

УДК: 617.713-002-022-07:615.015:615.03:615.33

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-5\(39\)-1263-1270](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-5(39)-1263-1270)

**Клопоцька Наталія Георгіївна** кандидат медичних наук, доцент кафедри офтальмології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, <https://orcid.org/0000-0001-6841-3862>

**Цурбан Ірина Василівна** лікар офтальмолог, офтальмологічне відділення №2, КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня», м. Дніпро

**Щербаков Борис Данилович** завідувач поліклінічного відділення, лікар офтальмолог, КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня», м. Дніпро

**Дзюбенко Юлія Геннадіївна** лікар офтальмолог, поліклінічне відділення, КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня», м. Дніпро

## **НАШ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПОСИЛЕНОГО РЕЖИМУ ІНСТИЛЯЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З БАКТЕРІАЛЬНИМ КЕРАТИТОМ**

**Анотація.** Запальне захворювання рогівки бактеріальної етіології - широко розповсюджена патологія органу зору з тривалим, важким перебігом, яка в більшості випадків виникає у осіб працездатного віку, що потребує надання невідкладної допомоги та швидкого початку стаціонарного лікування.

Ефективним основним елементом консервативної терапії бактеріальних кератитів на сьогоднішній день залишається антибіотикотерапія, а саме концентрація та тривалість впливу препарату в тканинах рогівки, від яких безпосередньо і залежить протиінфекційний ефект.

Нами обстежено та проліковано 48 пацієнтів (48 очей) з бактеріальним кератитом віком від 25 до 73 років. Пацієнти були розділені на 2 групи: контрольну 23 пацієнти (23 ока) та основну 25 пацієнтів (25 очей).

Всі пацієнти пройшли офтальмологічне обстеження за загальноприйнятими методиками: визначення гостроти зору з корекцією та без, рефрактометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія переднього відрізка, ультразвукове дослідження (В сканування), для оцінки термінів епітелізації рогової оболонки - проба з флюоресцеїном, мікробіологічне дослідження (при госпіталізації у відділення та при виписці зі стаціонару) та визначення чутливості до антибактеріальних препаратів. За результатами мікробіологічного дослідження виявлено: грампозитивну мікрофлору – 56,3%, грамнегативну мікрофлору – 16,7%, змішану флору - 8,3%. Посів росту не дав у 18,7% випадках.

Пацієнти контрольної групи 23 людини (23 ока) отримували антибактеріальні препарати системно та місцево, місцево антисептичні препарати, кератопротектори, мідріатики; до отримання результатів мікробіологічного дослідження офлоксацин та тобраміцин 5-6 разів на добу.

Пацієнти основної групи 25 людей (25 очей) отримували антибактеріальні препарати системно та місцево, місцево антисептичні препарати, кератопротектори, мідріатики; до отримання результатів мікробіологічного дослідження офлоксацин та тобраміцин. Режим інстиляцій антисептичних та антибактеріальних препаратів був посилений: застосування препаратів щогодини в 1 та 2 добу після встановлення діагноза.

Використання посиленого режиму інстиляцій в лікуванні показало високу терапевтичну ефективність: зникнення виділень з кон'юнктивальної порожнини відбулось раніше ніж в контрольній групі, строки зменшення перикорнеальної ін'єкції, терміни епітелізації рогівки, розсмоктування інфільтратів, тривалість лікування у стаціонарі достовірно покращились.

**Ключові слова:** бактеріальний кератит, діагностика, лікування.

**Klopotska Natalia Georgiivna** PhD. Docent of the department of ophthalmology, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, <https://orcid.org/0000-0001-6841-3862>

**Tsurban Iryna Vasylivna** Ophthalmologist Ophthalmological Department №2, Dnipropetrovsk Regional Clinical Eye Hospital, Dnipro

**Shcherbakov Boris Danylovych** Chief of polyclinic department, Ophthalmologist, Dnipropetrovsk Regional Clinical Eye Hospital, Dnipro

**Dziubenko Yulia Gennadiivna** Ophthalmologist, Polyclinic Department, Dnipropetrovsk Regional Clinical Eye Hospital, Dnipro

## OUR EXPERIENCE IN USING THE ENHANCED INSTILATION REGIME IN PATIENTS WITH BACTERIAL KERATITIS

**Abstract.** Inflammatory disease of the cornea of bacterial etiology is a widespread pathology of the organ of vision with a long, severe course, which in most cases occurs in people of working age, which requires emergency care and a quick start of inpatient treatment.

