

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

АЛЕКСЄЄВА ОЛЕНА ВІТАЛІЇВНА

УДК 617.713-002-022.7-092-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БАКТЕРІАЛЬНИЙ
КЕРАТИТ З ВИКОРИСТАННЯМ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ
ТА ЛІПОСОМАЛЬНОГО РОЗЧИНУ НА ОСНОВІ ОЗОНУ**

Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О. В. Алексєєва

Науковий керівник: Сакович Василь Микитович, доктор медичних наук,
професор.

Дніпро – 2025

АНОТАЦІЯ

Алексєєва О. В. Удосконалення лікування хворих на бактеріальний кератит з використанням гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 - «Медицина». – Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2025.

Дисертація присвячена вирішенню актуального питання офтальмології – удосконаленню лікування хворих на бактеріальний кератит шляхом застосування методу гіпербаричної оксигенації та використання ліпосомального розчину на основі озону у поєднанні із загальноприйнятою схемою лікування.

У клінічному дослідженні приймали участь 98 хворих (98 очей) на бактеріальний кератит (БК), з них чоловіків 55 (56,1%), жінок 43 (43,9%) віком від 18 до 82 років (середній вік 44,5 (15,9) років).

Пацієнти з БК були випадково розподілені на 3 клінічні групи, залежно від застосованої схеми лікування: група порівняння 1 (32 хворих), пацієнти якої отримували стандартне комплексне лікування БК, група порівняння 2 (33 хворих), які отримували комплексне лікування БК з додатковим призначенням ГБО, та основна група (33 хворих), що отримували комплексне лікування БК з додатковим призначенням ГБО та ліпосомального розчину на основі озону.

У всіх хворих на бактеріальний кератит проводили детальний збір скарг, анамнезу життя та захворювання; комплексне офтальмологічне обстеження (візометрія, авторефкератометрія, пневмотонометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія, фотографування ока, оптична когерентна томографія переднього відділу ока, ультразвукове дослідження (В–сканування) забарвлення рогівки флюоресцеїном, тест Ширмера, тест Норна); мікробіологічне дослідження й визначення чутливості до

протимікробних засобів; біохімічні дослідження сльозової рідини (дослідження активності оксидоредуктаз: глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, лактатдегідрогенази, малатдегідрогенази, глутатіонпероксидази, білку, сечовини) та статистична обробка отриманих даних при госпіталізації, на 10 день лікування і через 1 місяць.

Ми отримали та доповнили наукові дані про видовий склад мікрофлори, її чутливість до антибіотиків та ліпосомального розчину на основі озону у хворих на бактеріальний кератит.

До початку лікування показники рівня оксидоредуктаз в сльозовій рідині у всіх групах достовірно перевищували показники здорових осіб, зокрема: глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – на 341,3% в групі порівняння 1; 346,9% в групі порівняння 2 та 344,3%; в основній групі ($p < 0,001$ для всіх груп); малатдегідрогенази, відповідно, на 104,7%, 109,2% і 108,8% ($p < 0,001$ для всіх груп); лактатдегідрогенази – на 1412,1%, 1398,2% і 1417,7% ($p < 0,001$ для всіх груп); вміст загального білка – на 17,3%, 17,5% та 19,9% ($p < 0,001$ для всіх груп); вміст сечовини – на 61,0%, 63,2% та 59,7% ($p < 0,001$ для всіх груп). Активність антиоксидантної системи (глутатіонпероксидази) виявилася зниженою в усіх клінічних групах, відповідно, на 56,5%; 54,3%; 53,6% ($p < 0,001$ для всіх груп).

Доведена ефективність впливу комплексного лікування із включенням гіпербаричної оксигенації в поєднанні з ліпосомальним розчином на основі озону (основна група) на показники окисно-відновних процесів й антиоксидантної системи в сльозовій рідині хворих на бактеріальний кератит, порівняно з групою, в якій проводилося лише комплексне лікування (порівняння 1), та з групою, де воно доповнювалося гіпербаричною оксигенацією (порівняння 2). Зокрема, у пацієнтів основної групи, виявлене достовірне зниження рівня активності ферментів (у порівнянні з групами порівняння 1 та порівняння 2, відповідно): лактатдегідрогенази (на 10 день лікування – на 30,5% ($p < 0,001$) і на 2,7% ($p < 0,05$); через 1 міс. від початку лікування – на 58,9% ($p < 0,001$) і 7,0% ($p < 0,05$)); глюкозо-6-

фосфатдегідрогенази (на 10 день на 39,6% ($p < 0,001$) і 7,7% ($p < 0,05$), через 1 міс. - на 61,4% ($p < 0,001$) та 16,1% ($p < 0,001$)); малатдегідрогенази (на 10 добу на 22,0% ($p < 0,001$) і 1,6% ($p < 0,05$); через 1 міс. – на 49,4% ($p < 0,001$) і 10,1% ($p < 0,01$)). Показники загального білку та сечовини протягом курсу лікування достовірно знижувались в усіх групах ($p < 0,001$) і через 1 місяць терапії не відрізнялись як від рівня у здорових осіб ($p > 0,05$), так і поміж групами ($p > 0,05$). Підвищення рівня глутатіонпероксидази в основній групі виявилось вищим, ніж в групах порівняння 1 і порівняння 2, відповідно, через 10 діб – на 46,1% ($p < 0,001$) і 7,5% ($p < 0,05$), а через 1 міс. – на 80,5% ($p < 0,001$) та 8,5% ($p < 0,05$).

