

## Ефективність нового комплексного методу лікування хворих на бактеріальний кератит

Алексєєва О. В., асистент кафедри офтальмології; Сакович В. М., д-р мед. наук, професор

Дніпровський державний медичний університет

Дніпро (Україна)

**Мета** – дослідити терапевтичну ефективність застосування в комплексному лікуванні бактеріального кератиту гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону.

**Матеріал та методи.** Для всіх обстежених та пролікованих пацієнтів (98 людей, 98 очей) з бактеріальним кератитом проводили детальний збір скарг, анамнезу життя та захворювання, мікробіологічне обстеження, комплексне офтальмологічне обстеження: візометрію, рефрактометрію, пневмотонометрію, біомікроскопію, пробу з флюоресцеїном, офтальмоскопію, ультразвукове дослідження (В-сканування), оптичну когерентну томографію переднього відрізка при госпіталізації, на 10-й день лікування та через один місяць. Пацієнти з бактеріальним кератитом рандомно розділені на три клінічні групи: контрольну (32 хворих, 32 ока), основні групи – 1-шу та 2-гу (по 33 хворих, по 33 ока), статистично співставні ( $p > 0,05$ ) за кількістю, віком та статтю.

Лікування всіх трьох груп пацієнтів включало: антисептик (мірамістин 0,1 мг/мл); антибіотики [(ципрофлоксацин 0,3%, тобраміцин 0,3% – до отримання результатів мікробіологічного дослідження (за результатами дослідження обирали препарат з найвищим показником чутливості)]; мідріатик (циклопентолат); слезозамінник та репарат (очні краплі з декспантенолом 2% та натрію гіалуронат 0,15%), парабульбарно антибіотик (амікацин по 0,5 мл). Пацієнтам 1-ї та 2-ї основних груп додатково призначили проведення ГБО: тривалість сеансу – 45 хв., тиск – 1,5 атм., кількість сеансів – 10. Пацієнтам основної 2-ї групи додатково призначили інстиляції ліпосомального розчину на основі озону.

**Результати.** Метод використання в комплексному лікуванні бактеріального кератиту гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону статистично значуще (від  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$ ) сприяв швидшому стиханню запального процесу, прискорив розсмоктування інфільтрату на  $5,9 \pm 0,2$  дня порівняно з контрольною групою та на  $2,7 \pm 0,2$  дня порівняно з основною 1-ю групою. Завершення епітелізації рогівки відбулося на  $8,2 \pm 0,2$  дня раніше в основній 2-ї групі та на  $4,8 \pm 0,2$  дня в основній 1-ї групі в порівнянні з контрольною групою та на  $3,4 \pm 0,2$  дня в порівнянні з 1-ю групою; перебування в стаціонарі – на  $6,6 \pm 0,2$  дня і на  $3,4 \pm 0,2$  дня порівняно з контрольною групою та основною 1-ю групою відповідно ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Метод лікування бактеріальних кератитів із застосуванням гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону в поєднанні з традиційною терапією статистично значуще (від  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$ ) сприяв швидшому стиханню запального процесу, прискорив розсмоктування інфільтрату та початок епітелізації рогівки, скоротив термін епітелізації та лікування в стаціонарі, чим показав терапевтичну ефективність, і його можна рекомендувати для застосування в практичній офтальмології.

### Ключові слова:

бактеріальний кератит, запалення, лікування, гіпербарична оксигенація, ліпосомальний розчин на основі озону, рогівка

**Вступ.** У всьому світі бактеріальний кератит є важкою патологією рогівки органа зору та займає п'яте місце серед причин сліпоти. В деяких випадках він призводить до анатомічної загибелі ока, що закінчується енуклеацією. Провокують це захворювання різноманітні чинники: мікротравма рогівки, потрапляння стороннього тіла, використання контактних лінз, захворювання поверхні ока та інше [1]. Непокоїть той факт, що приблизно в 55–60% випадків захворювання виникає у людей працездатного віку. Надмірне застосування антибіотиків або використання невідповідних режимів дозування при лікуванні інфекційних захво-

рювань, поширене використання у сільському господарстві, рибних господарствах та ветеринарії сприяє розвитку стійкості до антибіотиків [2]. Ця проблема спостерігається і серед патогенів, які викликають специфічні інфекції в офтальмологічній галузі, що викликає занепокоєння у офтальмологічній спільноті [3]. Набута резистентність формується поступово і призводить до змін у бактеріях: формується генна стійкість до певного антибактеріального препарату, їх

потомство швидко стає домінуючим, передає ген стійкості нестійким раніше бактеріям, що призводить до прогресування хвороби [4].

Ще одна з причин формування антибіотикорезистентності – утворення біоплівки, складно організованих мікробних спільнот. Вони можуть утворюватися патогенними або непатогенними представниками одного або декількох видів мікроорганізмів. Такі особливості життя та розвитку бактерій сприяють розвитку високого рівня стійкості до антисептичних, антибактеріальних, дезінфікуючих препаратів [5, 6].

