909–915, DOI: 10.1111/aos.14789.
20. Mehraj J., Witte W., Akmatov M. K., Layer F., Werner G., Krause G. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage Patterns in the Community. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2016, 398, 55–87, DOI: 10.1007/82_2016_497.
21. Somerville T. F., Shankar J., Aldwinckle S., Sueke H., Neal T., Horsburgh M. J., et al. Recurrent microbial keratitis and endogenous site *Staphylococcus aureus* colonisation. *Sci. Rep.* 2020, 10(1), 18559, DOI: 10.1038/s41598-020-75821-z.
22. Varley C. D., Deodhar A. A., Ehst B. D., Bakke A., Blauvelt A., Vega R., et al. Persistence of *Staphylococcus aureus* colonization among individuals with immune-mediated inflammatory diseases treated with TNF- α inhibitor therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2014, 53(2), 332–337, DOI: 10.1093/rheumatology/ket351.
23. Chang V. S., Dhaliwal D. K., Raju L., Kowalski R. P. Antibiotic Resistance in the Treatment of *Staphylococcus aureus* Keratitis: a 20-Year Review. *Cornea*. 2015, 34(6), 698–703, DOI: 10.1097/ICO.0000000000000431.
24. Khor W. B., Lakshminarayanan R., Periyah M. H., Prajna V. N., Garg P., Sharma N., et al. The antibiotic resistance profiles of *Pseudomonas aeruginosa* in the Asia Cornea Society Infectious Keratitis Study. *Int. Ophthalmol.* 2024, 44(1), 361, DOI: 10.1007/s10792-024-03270-y.
25. Asbell P. A., Sanfilippo C. M., Sahm D. F., DeCory H. H. Trends in Antibiotic Resistance Among Ocular Microorganisms in the United States From 2009 to 2018. *JAMA Ophthalmol.* 2020, 138(5), 439–450, DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.0155.
26. Nithya V., Rathinam S., Karthikeyan R. S.G., Lalitha P. A ten-year study of prevalence, antimicrobial susceptibility pattern, and genotypic characterization of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* causing ocular infections in a tertiary eye care hospital in South India. *Infect. Genet. Evol.* 2019, 69, 203–210, DOI: 10.1016/j.meegid.2019.01.031.

Об авторах

Ольга Сергеевна Полуян, доцент, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетической диагностики Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины, Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь.

ORCID: 0000-0001-7130-2776

Светлана Андреевна Костюк, профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетической диагностики Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины, Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь.

ORCID: 0000-0002-3252-2626

Михаил Юрьевич Ревтович, доцент, доктор медицинских наук, проректор по научной работе, Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь.

ORCID: 0000-0001-7202-6902

The authors

Olga S. Poluyan, Associate Professor, PhD in Biology, Leading Researcher of Laboratory of molecular genetic diagnostics of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of educational institution «Belarusian State Medical University», Republic of Belarus.

ORCID: 0000-0001-7130-2776

Svetlana A. Kostiuk, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of Laboratory of molecular genetic diagnostics of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of educational institution «Belarusian State Medical University», Republic of Belarus.

ORCID: 0000-0002-3252-2626

Mikhail Yu. Revtovich, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences, Vice-Rector for Scientific work of educational institution «Belarusian State Medical University», Republic of Belarus.

ORCID: 0000-0001-7202-6902