Today, the effective main element of conservative therapy of bacterial keratitis remains antibiotic therapy, namely the concentration and duration of exposure of the drug in the tissues of the cornea, on which the anti-infective effect directly depends.

We examined and treated 48 patients (48 eyes) with bacterial keratitis aged 25 to 73 years. Patients were divided into 2 groups: a control group of 23 patients (23 eyes) and a primary group of 25 patients (25 eyes).

All patients underwent an ophthalmological examination according to generally accepted methods: determination of visual acuity with and without correction, refractometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography of the anterior segment, ultrasound examination ( B scan), to assess the term of epithelialization of the cornea - a test with fluorescein, microbiological examination ( upon hospitalization in the department and upon discharge from the hospital) and determination of sensitivity to antibacterial drugs. According to the results of microbiological research, the following were found: gram-positive microflora - 56.3%, gram-negative microflora - 16.7%, mixed flora - 8.3%. Sowing did not produce growth in 18.7% of cases.

Patients of the control group 23 people (23 eyes) received systemic and local antibacterial drugs, local antiseptic drugs, keratoprotectors, mydriatics; ofloxacin and tobramycin 5-6 times a day before receiving the results of a microbiological study.

Patients of the main group of 25 people (25 eyes) received systemic and local antibacterial drugs, local antiseptic drugs, keratoprotectors, mydriatics; ofloxacin and tobramycin before receiving the results of a microbiological study. The mode of instillation of antiseptic and antibacterial drugs was strengthened: the use of drugs every hour on the 1st and 2nd day after the diagnosis was established.

The use of an intensified regimen of instillations in the treatment showed high therapeutic efficiency: the disappearance of secretions from the conjunctival cavity occurred earlier than in the control group, the terms of reduction of pericorneal injection, the terms of corneal epithelization, resorption of infiltrates, and the duration of treatment in the hospital significantly improved.

**Keywords:** bacterial keratitis, diagnosis, treatment.

**Постановка проблеми.** Запальне захворювання рогівки бактеріальної етіології - широко розповсюджена патологія органу зору з тривалим, важким перебігом, яка в більшості випадків виникає у осіб працездатного віку, що потребує надання невідкладної допомоги та швидкого початку стаціонарного лікування. Часто призводить до зниження гостроти зору та інвалідизації пацієнтів, іноді до загибелі ока внаслідок розвитку ускладнень: перфорації рогівки, ендoftальміт або панофтальміту.

Ефективним основним елементом консервативної терапії бактеріальних кератитівна сьогоднішній день залишається антибіотикотерапія, а саме концентрація та тривалість впливу препарату в тканинах рогівки, від яких безпосередньо і залежить протиінфекційний ефект.

Всі роботи скеровані на удосконалення діагностичних методів, покращення клінічних результатів та зменшення інвалідизуючих ускладнень [1,2,3].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Бактеріальним кератитам приділяється увага науковцями та лікарями з усього світу. За даними літератури багато публікацій, які відображають вид збудника, чутливість до антибактеріальних препаратів, шляхи забезпечення доставки діючих речовин способи лікування. На сьогоднішній день шляхи доставки антимікробних препаратів можна поділити на системні (широко застосовується, але через необхідність подолання гематофтальмічного бар'єру необхідна концентрація досягається не одразу) і місцеві (стабільність концентрації одразу забезпечує терапевтичний ефект, за рахунок безпосереднього впливу на збудника, легкі в застосуванні, неінвазивні, не піддаються метаболічним змінам речовини до надходження в тканину-мішень) [2, 4]. Однак застосування препаратів у вигляді очних крапель (4-6 разів на день) може бути малоефективним або зовсім неефективним при бактеріальних кератитах, викликаних антибіотико-резистентними або високопатогенними штамми мікроорганізмів, а також імунодефіцитними станами пацієнта. Це можна пояснити тим, що доза місцево застосованого розчину очних крапель у кон'юнктивальному мішку знижується через постійну сльозопродукцію, розчин швидко вимивається сльозою з кон'юнктивального мішка, що знижує ефективність очних крапель.