В Україні та світі проблема антибіотикорезистентності приділяється особлива увага: розроблено клінічні протоколи та стандарти лікування, які регулюють використання антибактеріальних препаратів у лікарнях, а також проводяться освітні заходи для медичних працівників та населення. Важливим напрямком протидії зростаючій загрози резистентності до антибіотиків є розробка нових антимікробних засобів з новим механізмом дії.

В результаті гіпоксії, яка розвивається у пацієнтів з бактеріальним кератитом, порушуються функції епітеліального та ендотеліального бар'єру, розвивається набряк рогівки та зміни в стромі.

Для корекції та лікування цих станів продовжують розвивати та удосконалювати різні методи кисневої терапії (оксигенотерапії).

Гіпербарична оксигенація (ГБО) – вид інтенсивної терапії, заснований на лікувальних властивостях кисню, який подається під тиском вище атмосферного і збільшує доставку кисню до тканин за рахунок додаткового розчинення в плазмі крові та рідких середовищах органа зору. Застосування ГБО впливає на систему адаптації організму на всіх її рівнях: від системного до клітинного і молекулярного, призводить до зменшення гіпоксії, має бактеріостатичний ефект, активує репаративні процеси, потенціює дію антибактеріальних препаратів. Метод використовують в комплексі з іншими лікувальними заходами, як доповнення до традиційної терапії. Метод має протипоказання: запалення придаткових пазух носа, наявність порожнин у легенях, двостороння зливна пневмонія, тяжкі форми гіпертонічної хвороби, нестабільна гемодинаміка, епілепсія (або будь-які інші судомні напади), клаустрофобія, підвищена чутливість до кисню, порушення прохідності слухових (евстахієвих) труб [7, 8].

Озон (O<sub>3</sub>) – газоподібна, розповсюджена в природі нестійка речовина, яка все частіше розглядається як варіант лікування різних типів інфекцій. Має потужний потенціал можливостей як для дослідників, так і для лікарів практичної медицини. При перетворенні утворюється нетоксичний для тканин рогівки молекулярний кисень, який сприяє їх відновленню і не викликає сенсibiлізації. При зв'язуванні з жирними кислотами, присутніми в рослинних оліях, утворює озоніди, які дозволяють використати окислювальний потенціал газоподібного озону, стабільні і можуть збе-

рігатися з часом. При контакті з бактеріями озоніди викликають розрив клітинних мембран, блокування клітинного дихання, припинення активності ферментів, покращують місцевий кровообіг та синтез проти-запальних молекул, стимулюють вивільнення факторів росту PDGF, TGF та VEGF, активують пероксидантні системи, стимулюють синтез інтерферону, посилюють фагоцитоз, стимулюють проліферацію фібробластів та кератинобластів у процесах відновлення тканин, руйнують і блокують прозапальні фактори – інтерлейкіни, окислюють простагландини. До протипоказань відносяться індивідуальна непереносимість діючої речовини або компонентів препарату [9–11].

**Мета.** Дослідити терапевтичну ефективність застосування в комплексному лікуванні бактеріального кератиту гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону.

#### Матеріал та методи

Нами проліковано та проаналізовано результати лікування 98 пацієнтів (98 очей) з бактеріальним кератитом віком від 18 до 82 років (середній вік 44,5±1,6 року), з них чоловіків – 55 (56,1%), жінок – 43 (43,9%). Всі учасники підписали поінформовану згоду на проведення дослідження відповідно Гельсінської декларації прав людини.

Для всіх пацієнтів з бактеріальним кератитом проводили детальний збір скарг, анамнезу життя та захворювання, мікробіологічне обстеження, комплексне офтальмологічне обстеження: візометрію, рефрактометрію, пневмотонометрію, біомікроскопію, пробу з флюоресцеїном для оцінювання епітелізації рогової оболонки, офтальмоскопію, ультразвукове дослідження (В- сканування – QuantelMedical), оптичну когерентну томографію переднього відрізка – OPTOVUE при госпіталізації, на 10-й день лікування та через один місяць.

Пацієнти з бактеріальним кератитом рандомно розділені на три клінічні групи: контрольну (32 хворих, 32 ока), основні групи – 1-шу та 2-гу (по 33 хворих, по 33 ока), статистично співставні ( $p>0,05$ ) за кількістю, віком та статтю (табл. 1).

За результатами мікробіологічного дослідження ми встановили, що переважала грампозитивна флора (монокультура у 56,1% випадків – 55 хворих): *Staphylococcus aureus*, метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Kocuria varians*. Грамнегативна флора (монокультура) зустрічалася в 17,3% випадків (17 осіб): *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiellae pneumoniae*, *Pseudomonas putida*; змішана флора – в 7,2% випадків (7 хворих): *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* та *Citrobacter braakii*. Відсутність росту мікрофлори – в 19,4% випадків (19 хворих). Грампозитивна мікрофлора виявила максимальну чут-

**Таблиця 1.** Розподіл пацієнтів груп дослідження з бактеріальним кератитом за віком та статтю

Характеристика		Контрольна група (n= 32)	Основна група 1 (n=33)	Основна група 2 (n=33)	Значущість відмінностей між групами
Стать, n/ %	чоловіча	17/ 53,1	20/ 60,6	18/ 54,5	$p_{\chi^2}=0,811$
	жіноча	15/ 46,9	13/ 39,4	15/ 45,5	
Середній вік, роки, M±m		46,4±2,8	43,4±2,6	43,8±3,0	$p_F=0,710$

Примітка: n – кількість спостережень, M – середнє арифметичне значення, m – стандартна похибка середнього, p – значущість відмінностей показників між групами дослідження в цілому, оцінена за критеріями  $\chi^2$  ( $p_{\chi^2}$ ) та ANOVA ( $p_F$ ).