Доведено, що застосування в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит гіпербаричної оксигенації в поєднанні з ліпосомальним розчином на основі озону значно покращує клінічні показники перебігу захворювання, а саме: в основній групі термін розсмоктування інфільтрату скоротився на $5,89 \pm 0,18$ (95% ДІ 5,53-6,27) ($p < 0,001$), початок епітелізації відбувся раніше на $6,63 \pm 0,18$ (95% ДІ 6,26-7,0) днів, а завершення епітелізації на $8,24 \pm 0,19$ (95% ДІ 7,87-8,61) дні ($p < 0,001$), середній термін перебування у стаціонарі зменшився на $6,23 \pm 0,18$ (95% ДІ 5,86-6,6) дні ($p < 0,001$), показник гостроти зору підвищився в 3,6 або на 258% (з 0,19 (0,10) до 0,68 (0,21), тобто на $0,49 \pm 0,04$ од.; $p < 0,001$).

Обґрунтована доцільність включення гіпербаричної оксигенації в поєднанні з ліпосомальним розчином на основі озону в комплексне лікування хворих на бактеріальний кератит.

Наукова новизна:

Доповнено наукові відомості про видовий склад мікрофлори, її чутливість до антибіотиків та ліпосомального розчину на основі озону у хворих на БК. В досліджених зразках переважала грампозитивна мікрофлора (монокультура), яка склала 56,1 % усіх зразків, в тому числі: *Staphylococcus aureus* – 23,5 %, *Staphylococcus epidermidis* – 11,2 %, метицилін-резистентний *Staphylococcus*

aureus (MRSA) – 7,1 %, *Streptococcus pneumonia* – 6,1%, *Staphylococcus haemolyticus* – 4,1 %, *Streptococcus pyogenes*– 3,1%, *Kocuria varians* – 1%. Грамнегативна мікрофлора (монокультура) становила 17,3 %, зокрема: *Pseudomonas aeruginosa* – 6,1%, *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae* – по 5,1 %, *Pseudomonas putida* – 1%. Поєднання мікрофлори спостерігалось в 7,2 %, а саме: *Staphylococcus epidermidis* + *Staphylococcus aureus* – 4,1%, *Staphylococcus epidermidis* + *Candida albicans* – 2,1 %, *Streptococcus pyogenes* + *Citrobacter braakii* + *Candida albicans* – 1%. Виділена мікрофлора мала високу резистентність до більшості антибіотиків, тоді як ліпосомальний розчин на основі озону мав достатньо широкий спектр антибактеріальної активності (від 75,0% до 100% в залежності від виду збудника захворювання).

Доповнено наукові відомості, щодо стану окисно-відновних процесів при БК (активності оксидоредуктаз: глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, малатдегідрогенази, лактатдегідрогенази) та антиоксидантної системи (глутатіонпероксидази), вмісту загального білка та сечовини в слюзовій рідині хворих.

Доповнено знання про вплив на показники антиоксидантної системи, рівня білку та сечовини в слюзовій рідині хворих на БК при застосуванні в комплексному лікуванні ГБО в поєднанні з ліпосомальним розчином на основі озону (основна група), зокрема, виявлене достовірне зниження рівня активності ферментів у пацієнтів (ЛДГ – на 30,5% на 10 день та 58,9% ($p < 0,001$) через 1 міс.; Г–6–ФДГ – 39,6% через 10 діб, а наприкінці 1 місяця – на 61,4% ($p < 0,001$); МДГ – 22,0% через 10 діб, а через 1 міс 49,4% ($p < 0,001$); підвищення рівня ГП – на 46,1% через 10 діб та на 80,5% через 1 міс ($p < 0,001$).

Вперше встановлено, що застосування в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит ГБО в поєднанні з ліпосомальним розчином на основі озону значно покращує клінічні показники перебігу захворювання: в основній групі у хворих термін розсмоктування інфільтрату скоротився на

5,89±0,18 (95% ДІ 5,53-6,27) ($p<0,001$), початок епітелізації відбувся раніше на 6,63±0,18 (95% ДІ 6,26-7,0) днів, а завершення епітелізації на 8,24±0,19 (95% ДІ 7,87-8,61) дні ($p<0,001$), середній термін перебування у стаціонарі зменшився на 6,23±0,18 (95% ДІ 5,86-6,6) дні ($p<0,001$), показник гостроти зору підвищився в 3,6 або на 258% (з 0,19 (0,10) до 0,68 (0,21), тобто на 0,49±0,04 од.; $p<0,001$).

Вперше обґрунтовано застосування ГБО в поєднанні з ліпосомальним розчином на основі озону в комплексному лікуванні хворих на БК і розроблено рекомендації по їх включенню в комплексну терапію та освітній процес.

Практична значимість отриманих результатів.

Запропоноване визначення активності окисно-відновних ферментів: малатдегідрогенази, лактатдегідрогенази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та глутатіонпероксидази, визначення вмісту білку та сечовини у слюзовій рідині хворих на БК для оцінки ефективності призначеної терапії.

Запропоновано проводити лабораторні дослідження посіву з кон'юнктивальної порожнини у пацієнтів із БК при першому зверненні з метою визначення видового складу мікрофлори, визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків та ліпосомального розчину на основі озону.

Запропонована патогенетично обґрунтована комплексна схема лікування пацієнтів з БК з додатковим призначенням ГБО в поєднанні з ліпосомальним розчином на основі озону.