Покращити ефективність очних крапель можливо за допомогою «посиленого режиму» інстиляцій з метою підтримки стабільної високої терапевтичної концентрації лікарського засобу в рогівці та волозі передньої камери і у тривалості впливу препарату. За даними літератури, на моделі кератиту, викликаного синьогнійною інфекцією, резистентною до левофлораксацину, у кроликів відзначали позитивний ефект при застосуванні високої концентрації левофлораксацину, досягнутої посиленням режимом введення препарату (кожні 5 хв у першу годину та один раз на годину в наступні 11 год [5, 6].

Автори пропонують різні схеми режиму інстиляцій від 15 хвилин в перші 2 години до щогодинного використання протягом 1 та 2 доби, але всі однакові в тому, що посилений режим інстиляцій необхідно застосовувати одразу після встановлення діагнозу «бактеріальний кератит» та корегувати залежно від клінічної динаміки [7].

Розглядаються також способи доставки препарату у вигляді субкон'юнктивальних та парабульбарних ін'єкцій, займає нішу між місцевим та системним введенням препарату, дозволяють доставити препарат безпосередньо до патологічного вогнища та забезпечити необхідну концентрацію, але через декілька годин концентрація зменшується.

На думку авторів, субкон'юнктивальне та системне використання антибактеріальних препаратів необхідно застосовувати, як комплексну терапію та доповнення до місцевого лікування у пацієнтів з бактеріальним кератитом в поєднанні з посиленням режимом інстиляцій [8].

**Мета статті** – вивчити клінічний перебіг захворювання пацієнтів на бактеріальний кератит в залежності від збільшення кратності інстиляцій антимікробного препарату.

**Виклад основного матеріалу.** Нами обстежено та проліковано 48 пацієнтів (48 очей) з бактеріальним кератитом віком від 25 до 73 років. Пацієнти були розділені на 2 групи: контрольну 23 пацієнти (23 ока) та основну 25 пацієнтів (25 очей).

Всі пацієнти пройшли офтальмологічне обстеження за загальноприйнятими методиками: визначення гостроти зору з корекцією та без, рефрактометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія переднього відрізка, ультразвукове дослідження (В сканування), для оцінки термінів епітелізації рогової оболонки - проба з флюоресцеїном, мікробіологічне дослідження (при госпіталізації у відділення та при виписці зі стаціонару) та визначення чутливості до антибактеріальних препаратів.

Для дослідження забір біологічного матеріалу проводили перед призначенням антибактеріальних препаратів під час госпіталізації. Дослідження отриманого матеріалу: ідентифікація мікроорганізмів, визначення чутливості до антибактеріальних препаратів проводилися згідно з вказівками Європейського керівництва з клінічної мікробіології і Європейського комітету з тестування на чутливість до антибіотиків [9,10,11,12].

За результатами мікробіологічного дослідження виявлено: грампозитивну мікрофлору – 56,3%, грамнегативну мікрофлору – 16,7%, змішану флору - 8,3%. Посів росту не дав у 18,7% випадках.

Пацієнти контрольної групи 23 людини (23 ока) отримували антибактеріальні препарати системно та місцево, місцево антисептичні препарати, кератопротектори, мідріатики; до отримання результатів мікробіологічного дослідження офлоксацин та тобраміцин 5-6 разів на добу.

Пацієнти основної групи 25 людей (25 очей) отримували антибактеріальні препарати системно та місцево, місцево антисептичні препарати, кератопротектори, мідріатики; до отримання результатів мікробіологічного дослідження офлоксацин та тобраміцин. Режим інстиляцій антисептичних та антибактеріальних препаратів був посилений: застосування препаратів щогодини в 1 та 2 добу після встановлення діагнозу.

Для спостереження та оцінки клінічної ефективності лікування в основній та контрольній групах враховували терміни зникнення перикорнеальної ін'єкції, зникнення виділень з кон'юнктивальної порожнини, епітелізації рогівки, резорбція інфільтратів, тривалість перебування у стаціонарі.