лівість до ципрофлоксацину, левофлоксацину, амікацину, тобраміцину та моксифлоксацину, ліпосомально-го розчину на основі озону.

Грампозитивна мікрофлора виявилася максимально чутливою до ципрофлоксацину, меропенему, амікацину та тобраміцину, ліпосомального розчину на основі озону.

Стационарне лікування всіх трьох груп пацієнтів включало: антисептик (мірамістин 0,1мг/мл по 1 краплі 6 разів на день); антибіотики (ципрофлоксацин 0,3% по 1 краплі 6 разів на день, тобраміцин 0,3% по 1 краплі 6 разів на день – до отримання результатів мікробіологічного дослідження, за результатами дослідження обирали препарат з найвищим показником чутливості); мідріатик (циклопентолат по 1 краплі 2 рази на день); очні краплі слезозамінник та репарат (з декспантенолом 2% та натрію гіалуронат 0,15% по 1 краплі в кон'юнктивальний мішок 4 рази на день), парабульбарно антибіотик (амікацин по 0,5 мл 1 раз на день).

Пацієнтам 1-ї та 2-ї основних груп (по 33 хворих, по 33 ока) додатково призначили проведення ГБО: сеанси проводили в одномісній барокамері БЛКС- 301М, тривалість сеансу – 45 хв., тиск – 1,5 атм., кількість сеансів – 10.

Пацієнтам основної 2-ї групи додатково призначили інстиляції ліпосомального розчину на основі озону в кон'юнктивальний мішок по 1 краплі 4 рази на день.

Нами вивчено вплив гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону на динаміку таких клінічних показників: гострота зору, виділення з кон'юнктивальної порожнини, ступінь вираження змішаної ін'єкції, набряк рогівки, запальна інфільтрація, глибина виразки, строки розсмоктування інфільтрату, періоди епітелізації, термін госпіталізації в порівнянні між основними групами та з контрольною групою.

Для зручності проведення аналізу змін клінічних показників результати, отримані у пацієнтів контрольної та основних 1-ї і 2-ї груп, було представлено у балах [12].

Інтенсивність запальної реакції оцінювали за показниками: ступінь вираженості набряку рогівки, ступінь вираженості запальної інфільтрації рогівки, глибина виразки рогівки, ступінь вираженості змішаної ін'єкції, наявність і вид виділень у кон'юнктивальній порожнині (до та після лікування), площа ураження рогівки (до лікування).

#### I. Набряк рогівки:

набряк рогівки відсутній, рогівка прозора (0 балів); локальний набряк епітелію рогівки в зоні запалення (1 бал); локальний набряк епітелію з переходом на поверхневі шари строми (2 бали); локальний набряк у поверхневих і середніх шарах строми (3 бали).

#### II. Запальна інфільтрація:

інфільтрація відсутня (0 балів); помірна інфільтрація (1 бал); виражена інфільтрація (2 бали); дифузна інфільтрація (3 бали).

#### III. Глибина виразки рогівки:

– до 1/3 товщини рогівки (1 бал); 1/2–2/3 товщини рогівки (2 бали); більше 2/3 товщини рогівки (3 бали).

#### IV. Ступінь вираженості змішаної ін'єкції:

відповідає фізіологічній нормі (0 балів); слабо виражена змішана ін'єкція (1 бал); помірно виражена змішана ін'єкція (2 бали); виражена змішана ін'єкція (3 бали).

#### V. Виділення з кон'юнктивальної порожнини:

відсутнє (0 балів); слизове мінімальне (1 бал); слизове рясне (2 бали); слизово-гнійне (3 бали).

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася за допомогою персонального комп'ютера з використанням ліцензійного пакета програм статистичного аналізу Statistica v 6.1 (Statsoft Inc., США) (серійний № AGAR909E415822FA).

З урахуванням закону розподілу кількісних даних (за критерієм Шапіро-Уїлка) використовували параметричні або непараметричні характеристики і методи аналізу.

Для нормально розподілених даних розраховували середнє арифметичне значення (M), його стандартну похибку (m), стандартне відхилення (SD) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Порівняння показників у динаміці проводили за T-критерієм Стьюдента, між групами – за параметричним дисперсійним аналізом ANOVA (F) і критерієм Шеффе. У випадках анормального розподілу кількісних даних відповідно використовували медіану і квартилі (Me [25%; 75%]), W-критерій Вілкоксона, непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса (H) та критерій Данна. При порівнянні груп за якісною ознакою проводили аналіз таблиць спряженості з розрахунком  $\chi^2$  статистики Пірсона. За критичний рівень статистичної значимості при перевірці усіх гіпотез прийнято  $p < 0,05$ .