Ключові слова: рогівка, запальний процес, бактеріальний кератит, мікробний спектр, чутливість до антибіотиків, окисно – відновна система, антиоксидантна система, синдром сухого ока, інвалідність, лікування, ускладнення.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Сакович В. М., Алексєєва О. В. Застосування ліпосомального розчину на основі озону в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит / Офтальмологічний журнал, 2022. № 5. стор. 19-22. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202251922>
2. Сакович В. М., Волок С. І., Алексєєва О. В., Іщенко О. В. Клінічний випадок бактеріального кератиту, викликаного збудником *Cosyria varians* / Офтальмологічний журнал, 2023. №3 (512) стор. 71-73 <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202337173>
3. Сакович В. М., Алексєєва О. В., (2024). Стан мікрофлори кон'юнктивальної порожнини ока у хворих на бактеріальний кератит. / Перспективи та інновації науки, 2(36), 1194–1204. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2\(36\)-1194-1204](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2(36)-1194-1204)
4. Алексєєва О. В., (2024). Особливості перебігу бактеріального кератиту в залежності від виду збудника. /Перспективи та інновації науки, 3(37), 1118–1127. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3\(37\)-1118-1127](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3(37)-1118-1127)
5. Алексєєва О. В., Сакович В. М., (2024). Аналіз активності стану окисно – відновлювальних процесів та антиоксидантної системи в процесі лікування хворих на бактеріальний кератит. / Перспективи та інновації науки, 8(42), 975–989. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-975-989](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-975-989)
6. Алексєєва О. В., Сакович В. М., (2025). Застосування гіпербаричної оксигенації в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит. / Перспективи та інновації науки, 1(47), 2031 – 2042. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)-2031-2042](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47)-2031-2042).

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Алексєєва О. В., Сакович В. М. Аналіз результатів лікування хворих на бактеріальний кератит. : Риков С.О, редактор. Зб. пр.IX наук.-практ. конф.дит.офтальмологів та оптометристів України з міжн. уч. Своє

- дитинство треба бачити`2021; 2021 Черв. 10-12; Київ: Київ; 2021, с.94-95.
2. Сакович В. М., Алексєєва О. В. Результати мікробіологічного дослідження у хворих на бактеріальний кератит. Рефракційний пленер 2022 р.: матеріали наук.-практ. конфер. з міжн. участю, 20 - 21 жовтня 2022 р., м. Київ, - 2022. – с. 87-88.
 3. Сакович В. М., Алексєєва О. В., Приймак Н. В., Васильєва І. Л. Застосування ліпосомального розчину на основі озону в лікуванні хворих на бактеріальний кератит. Збірник праць наук.-практ. конф. Сучасні проблеми медицини (Практична офтальмологія. Сучасні проблеми екологічної медицини); 2022 Лют. 24-26; Київ: Київ; 2022, с.61-63.
 4. Алексєєва О. В., Сакович В. М. Особливості клінічних проявів застосування в лікуванні хворих на бактеріальний кератит ліпосомального розчину на основі озону. Зб. Мат. XXII конф. студ. та мол. учених Новини і перспективи медичної науки [під. Ред. Твердохліба І. В., Бондаренко Н. С.]. – Дніпро, 2022, с. 49.
 5. Сакович В. М., Алексєєва О. В. Наші результати застосування ліпосомального розчину на основі озону та гіпербаричної оксигенації в лікуванні хворих на бактеріальний кератит. Збірник праць міжн. наук.-практ. міждисциплін. конф. Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності; 2023 Лют. 23-24; Київ: Київ; 2023, с.105-107.
 6. Алексєєва О. В. Мікробний спектр збудників бактеріальних кератитів. Зб. Мат. XXIII конф. студ. та мол. учених Новини і перспективи медичної науки [під. Ред. Твердохліба І. В., Бондаренко Н. С.]. – Дніпро, 2023, с. 111.
 7. Сакович В. М., Алексєєва О. В., Волок С. І., Грига М. Г. Наш досвід лікування тяжкого посттравматичного кератиту, викликаного непатогенним коменсалом. Матеріали наук.-практ. конф. з міжн. уч.

- Філатовські читання - 2023; 2023 Трав. 24-26; Одеса: Одеса; 2023, с.258-260.
8. Сакович В. М., Алексєєва О. В., Волок С. І., Сакович Є. Ф. Клінічний випадок тяжкого кератиту, викликаного збудником *Pseudomonas putida*. В: Риков С.О, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжн. уч. Рефракційний пленер`23; 2023 Лист. 10-11; Київ: Київ; 2023, с.82-83.
 9. Сакович В.М., Алексєєва О.В., Волок С.І., Сакович Є. Ф., Грига М.В., Забігайло А.Ю. Особливості перебігу та лікування бактеріального посттравматичного кератиту. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Філатовські читання-2024” 16-18 травня 2024, Одеса. с. 14-15

ABSTRACT

O.V. Aleksieieva. Improving the Treatment of Patients with Bacterial Keratitis using Hyperbaric Oxygenation and Liposomal Solutions Based on Ozone. - Qualifying Scientific Paper as a Manuscript.

Thesis for obtaining the Doctor of Philosophy degree in the Specialty 222: Medicine. – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2025.

The thesis solves an urgent issue in ophthalmology improving the treatment of patients with bacterial keratitis by applying the hyperbaric oxygenation method and using an ozone-based liposomal solution in combination with a conventional treatment regimen.