Результати спостереження за результатами лікування пацієнтів представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

**Результати використання посиленого режиму інстиляцій в лікуванні хворих на бактеріальний кератит (в днях)**  
 ( $M \pm m$ )

Група пацієнтів	епітелізація рогівки		резорбція інфільтратів		зникнення перикорнеальної ін'єкції	зникнення виділень з кон'юнктивальної порожнини	тривалість перебування в стаціонарі
	початок	кінець	початок	кінець			
Основна n = 25	5,4±0,1	7,5±0,3	5,2±0,2	9,6±0,3	11,1±0,2	4,1±0,1	13,2±0,2
Контрольна n = 23	8,0±0,2	12,5±0,2	8,3±0,3	14,7±0,3	15,5±0,2	7,2±0,2	17,6±0,2
p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,001	<0,01	<0,01	<0,01

За отриманими результатами, які представлені в таблиці, можна побачити, що епітелізація рогівки в основній групі починається на  $5,4 \pm 0,1$  день, закінчення епітелізації - на  $7,5 \pm 0,3$  день, в той час як в контрольній групі епітелізація починається на  $8,0 \pm 0,2$  день і закінчується на  $12,5 \pm 0,2$  день. Початок резорбції інфільтратів в основній групі відмічається на  $5,2 \pm 0,2$  день, в контрольній – на  $8,3 \pm 0,3$  день; закінчення – на  $9,6 \pm 0,3$  і  $14,7 \pm 0,3$  день відповідно. Перикорнеальна ін'єкція зникла в основній групі на  $11,1 \pm 0,2$  день, а в контрольній - на  $15,5 \pm 0,2$  день. Зникнення виділень з кон'юнктивальної порожнини пацієнтів основної групи -  $4,1 \pm 0,1$  день, а контрольної групи –  $7,2 \pm 0,2$  день. Тривалість перебування в стаціонарі пацієнтів основної групи -  $13,2 \pm 0,2$  дні, а контрольної групи –  $17,6 \pm 0,2$  днів.

Проведено мікробіологічне дослідження після лікування: посів росту не дав.

**Висновки.** Бактеріальні кератити відносяться до важких захворювань з швидко прогресуючим перебігом, що часто призводять до глибоких обширних уражень рогової оболонки, дистрофічних змін, високі шанси розвитку ускладнень. Своєчасне визначення виду мікрофлори кон'юнктивальної порожнини та її чутливості до антибактеріальних препаратів відіграє ключову роль в етіологічному призначенні лікування та мінімізації виникнення інвалідизуючих ускладнень.

Використання посиленого режиму інстиляцій в лікуванні показало високу терапевтичну ефективність: зникнення виділень з кон'юнктивальної порожнини відбулось раніше ніж в контрольній групі, строки зменшення перикорнеальної ін'єкції, терміни епітелізації рогівки, розсмоктування інфільтратів, тривалість лікування у стаціонарі достовірно покращились.

**Література:**

1. Заволока О.В. Етіологічні особливості бактеріального кератиту у хворих на цукровий діабет. [Електронний ресурс] / Заволока О.В. // Архів офтальмології України.- 2021. - Т. 9, № 1. - С. 10-13.- Режим доступу: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.1.2021.229518>
2. Assil K. K., Frucht-Perry J., Ziegler E., Schanzlin D. J., Schneiderman, T. & Weinreb R. N. Tobramycin liposomes. Single subconjunctival therapy of pseudomonal keratitis. *Investigative ophthalmology & visual science*.- 1991.- № 32(13), pp. 3216–3220.
3. Wong R. L., Gangwani R. A., Yu L. W. & Lai, J. S. New treatments for bacterial keratitis. *Journal of ophthalmology*. – 2012. - vol. 2012. - Available from: <https://doi.org/10.1155/2012/831502>
4. Kaur I. P., & Kanwar M.. Ocular preparations: the formulation approach. *Drug development and industrial pharmacy*. – 2002. - № 28(5). – pp. 473–493. Available from: <https://doi.org/10.1081/ddc-120003445>
5. Chiquet C., & Romanet J. P. Prescrire les collyres fortifiés [Prescribing fortified eye drops]. *Journal francais d'ophtalmologie*. – 2007. - № 30(4). – pp. 423–430. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0181-5512\(07\)89618-5](https://doi.org/10.1016/s0181-5512(07)89618-5)
6. Darusman K. R., Sitompul R., Susiyanti M., Sudarmono P., & Estuningtyas A. Efficacy of Topical Levofloxacin 0.5% in Treating Levofloxacin-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* - Induced Keratitis. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*. – 2012. - №1(2). – pp. 120–125. Available from: <https://doi.org/10.1097/APO.0b013e31824a6589>
7. Kanski J.J. and Bowling B.. *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. 7th Edition, Elsevier Saunders, Edinburgh, 2011.- pp. 482-483.
8. Baum J., & Barza M.. The evolution of antibiotic therapy for bacterial conjunctivitis and keratitis: 1970-2000. *Cornea*. – 2000. - № 19 (5), pp. 659–672. Available from: <https://doi.org/10.1097/00003226-200009000-00011>
9. Cornaglia G, Courcol R, Herrmann J-L, Kahlmeter G, Peigue-Lafeuille H, Vila J. (2012). ESCMID: European manual of clinical microbiology. 1-st ed. 472 p.
10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0 [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 15]. Available from: <http://www.eucast.org>
11. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Intrinsic resistance and unusual phenotypes. Expert rules. Version 3.3 [Internet]. 2021. [cited 2022 Nov 15]. Available from: <http://www.eucast.org>
12. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Guidance Documents [Internet]. [cited 2022 Nov 15]. Available from: <http://www.eucast.org>