## Результати

Статистично значущих відмінностей показників глибини виразки, інтенсивності набряку, запальної інфільтрації, площі ураження рогівки, локалізації помутніння рогівки до початку лікування у хворих досліджуваних груп не виявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Виділення з кон'юнктивальної порожнини до початку терапії фіксувалися у пацієнтів усіх груп і мали здебільшого рясний слизовий характер у 56 осіб (57,1%) або слизово-гнійний характер у 42 пацієнтів (42,9%), без статистично значущих відмінностей між групами ( $p\chi^2=0,924$ ). У динаміці лікування стан покращився: незначні слизові виділення залишилися у 9 хворих (9,2%), зокрема у 6 (18,7%) пацієнтів контрольної групи, у 2 (6,1%) основної 1-ї групи і одного пацієнта (3,0%) основної 2-ї групи. Зміни в усіх групах були статистично значущі ( $pK-O1=0,120$ ;  $pK-O2=0,041$  і  $pO1-O2=0,555$  за критерієм  $\chi^2$  відповідно) (рис. 1). За бальною оцінкою показник статистично

значуще ( $p < 0,001$ ) зменшився в контрольній групі у середньому на 92,1% (з  $2,41 \pm 0,09$  до  $0,19 \pm 0,07$  балів), в основній 1-й групі – на 97,6% (з  $2,45 \pm 0,09$  до  $0,06 \pm 0,04$  балів), в основній 2-й групі – на 98,8% (з  $2,42 \pm 0,09$  до  $0,03 \pm 0,03$  балів).

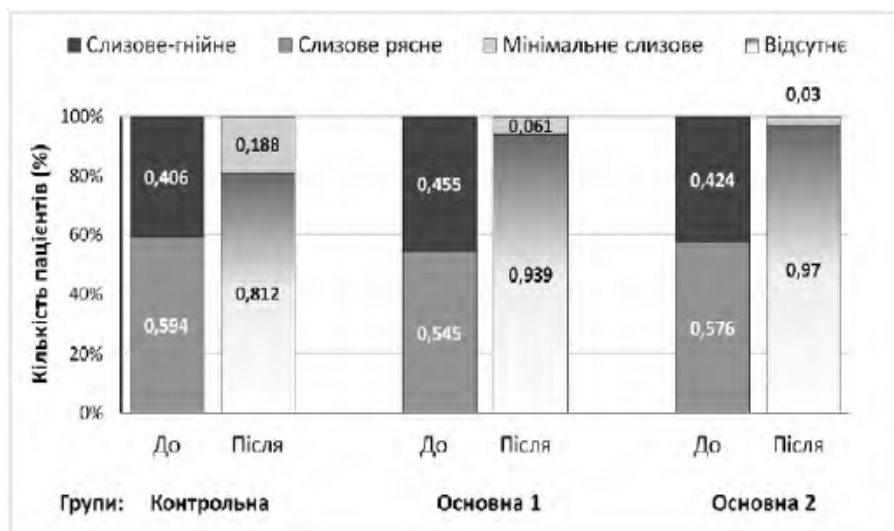
Ступінь вираженості змішаної ін'єкції до лікування між групами статистично не відрізнявся ( $p\chi^2=0,811$ ) та був помірно вираженим або вираженим. Середня бальна оцінка становила  $2,58 \pm 0,09$  і  $2,64 \pm 0,09$  в основних 1-й і 2-й групах та  $2,56 \pm 0,09$  балів у групі контролю ( $p_n=0,812$ ). Після лікування показник статистично значуще ( $p < 0,001$ ) зменшився до фізіологічної норми в основних 1-й та 2-й групах в 93,9% і 97,0% випадків відповідно, а в контрольній – в 81,2% (між групами  $pK-O1=0,120$ ;  $pK-O2=0,041$  і  $pO1-O2=0,555$  за критерієм  $\chi^2$  відповідно) (табл. 3).

За результатами лікування встановлено, що термін розсмоктування інфільтрату в основній 2-й групі ( $8,27 \pm 0,13$  дня) скоротився на  $5,9 \pm 0,2$  дня, а в основній

**Таблиця 2.** Порівняльна характеристика показників ураження рогівки у пацієнтів з бактеріальним кератитом до початку лікування, n / % або  $M \pm m$