The clinical study involved 98 patients (98 eyes) with bacterial keratitis (BK), of them males 55 (56,1%), females 43 (43,9%) ages range from 18 to 82 years old (average age 44.5 (15.9) years).

Patients with BK were randomly assigned to 3 clinical groups, depending on the treatment regimen used: Comparison group #1 (32 patients), patients who received complex treatment according to a generally accepted regimen BK, Comparison group #2 (33 patients), who received complex treatment according to the conventional regimen in combination with the use of HBO, and Main group (33 patients), who received complex treatment BK with the use of HBO and liposomal solutions based on ozone.

All patients with bacterial keratitis underwent a detailed collection of complaints, life and disease history; a comprehensive ophthalmological examination (visometry, autorefractive keratometry, pneumotonometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, eye photography, optical coherence tomography of the anterior segment of the eye, ultrasound examination (B-scan), corneal staining with fluorescein, Schirmer's test, Norn's test); microbiological examination and determination of sensitivity to antimicrobial agents; biochemical research in the tear fluid (study of the activity of oxidoreductases: glucose-6-phosphate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, malate dehydrogenase, glutathione

peroxidase, total protein and urea) and statistical processing of data obtained during hospitalization, on day 10 treatment and after 1 month.

We obtained and supplemented scientific data on the species composition of microflora, its sensitivity to antibiotics and ozone-based liposomal solution in patients with bacterial keratitis.

Before the start of treatment, the levels of oxidoreductases in tear fluid in all groups significantly exceeded those of healthy individuals, in particular: glucose-6-phosphate dehydrogenase – on 341,3% in comparison group #1; 346,9% in comparison group #2 and 344,3%; in main group ($p < 0,001$ for all groups); malate dehydrogenase, in accordance, on 104,7%, 109,2% and 108,8% ($p < 0,001$ for all groups); lactate dehydrogenase – on 1412,1%, 1398,2% and 1417,7% ($p < 0,001$ for all groups); total protein level – on 17,3%, 17,5% and 19,9% ($p < 0,001$ for all groups); urea – on 61,0%, 63,2% and 59,7% ($p < 0,001$ for all groups). Activity of the antioxidant system (glutathione peroxidase) was reduced in all clinical groups, respectively, on 56,5%; 54,3%; 53,6% ($p < 0,001$ for all groups).

The effectiveness of complex treatment including HBO in combination with an ozone-based liposomal solution has been proven (main group) on the indicators of redox processes and the antioxidant system in the tear fluid of patients with bacterial keratitis, compared to the group in which only complex treatment was performed (comparison group #1), and with the group where it was supplemented HBO (comparison group #2). In particular, in patients of the main group, a significant decrease in the level of enzyme activity was detected (compared to comparison groups 1 and comparison 2, in accordance): lactate dehydrogenase (on 10 day treatment – on 30,5% ($p < 0,001$) and on 2,7% ($p < 0,05$); after 1 month from the start of treatment – on 58,9% ($p < 0,001$) and 7,0% ($p < 0,05$)); glucose-6-phosphate dehydrogenase (on 10 day on 39,6% ($p < 0,001$) and 7,7% ($p < 0,05$), after 1 month - on 61,4% ($p < 0,001$) and 16,1% ($p < 0,001$)); malate dehydrogenase (on 10 day on 22,0% ($p < 0,001$) and 1,6% ($p < 0,05$); after 1 month – on 49,4% ($p < 0,001$) and 10,1% ($p < 0,01$)). Indicators of total protein and urea significantly decreased during the course of treatment in all groups ($p < 0,001$) and after 1 month

of treatment didn't differ from the level in healthy individuals ($p>0.05$) or between groups ($p>0,05$). The increase in glutathione peroxidase levels in the main group was higher than in the comparison 1 and comparison 2 groups, respectively, after 10 day – on 46,1% ($p< 0,001$) and 7,5% ($p<0,05$), and after 1 month – on 80,5% ($p<0,001$) on 8,5% ($p<0,05$).

It was proven that the use of HBO in the complex treatment of patients with bacterial keratitis in combination with an ozone-based liposomal solution significantly improves the clinical parameters of the disease: in the Main Group in patients, the period of infiltrate resorption decreased by $5,89\pm0,18$ (95% Conf. 5,53-6,27) ($p<0,001$), the onset of epithelization occurred earlier by $6,63\pm0,18$ (95% Conf. 6,26-7,0) days, and the completion of epithelialization by $8,24\pm0,19$ (95% Conf. 7,87-8,61) days ($p<0,001$), the average hospital stay decreased by $6,23\pm0,18$ (95% Conf. 5,86-6,6) days ($p<0,001$), the visual acuity increased by 3,6 times or 258% (from 0,19 (0,10) to 0,68 (0,21), that is, on $0,49\pm0,04$; $p<0,001$).

Reasonable feasibility of including **HBO** in combination with ozone-based liposomal solution in the complex treatment of patients with bacterial keratitis.