**References:**

1. Zavoloka O.V. (2021). Etiologichni osoblyvosti bakterialnoho keratyty u khvorykh na tsukrovyy diabet. [Etiological features of bacterial keratitis in patients with diabetes mellitus] *Arkhiv oftalmolohii Ukrainy – Archive of Ukrainian Ophthalmology*, 1(9), 10-13. Retrieved from <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.1.2021.229518> [in Ukrainian]
2. Assil, K. K., & Frucht-Perry, J., & Ziegler, E., & Schanzlin, D. J., & Schneiderman, T., & Weinreb, R. N. (1991). Tobramycin liposomes. Single subconjunctival therapy of pseudomonal keratitis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 32(13), 3216–3220.
3. Wong, R. L., & Gangwani, R. A., & Yu, L. W., & Lai, J. S. (2012). New treatments for bacterial keratitis. *Journal of ophthalmology*, 2012,. Retrieved from <https://doi.org/10.1155/2012/831502>
4. Kaur, I. P., & Kanwar, M. (2002). Ocular preparations: the formulation approach. *Drug development and industrial pharmacy*, 28(5), 473–493. Retrieved from <https://doi.org/10.1081/ddc-120003445>

5. Chiquet, C., & Romanet, J. P. (2007). Prescrire les collyresfortifiés [Prescribing fortified eye drops]. *Journal francais d'ophtalmologie*, 30(4), 423–430. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/s0181-5512\(07\)89618-5](https://doi.org/10.1016/s0181-5512(07)89618-5)
6. Darusman, K. R., & Sitompul, R., & Susiyanti, M., & Sudarmono, P., & Estuningtyas, A. (2012). Efficacy of Topical Levofloxacin 0.5% in Treating Levofloxacin-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*-Induced Keratitis. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*, 1(2), 120–125. Retrieved from <https://doi.org/10.1097/APO.0b013e31824a6589>
7. Kanski, J.J., & Bowling, B. (2011). *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. (7th ed.), (pp. 482-483). Elsevier Saunders: Edinburgh.
8. Baum, J., & Barza, M. (2000). The evolution of antibiotic therapy for bacterial conjunctivitis and keratitis: 1970-2000. *Cornea*, 19(5), 659–672. Retrieved from <https://doi.org/10.1097/00003226-200009000-00011>
9. Cornaglia, G, Courcol, R, Herrmann, J-L, Kahlmeter, G, Peigue-Lafeuille, H, Vila, J. (2012). ESCMID: European manual of clinical microbiology. 1-st ed. 472 p.
10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0 [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 15]. Available from: <http://www.eucast.org>
11. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Intrinsic resistance and unusual phenotypes. Expert rules. Version 3.3 [Internet]. 2021. [cited 2022 Nov 15]. Available from: <http://www.eucast.org>
12. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Guidance Documents [Internet]. [cited 2022 Nov 15]. Available from: <http://www.eucast.org>