Характеристика		Контрольна група (n=32)	Основна група 1 (n=33)	Основна група 2 (n=33)	Значущість відмінностей між групами
Глибина виразки рогівки	до $\frac{1}{3}$ товщини (1 бал)	15 / 46,9	14 / 42,4	11 / 33,3	$p_{\chi^2}=0,850$
	$\frac{1}{2} - \frac{2}{3}$ товщини (2 бали)	13 / 40,6	14 / 42,4	17 / 51,5	
	більше $\frac{2}{3}$ товщини (3 бали)	4 / 12,5	5 / 15,2	5 / 15,2	
	середній бал	$1,66 \pm 0,12$ (2)	$1,73 \pm 0,13$ (2)	$1,82 \pm 0,12$ (2)	$p_n=0,603$
Набряк рогівки	локальний в зоні запалення (1 бал)	7 / 21,9	7 / 21,2	8 / 24,2	$p_{\chi^2}=0,919$
	з переходом на поверхневі шари строми (2 бали)	12 / 37,5	12 / 36,4	9 / 27,3	
	у поверхневих та середніх шарах строми (3 бали)	13 / 40,6	14 / 42,4	16 / 48,5	
	середній бал	$2,19 \pm 0,14$ (2)	$2,21 \pm 0,13$ (2)	$2,24 \pm 0,14$ (2)	$p_n=0,937$
Запальна інфільтрація рогівки	помірна (1 бал)	7 / 21,9	7 / 21,2	8 / 24,3	$p_{\chi^2}=0,959$
	виражена (2 бали)	16 / 50,0	17 / 51,5	14 / 42,4	
	дифузна (3 бали)	9 / 28,1	9 / 27,3	11 / 33,3	
	середній бал	$2,06 \pm 0,13$ (2)	$2,06 \pm 0,12$ (2)	$2,09 \pm 0,13$ (2)	$p_n=0,977$
Площа ураження рогівки	помірна (1 бал)	7 / 21,9	8 / 24,2	9 / 27,3	$p_{\chi^2}=0,980$
	виражена (2 бали)	14 / 43,7	15 / 45,5	13 / 39,4	
	дифузна (3 бали)	11 / 34,4	10 / 30,3	11 / 33,3	
	середній бал	$2,13 \pm 0,13$ (2)	$2,06 \pm 0,13$ (2)	$2,06 \pm 0,14$ (2)	$p_n=0,927$
Локалізація помутніння рогівки	Оптична зона	19 (59,4)	21 (63,6)	21 (63,6)	$p_{\chi^2}=0,920$
	Параоптична зона	13 (40,6)	12 (36,4)	12 (36,4)	

**Примітка:** n – кількість спостережень, M – середнє арифметичне значення, m – стандартна похибка середнього. Значущість відмінностей показників між групами дослідження в цілому оцінена за критеріями  $\chi^2$  ( $p_{\chi^2}$ ) та Краскела-Уоліса ( $p_n$ ).



**Рис. 1.** Динаміка показників характеру виділень з кон'юнктивальної порожнини ока в досліджених клінічних групах хворих з бактеріальним кератитом

**Таблиця 3.** Динаміка показників ступеня вираженості змішаної ін'єкції у хворих на бактеріальний кератит до і після застосування різних способів лікування, n/% або  $M \pm m$

Групи дослідження	Період спостереження	Ступінь вираженості змішаної ін'єкції				
		фізіологічна норма (0 балів)	слабо виражений (1 бал)	помірно виражений (2 бали)	виражений (3 бали)	середній бал
Контрольна група (n= 32)	до	-	-	14/ 43,7	18/ 56,3	2,56±0,09 (3)
	після	26/ 81,2	6/ 18,8	-	-	0,19±0,07 (0)
$\Delta(\%), p$		$\Delta_1 = -81,2\%, p_1 < 0,001$				$\Delta_2 = -92,6\%, p_2 < 0,001$
Основна 1 група (n= 33)	до	-	-	14/ 42,4	19/ 57,6	2,58±0,09 (3)
	після	31/ 93,9	2/ 6,1	-	-	0,06±0,04 (0)
$\Delta(\%), p$		$\Delta_1 = -93,9\%, p_1 < 0,001$				$\Delta_2 = -97,7\%, p_2 < 0,001$
Основна 2 група (n= 33)	до	-	-	12/ 36,4	21/ 63,6	2,64±0,09 (3)
	після	32/ 97,0	1/ 3,0	-	-	0,03±0,03 (0)
$\Delta(\%), p$		$\Delta_1 = -97,0\%, p_1 < 0,001$				$\Delta_2 = -98,9\%, p_2 < 0,001$

**Примітки:** n – кількість спостережень, M – середнє арифметичне значення, m – стандартна похибка середнього.  $\Delta_1 / \Delta_2$  – % змін по відношенню до вихідного показника / до лікування;  $p_1 / p_2$  – рівень значущості відмінностей змін по відношенню / до вихідного показника (критерій Мак-Немара / критерій Вілкоксона).

1-й групі ( $10,94 \pm 0,14$  дня) – на  $3,2 \pm 0,2$  дня у порівнянні з контрольною групою ( $14,16 \pm 0,13$  дня) ( $p < 0,001$ ). При цьому застосування у комплексній терапії кератиту ГБО та інстиляцій ліпосомального розчину на основі озону дозволило додатково скоротити термін розсмоктування інфільтрату на  $2,7 \pm 0,2$  дня порівняно з основною 1-ю групою, де проводили тільки ГБО без інстиляцій ( $p < 0,001$ ) (табл. 4).