Scientific novelty:

Scientific information on the species composition of microflora, its sensitivity to antibiotics, and liposomal solutions based on ozone in patients with BK have been supplemented. The studied samples were dominated by gram-positive microflora (monoculture), which accounted for 56.1% of all samples, including *Staphylococcus aureus* 23.5%, *Staphylococcus epidermidis* 11.2%, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* 7.1%, *Streptococcus pneumonia* 6.1%, *Staphylococcus haemolyticus* 4.1%, *Streptococcus pyogenes* 3.1%, and *Kocuria varians* 1%. The gram-negative microflora (monoculture) was 17.3%, in particular: *Pseudomonas aeruginosa* was 6.1%, *Esherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were 5.1%, *Pseudomonas putida* was 1%. The combination of microflora was observed in 7.2%, namely: *Staphylococcus epidermidis* + *Staphylococcus aureus* in 4.1%, *Staphylococcus epidermidis* + *Candida albicans* in 2.1%, *Streptococcus pyogenes* + *Citrobacter braakii* +

Candida albicans in 1%. The isolated microflora had high resistance to most antibiotics, while the liposomal solution based on ozone had a fairly wide range of antibacterial activity (from 75.0% to 100% depending on the type of pathogen).

Scientific information has been supplemented on the state of redox processes in BK treatment (activity of oxidoreductases: glucose-6-phosphate dehydrogenase, malate dehydrogenase, lactate dehydrogenase) and the antioxidant system (glutathione peroxidase), the content of total protein and urea in the tear fluid of patients.

The knowledge about the effect on the antioxidant system, protein and urea levels in the lacrimal fluid of patients with BK when used in HBO complex treatment in combination with an ozone-based liposomal solution (Main Group) was supplemented, in particular, a significant decrease in the level of enzyme activity in patients (LDH by 30.5% on day 10 and 58.9% ($p < 0.001$) after 1 month) was revealed; G6FDG by 39.6% after 10 days, and at the end of 1 month by 61.4% ($p < 0.001$); the MDH by 22.0% after 10 days, and after 1 month 49.4% ($p < 0.001$); increase in the level of GP by 46.1% after 10 days and by 80.5% after 1 month ($p < 0.001$).

For the first time, it was found that the use of HBO in the complex treatment of patients with bacterial keratitis in combination with an ozone-based liposomal solution significantly improves the clinical parameters of the disease: in the Main Group in patients, the period of infiltrate resorption decreased by $5,89 \pm 0,18$ (95% Conf. 5,53-6,27) days ($p < 0.001$), the onset of epithelization occurred earlier by $6,63 \pm 0,18$ (95% Conf. 6,26-7,0) days, and the completion of epithelialization by $8,24 \pm 0,19$ (95% Conf. 7,87-8,61) days ($p < 0.001$), the average hospital stay decreased by $6,23 \pm 0,18$ (95% Conf. 5,86-6,6) days ($p < 0.001$), the visual acuity increased by 3.6 times or 258% (from 0.19(0,10) to 0.68(0,21)), $p < 0.001$).

For the first time, the use of HBO in combination with an ozone-based liposomal solution in the complex treatment of patients with BK was substantiated

and recommendations for their inclusion in complex therapy and educational processes were developed.

Practical significance of the results obtained.

The proposed determination of the activity of redox enzymes: malate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase glutathione peroxidase, determination of protein and urea content in the tear fluid of patients with BK to assess the effectiveness of the prescribed therapy.

It is proposed to conduct laboratory research of culture from the conjunctival cavity in patients with BK at the first application to determine the species composition of microflora and determine the sensitivity of microflora to antibiotics and liposomal solutions based on ozone.

For patients with BK, a pathogenetically substantiated complex regimen with the additional administration of HBO in combination with an ozone-based liposomal solution has been proposed.

Keywords: *cornea, inflammatory process, bacterial keratitis, microbial spectrum, antibiotic sensitivity, redox system, antioxidant system, dry eye syndrome, disability, treatment, complications.*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1 ЕПІДЕМІОЛОГІЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО КЕРАТИТУ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО КЕРАТИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	27
1.1 Анатомічні, фізіологічні особливості рогової оболонки	27
1.2 Епідеміологія бактеріального кератиту та можливі наслідки ...	30
1.3 Мікрофлора кон'юнктиви здорового ока і при бактеріальному кератиті.....	32
1.4. Значимість слезової рідини в нормі та при патології	36
1.5. Лікування бактеріальних кератитів	38
1.5.1. Медикаментозна терапія.....	38
1.5.2. Гіпербарична оксигенація при лікуванні захворювань ока.....	42
1.5.3. Застосування озону в офтальмології	47
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН РОБОТИ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1. Загальна характеристика пацієнтів. Дизайн дослідження.....	54
2.2. Методи дослідження	56
2.2.1. Методи офтальмологічних досліджень.....	56
2.2.2. Методи мікробіологічних досліджень.....	62
2.2.3. Методи біохімічних досліджень.....	67
2.2.4. Методи статистичної обробки.....	69
РОЗДІЛ 3 ВИДОВИЙ СКЛАД МІКРОФЛОРИ В НОРМІ І ПРИ ПАТОЛОГІЇ	71
РОЗДІЛ 4 ЗМІНИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БАКТЕРІАЛЬНИЙ КЕРАТИТ	84

4.1. Дослідження активності лактатдегідрогенази в сльозі хворих на бактеріальний кератит в процесі лікування	85
4.2. Дослідження активності глюкозо – 6 – фосфатдегідрогенази в сльозі хворих на бактеріальний кератит в процесі лікування	87
4.3. Дослідження активності малатдегідрогенази в сльозі хворих на бактеріальний кератит в процесі лікування	90
4.4. Дослідження активності глутатіонпероксидази в сльозі хворих на бактеріальний кератит в процесі лікування	92
4.5. Дослідження активності загального білку в сльозі хворих на бактеріальний кератит в процесі лікування	94
4.6. Дослідження активності сечовини в сльозі хворих на бактеріальний кератит в процесі лікування	95
РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО КЕРАТИТУ	98
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	120
ВИСНОВКИ	133
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	136
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	137
ДОДАТКИ.....	160
Додаток №1. Зображення переднього відрізка ока хворих на бактеріальний кератит в залежності від збудника	160
Додаток №2. Акти впровадження результатів роботи у науковій і практичній діяльності	164