Процес епітелізації рогівки в контрольній групі розпочався на  $12,78 \pm 0,14$  доби, в основній 1-й групі – на  $7,94 \pm 0,14$  доби, а в основній 2-й групі – на  $6,15 \pm 0,12$  доби, що раніше, ніж в контролі, на  $4,8 \pm 0,2$  дня і на  $6,6 \pm 0,2$  дня відповідно ( $p < 0,001$ ) та на  $1,8 \pm 0,2$  дня в порівнянні з основною групою ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Завершення епітелізації рогівки також відбулося на  $8,2 \pm 0,2$  дня раніше в основній 2-й групі та на  $4,8 \pm 0,2$  дня в

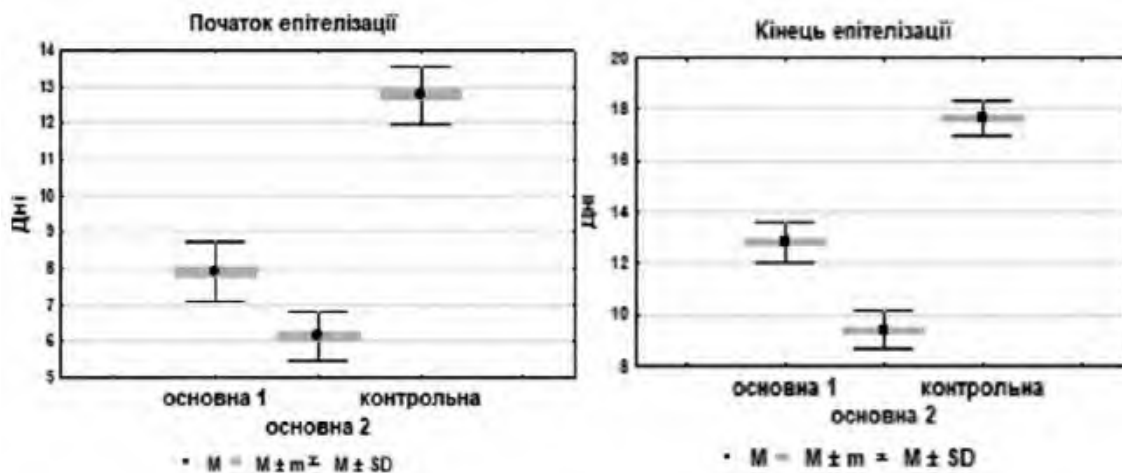
основній 1-й групі в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). Термін завершення епітелізації рогівки у хворих (2-га група), які отримували лікування з додаванням до ГБО інстиляцій ліпосомального розчину на основі озону, був статистично значуще коротше, ніж в 1-й групі, і становив  $3,4 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).

Активізація процесів стихання запальної реакції і відновлення органа зору під впливом комплексного лікування БК із застосуванням додаткової оксигенації місцево та системно дозволила суттєво зменшити строки перебування хворих у стаціонарі. Зокрема, середній термін перебування у стаціонарі пацієнтів основної 1-ї групи склав  $17,76 \pm 0,13$  дня, що було на  $2,8 \pm 0,2$  дня менше, ніж у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). Використання ГБО та інстиляцій ліпосомального розчину на додаток до традиційної схеми лікування БК дозволило

**Таблиця 4.** Термін отримання результатів проведеного лікування у хворих на бактеріальний кератит ( $M \pm m$ , дні)

Показник	Контрольна група (n= 32)	Основна 1 група (n=33)	Основна 2 група (n=33)	Значущість відмінностей між групами
Розсмоктування інфільтрату	14,16 $\pm$ 0,13	10,94 $\pm$ 0,14	8,27 $\pm$ 0,13	$p_F < 0,001$
Початок епітелізації	12,78 $\pm$ 0,14	7,94 $\pm$ 0,14	6,15 $\pm$ 0,12	$p_F < 0,001$
Кінець епітелізації	17,63 $\pm$ 0,12	12,82 $\pm$ 0,13	9,39 $\pm$ 0,13	$p_F < 0,001$
Термін перебування у стаціонарі	20,56 $\pm$ 0,12	17,76 $\pm$ 0,13	14,33 $\pm$ 0,14	$p_F < 0,001$

**Примітка:** n – кількість спостережень, M – середнє арифметичне значення, m – стандартна похибка середнього. Значущість відмінностей показників між групами дослідження в цілому оцінена за ANOVA( $p_F$ ); при попарному порівнянні показників між групами відмінності статистично значущі з  $p < 0,001$ .

**Рис. 2.** Середні терміни і розкид даних початку і закінчення процесу епітелізації у пацієнтів з бактеріальним кератитом в досліджених клінічних групах.

скоротити строки госпіталізації на 6,6 $\pm$ 0,2 дня порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ) і на 3,4 $\pm$ 0,2 дня відносно основної 1-ї групи ( $p < 0,001$ ) (табл. 4).

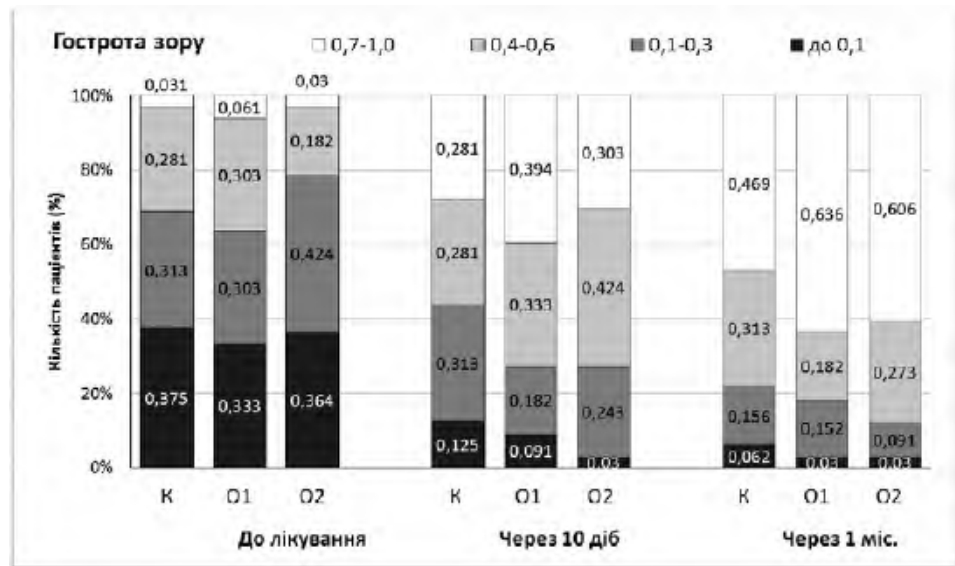
Гострота зору у хворих в усіх досліджуваних групах була низькою і статистично значущої різниці не виявлено ( $\chi^2 = 0,868$ ). Високі зорові функції (0,7–1,0) на момент госпіталізації мали лише чотири пацієнти (4,1%) з запальним процесом рогівки в параоптичній зоні ближче до лімбу (рис. 3).

Показники гостроти зору на тлі лікування значно покращилися в усіх групах, особливо у пацієнтів з вихідною зоровою функцією до 0,1 – відсоток пацієнтів з такими показниками знизився з 35,7% до 8,2% через 10 діб терапії і до 4,1% наприкінці лікувальних курсів ( $p < 0,001$ ). Відповідно суттєво зросла кількість пацієнтів з високими зоровими функціями (0,7–1,0) – з 4,1% до 32,7% через 10 діб і до 57,1% через один місяць після початку терапії ( $p < 0,001$ ). Середній показник гостроти зору після комплексної терапії із застосуванням гіпербаричної оксигенації (основна 1-ша група) збільшився в 2,7 раза (з 0,25 $\pm$ 0,04 до 0,68 $\pm$ 0,05;  $p < 0,001$ ), при додаванні до оксигенації ліпосомального розчину на основі озону (основна 2-га група) показник збільшився в 3,6 раза (з 0,19 $\pm$ 0,04 до 0,68 $\pm$ 0,05), а при традиційній схемі

лікування (контрольна група) – в 2,7 раза (з 0,23 $\pm$ 0,04 до 0,62 $\pm$ 0,05;  $p < 0,001$ ). Порівняльний аналіз динаміки показників гостроти зору у пацієнтів з БК в трьох клінічних групах не виявив статистично значущих відмінностей між групами як до початку терапії ( $p = 0,717$ ), так і через один місяць після її закінчення ( $p = 0,536$ ). Проте слід зазначити, що незважаючи на початково гірші показники гостроти зору, у пацієнтів основної 2-ї групи темпи відновлення зорових функцій були вищими порівняно з пацієнтами контрольної групи.

### Обговорення

За даними числених робіт, змінюється видовий склад мікрофлори та її чутливість до антибактеріальних препаратів [1–3]. Вважають, що найбільш розповсюдженими причинами виникнення антибіотикорезистентності є утворення біоплівки [5,6] та формування генної стійкості мікроорганізмів [4]. Враховуючи це, науковці всього світу працюють над пошуком нових методів лікування. Отримані нами результати мікробіологічного дослідження хворих з БК доповнили наукові відомості про видовий склад мікрофлори, її чутливості до антибіотиків та ліпосомального розчину на основі озону та встановили, що переважала грампозитивна флора (у 56,1% випадків), грамнегативна фло-



**Рис. 3.** Динаміка показників гостроти зору у пацієнтів з бактеріальним кератитом в досліджених клінічних групах.

ра зустрічалася в 17,3% випадків, змішана флора — в 7,2% випадків. Відсутність росту мікрофлори — в 19,4% випадків. Грампозитивна мікрофлора виявила максимальну чутливість до ципрофлоксацину, левофлоксацину, амікацину, тобраміцину та моксифлоксацину, ліпосомального розчину на основі озону. Грамнегативна мікрофлора виявилася максимально чутливою до ципрофлоксацину, меропенему, амікацину, тобраміцину та ліпосомального розчину на основі озону.

Метод застосування гіпербаричної оксигенації в комплексному лікуванні хворих на БК добре зарекомендував себе через низку позитивних ефектів — біоенергетичного, бактеріостатичного, репаративного, і потенціє дію антибактеріальних препаратів, що дозволяє досягти кращих результатів лікування [7,8].