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БК – бактеріальний кератит

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВОТ – внутрішньоочний тиск

ГБО – гіпербарична оксигенація

Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа

ГП – глутатіонпероксидаза

ДЗН – диск зорового нерва

ЛДГ – лактатдегідрогеназа

MRSA – метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*

МДГ – малатдегідрогеназа

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НАД – нікотинамідаденіндинуклеотид

НАДФ – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат

О₃ – озон

ОСТ – оптико-когерентна томографія

СР – слезова рідина

УФ-випромінювання – ультрафіолетове випромінювання

PDGF – Platelet Derived Growth Factor

TGF – Transforming Growth Factor

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Бактеріальний кератит – небезпечне запальне захворювання рогової оболонки, яке становить серйозну загрозу для зору. Це одна з основних розповсюджених причин рогівкової сліпоти в Україні та світі, переважно у працездатної частини населення і потребує надання невідкладної допомоги та швидкого початку лікування. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), рогівкова сліпота є причиною приблизно 5,1% загальної сліпоти в усьому світі [9 – 11].

Фактори ризику бактеріального кератиту (БК) (етіологічні та епідеміологічні особливості) змінюються залежно від клімату, стану рогівки, соціального рівня, віку, особливостей роботи, тобто наявність будь-якого фактора чи агента, що пошкоджує епітелій рогівки [17 – 25, 118 – 120, 123].

До частих збудників БК відносяться *Staphylococci*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* і *Escherichia coli*. Прогресування патологічного процесу залежить від вірулентності збудника і захисних можливостей організму [39, 40, 115].

Останніми роками з'явилися штами бактерій, стійкі до багатьох антибактеріальних препаратів, що суттєво знижує ефективність профілактики й терапії. Інфекції, спричинені антибіотикорезистентними штамми, відрізняються тривалим перебігом, частіше вимагають додаткового призначення препаратів та збільшують тривалість перебування в стаціонарі. Формування біоплівки є однією з причин підвищення резистентності до антибактеріальних та антисептичних препаратів. За даними літератури більше 90% бактерій здатні до утворення біоплівки, поява яких в 80% випадків призводить до хронічного перебігу інфекційних захворювань [55 – 60, 64].

Складність лікування БК полягає в тому, що ця патологія, зумовлюючи тяжкі порушення зорових функцій, майже ніколи не супроводжується системними проявами, тому вибір оптимальних режимів антибактеріальної терапії має ґрунтуватися на місцевих клінічних ознаках, а також результатах мікробіологічного дослідження.

Важливе значення в перебігу фізіологічних і розвитку патологічних процесів у тканинах рогівки відіграє недостатня оксигенація, саме тому успіх у лікуванні цієї патології залежить від адекватної місцевої та загальної антиоксидантної терапії. Гіпербарична оксигенація (ГБО) забезпечує якісну оксигенацію, чим прискорює процес репарації, запобігає розвитку анаеробної флори, попереджає утворення токсичних метаболітів та активує їх руйнування, потенціює дію антибактеріальних препаратів. Під її впливом усувається гіпоксія, нормалізується енергетичний баланс, відбувається регуляція функціональної та метаболічної активності клітини, що сприяє підвищенню стійкості організму у відповідь на екстремальний вплив, покращенню тканинного обміну та мікроциркуляції, прискорюється процес загоєння [79 – 83].

Ще набагато сильнішим окислювачем, ніж кисень, є озон – хімічна сполука зі специфічним запахом, нестійка у газоподібному стані. Завдяки окислювальним, бактерицидним та дезінфікуючим властивостям озон використовують як дезінфікуючий засіб, ефективний як при безпосередньому впливі на мікроорганізм так і при видаленні біоплівки за рахунок швидкого окислення позаклітинних полісахаридів, що надають плівкам адгезивні властивості. Озон зв'язується з жирними кислотами, присутніми в рослинних оліях та утворює озоніди, які дозволяють використати окислювальний потенціал газоподібного озону. Вони можуть зберігатися з часом і є стабільними.

При контакті з бактеріями озоніди забезпечують пряме окисне пошкодження нуклеїнових кислот та мембранних білків, спричиняють пошкодження клітинних мембран, блокування клітинного дихання,

припинення активності ферментів; сприяють вивільненню OR2 та H2OR2 з дезінфікуючою дією, що стимулює проліферацію фібробластів та кератинобластів у процесах відновлення тканин; стимулюють синтез інтерферону, руйнують і блокують прозапальні фактори – інтерлейкіни, окислюють простагландини, покращують місцевий кровообіг і синтез протизапальних молекул, стимулюють вивільнення факторів росту PDGF, TGF та VEGF; активують систему пероксидаз, стимулюють синтез інтерферону, посилюють фагоцитоз [87 – 89, 93].

Ліпосомальний розчин на основі озону активує місцевий антиоксидантний захист, сприяє відновленню тканин, знижує бактеріальне навантаження кон'юнктиви та рогівки, що визначається (шляхом підрахунку КУО – колонієутворюючих одиниць).

Отже, враховуючи механізм дії ГБО та ліпосомального розчину на основі озону, можна очікувати, що включення цих методів до комплексного лікування БК дозволить покращити результати лікування та прискорити швидкість одужання пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами
Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Дніпровського державного медичного університету і є фрагментом наукової роботи кафедри «Вдосконалення діагностики і патогенетичнообґрунтованого лікування дистрофічних, судинних та запальних захворювань ока», державний реєстраційний номер: 0121U111440 (2021 – 2024), в якій автор був одним із співвиконавців.

Мета дослідження. Покращити ефективність лікування хворих на бактеріальний кератит шляхом застосування методу гіпербаричної оксигенації та використання ліпосомального розчину на основі озону у поєднанні із загальноприйнятою схемою лікування.

Завдання дослідження.

1. Визначити характер мікрофлори та її чутливість до антибіотиків у хворих на бактеріальний кератит.

2. Дослідити стан окисно-відновних процесів (дослідження активності оксидоредуктаз: глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, малатдегідрогенази, лактатдегідрогенази) та антиоксидантної системи (глутатіонпероксидази), вивчити вміст загального білка та сечовини в слюзовій рідині хворих на бактеріальний кератит.

3. Вивчити коригуючий вплив гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону на показники активності оксидоредуктаз, антиоксидантної системи, вміст загального білку та сечовини в процесі лікування хворих на бактеріальний кератит.

4. Провести порівняльний аналіз клінічних показників лікувальної ефективності комплексної терапії бактеріального кератиту в групах, що отримували лікування за стандартною схемою, за стандартною схемою із застосуванням гіпербаричної оксигенації та за стандартною схемою із застосуванням гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону.

5. На підставі отриманих результатів клінічних досліджень обґрунтувати доцільність застосування методу гіпербаричної оксигенації, а також гіпербаричної оксигенації в поєднанні з ліпосомальним розчином на основі озону в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит та надати методичні рекомендації щодо ефективності застосування запропонованих методів в практичній офтальмології.

Предмет дослідження. Площа і глибина ураження рогової оболонки ока хворих на бактеріальний кератит, стан окисно-відновних процесів в слюзовій рідині, терміни розсмоктування інфільтратів, епітелізації рогівки, зникнення перикорнеальної ін'єкції та тривалості перебування хворого в стаціонарі.

Об'єкт дослідження. Кератит бактеріальний (МКХ – 10: H16).

Методи дослідження. У роботі використані:

1. Загальноклінічні: збір скарг, анамнезу хвороби та життя, загальний огляд з оцінкою фізичного стану.

2. Офтальмологічні: візометрія, авторефкератометрія, пневмотонометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія, фотографування ока, забарвлення рогівки флюоресцеїном, тест Ширмера, тест Норна .

3. Лабораторні: загальний аналіз крові, посів з кон'юнктивальної порожнини на флору та чутливість до антибіотиків, біохімічні дослідження окисно-відновних процесів (дослідження активності оксидоредуктаз: глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, лактатдегідрогенази, малатдегідрогенази, глутатіонпероксидази, білку, сечовини) в слюзовій рідині хворих на бактеріальний кератит.

4. Інструментальні: оптична когерентна томографія переднього відділу ока, фотографування, ультразвукове дослідження (В–сканування).

5. Статистичні: статистичну обробку результатів клініко-біохімічних досліджень проводили за допомогою програми Statistica v.6.1 (StatsoftInc., США).

Наукова новизна.

1. Доповнено наукові відомості про видовий склад мікрофлори, її чутливість до антибіотиків та ліпосомального розчину на основі озону у хворих на бактеріальний кератит. В досліджених зразках переважала грампозитивна мікрофлора (монокультура), яка склала 56,1 % усіх зразків, в тому числі: *Staphylococcus aureus* – 23,5 %, *Staphylococcus epidermidis* – 11,2 %, метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) – 7,1 %, *Streptococcus pneumonia* – 6,1%, *Staphylococcus haemolyticus* – 4,1 %, *Streptococcus pyogenes* – 3,1%, *Kocuria varians*– 1%. Грамнегативна мікрофлора (монокультура) становила 17,3 %, зокрема: *Pseudomonas aeruginosa* – 6,1%, *Esherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae* – по 5,1 %, *Pseudomonas putida* – 1%. Поєднання мікрофлори спостерігалось в 7,2 %, а саме: *Staphylococcus epidermidis* + *Staphylococcus aureus*– 4,1%, *Staphylococcus epidermidis* + *Candida albicans* – 2,1 %, *Streptococcus pyogenes* + *Citrobacter braakii* + *Candida albicans* – 1%. Виділена мікрофлора мала високу резистентність до більшості антибіотиків, тоді як ліпосомальний

розчин на основі озону мав достатньо широкий спектр антибактеріальної активності (від 75,0% до 100% в залежності від виду збудника захворювання).

2. Доповнено наукові відомості, щодо стану окисно-відновних процесів при бактеріальному кератиті (активності оксидоредуктаз: глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, малатдегідрогенази, лактатдегідрогенази) та антиоксидантної системи (глутатіонпероксидази), вмісту загального білка та сечовини в слюзовій рідині хворих.