Ліпосомальний розчин на основі озону, за даними літератури, проявив активність проти бактерій, вірусів та грибків. Отримати цей результат змогли завдяки поєднанню озону з рослинними оліями, що дозволило використати потенціал газоподібного озону, подовжити вплив на тканини та зробити застосування більш комфортним [9–11].

Проаналізувавши результати дослідження, ми вперше встановили, що використання ГБО та інстиляцій ліпосомального розчину на основі озону з традиційною схемою лікування БК дозволило скоротити термін розсмоктування інфільтрату, процес епітелізації рогівки, строки госпіталізації у порівнянні з контрольною групою та основною 1-ю групою ( $p < 0,001$ ).

Показники гостроти зору на тлі лікування значно покращилися в усіх групах. Також слід зазначити, що незважаючи на початково гірші показники гостроти зору, у пацієнтів основної 2-ї групи темпи відновлення зорових функцій були вищими порівняно з пацієнтами контрольної групи.

**Заключення.** Метод застосування в комплексному лікуванні бактеріальних кератитів гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону достовірно (від  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$ ) сприяв швидшому сти-

ханню запального процесу, прискорив розсмоктування інфільтрату та початок епітелізації рогівки, скоротив термін епітелізації та лікування в стаціонарі.

Можна стверджувати, що новий метод лікування показав терапевтичну ефективність і його можна рекомендувати для застосування в практичній офтальмології.

#### Література

1. **Cabrera-Aguas M., Khoo P., Watson S. L.** Infectious keratitis: A review. *ClinExpOphthalmol.* 2022 Jul; 50(5): 543-562.
2. **Ventola C. L.** The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T.* 2015 Apr; 40(4): 277-83.
3. **Ting D. S. J., Ho C. S., Cairns J. et al.** 12-year analysis of incidence, microbiological profiles and in vitro antimicrobial susceptibility of infectious keratitis: the Nottingham Infectious Keratitis Study. *Br J Ophthalmol.* [serial online]. 2021; 105(3): 328–333.
4. **Smith N. L., Wilson A. L., Gandhi J., Vatsia S., Khan S. A.** Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med GasRes.* 2017 Oct 17; 7(3): 212-219.
5. Недашківська В. В., Дронова М. Л., Вринчану Н. О. Біоплівки та їх роль в інфекційних захворюваннях. *Укр. науково-мед. молодіжн. журн.* 2016;4(98):10-9.
6. **Петренко О. В., Дранко М. М., Голубничка В. М., Грицай Л. В.** Формування мікробних біоплівок при травматичних пошкодженнях допоміжного апарату ока. *Офтальмол. журн.* 2016;6:39-43.
7. **Lam G., Fontaine R., Ross F. L., Chiu E. S.** Hyperbaric Oxygen Therapy: Exploring the Clinical Evidence. *Adv Skin Wound Care.* 2017 Apr; 30(4): 181-190.
8. **Ковтун А. І., Коновчук В. М., Карпо П. М., Сажин А. П., Аносов А. С.** Нові європейські підходи до використання гіпербаричної оксигенації в інтенсивній терапії. *Журн. «Медицина невідклад. станів»* [Інтернет]. 2019; 2(97).
9. **Celenza G., Iorio R., Cracchiolo S., Petricca S., Costagliola C., Cinque B., et al.** Antimycotic Activity of Ozonized

- Oil in Liposome Eye Drops against *Candida* spp. *Transl Vis Sci Technol.* 2020 Jul 2; 9(8): 4.
10. Spadea L., Tonti E., Spaterna A., Marchegiani A. Use of Ozone-Based Eye Drops: A Series of Cases in Veterinary and Human Spontaneous Ocular Pathologies. *Case Rep Ophthalmol.* 2018 May 24; 9(2): 287-298.
  11. Cagini C., Mariniello M., Messina M., Muzi A., Balducci C., Moretti A., Levorato L., Mencacci A. The role of ozonized oil and a combination of tobramycin/dexamethasone eye drops in the treatment of viral conjunctivitis: a randomized clinical trial. *IntOphthalmol.* 2020 Dec; 40(12): 3209-3215.
  12. Sakovych V. M., Aleksieieva O. V. Using a liposomal ozone-based solution in comprehensive treatment of bacterial keratitis. *J.ophthalmol.(Ukraine).*2022; 5:19-22.

#### **Відомості про авторів та розкриття інформації**

**Внесок кожного автора в роботу.** Алексеева О.В. – розробка концепції, збір даних, проведення досліджень, аналіз даних, підготовка початкового проекту та написання рукопису; Сакович В. М. – розробка концепції, проектування, інтерпретація даних, підготовка, написання та редагування рукопису. Усі автори проана-

лізували результати та схвалили остаточний варіант рукопису.

**Відмови від відповідальності:** Висловлені в представленій статті думки авторів є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

**Джерела підтримки:** відсутні.

**Конфлікт інтересів.** Автори свідчать про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукописі.

**Учасники дослідження.** Всі учасники підписали поінформовану згоду на проведення дослідження. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. Це дослідження не включало експерименти на тваринах

**Список скорочень.** БК – бактеріальний кератит, ГБО – гіпербарична оксигенація, ОЗ – озон.

Надійшла 20.10.2024