3. Доповнено знання про вплив на показники антиоксидантної системи, рівня білку та сечовини в слюзовій рідині хворих на бактеріальні кератити при застосуванні в комплексному лікуванні гіпербаричної оксигенації в поєднанні з ліпосомальним розчином на основі озону (основна група), зокрема, виявлене достовірне зниження рівня активності ферментів у пацієнтів (ЛДГ – на 30,5% на 10 день та 58,9% ($p < 0,001$) через 1 міс.; Г–6–ФДГ – 39,6% через 10 діб, а наприкінці 1 місяця – на 61,4% ($p < 0,001$); МДГ – 22,0% через 10 діб, а через 1 міс. 49,4% ($p < 0,001$); підвищення рівня ГП – на 46,1% через 10 діб та на 80,5% через 1 міс. ($p < 0,001$).

4. Вперше встановлено, що застосування в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит ГБО в поєднанні з ліпосомальним розчином на основі озону значно покращує клінічні показники перебігу захворювання: в основній групі у хворих термін розсмоктування інфільтрату скоротився на $5,89 \pm 0,18$ (95% ДІ 5,53-6,27) ($p < 0,001$), початок епітелізації відбувся раніше на $6,63 \pm 0,18$ (95% ДІ 6,26-7,0) днів, а завершення епітелізації на $8,24 \pm 0,19$ (95% ДІ 7,87-8,61) дні ($p < 0,001$), середній термін перебування у стаціонарі зменшився на $6,23 \pm 0,18$ (95% ДІ 5,86-6,6) дні ($p < 0,001$), показник гостроти зору підвищився в 3,6 або на 258% (з 0,19 (0,10) до 0,68 (0,21), тобто на $0,49 \pm 0,04$ од.; $p < 0,001$).

5. Вперше обґрунтовано застосування гіпербаричної оксигенації в поєднанні з ліпосомальним розчином на основі озону в лікуванні хворих на

бактеріальний кератит і розроблено рекомендації по їх включенню в комплексне лікування та освітній процес.

Практичне значення отриманих результатів.

Запропоноване визначення активності окисно-відновних ферментів: малатдегідрогенази, лактатдегідрогенази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та глутатіонпероксидази, визначення вмісту білку та сечовини у сльозовій рідині хворих на бактеріальний кератит для оцінки ефективності призначеної терапії.

Запропоновано проводити лабораторні дослідження посіву з кон'юнктивальної порожнини у пацієнтів із бактеріальним кератитом при першому зверненні з метою визначення видового складу мікрофлори, визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків та ліпосомального розчину на основі озону.

Запропонована патогенетично обґрунтована комплексна схема лікування пацієнтів з бактеріальним кератитом з додатковим призначенням гіпербаричної оксигенації в поєднанні з ліпосомальним розчином на основі озону.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Автором, спільно з науковим керівником д.мед.н., професором Саковичем В. М., розглянута і визначена ідея наукового дослідження. Мета та завдання дослідження, методологія були визначені, обговорені і остаточно сформульовані автором разом із науковим керівником.

Дисертантка самостійно провела патентний пошук, аналіз наукової літератури з досліджуваної проблематики, аргументувала необхідність та доцільність даної роботи.

Здобувач самостійно здійснила підбір пацієнтів, розробила критерії включення і виключення, провела офтальмологічні дослідження, лікування та клінічне спостереження за пацієнтами. Забір сльозної рідини в ході спостереження було виконано особисто дисертанткою.

Здобувачем особисто створено базу даних досліджуваних показників у пацієнтів за допомогою комп'ютерних технологій обробки.

Статистична обробка результатів клінічних та лабораторних досліджень виконана здобувачем самостійно.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання основних наукових положень і висновків дисертації були виконані спільно з науковим керівником д.мед.н., професором Саковичем В. М.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації у співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулюванні теми, мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені, обговорені й одержали позитивну оцінку на наукових форумах:

Науково – практична конференція з міжнародною участю «Філатовські читання-2024», 16-18 травня 2024 р., Одеса; 5–й Конгрес СУО «OphthalmicLight. Офтальмохірургія в Україні 2024», 1-2 березня 2024р.; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер`23», 10-11 листопада 2023, Київ; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Філатовські читання-2023», 24-26 травня 2023 р., Одеса; Науково-практична міждисциплінарна конференція «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності», 23-24 лютого 2023 р., Київ; XXIII конференція студентів та молодих вчених «Новини і перспективи медичної науки», Дніпро, 2023 р.; XXII конференція студентів та молодих вчених «Новини і перспективи медичної науки», Дніпро, 2022 р.; Науково-практична конференція «Сучасні проблеми медицини (Практична офтальмологія. Сучасні проблеми екологічної медицини)», 24-26 лютого 2022 р., Київ; Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба

бачити`2022», 11 червня 2022р., Київ; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер`22», 20-21 жовтня 2022 р., Київ.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць, які відповідають вимогам Постанови Кабінету міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» та «Переліку наукових фахових видань України, дозволених для публікації результатів дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», зокрема 6 статей, 2 з яких у виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus, та 9 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, в тому числі іноземних, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 168 сторінках комп'ютерного тексту. Побудована за загальноприйнятою схемою і містить дві анотації, вступ, 6 розділів, висновки, список використаних джерел та 2 додатки. Дисертація ілюстрована 16 таблицями та 27 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО КЕРАТИТУ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО КЕРАТИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Анатомічні, фізіологічні особливості рогової оболонки

Рогівка є унікальною по своїй структурі складовою фіброзної оболонки ока, якій притаманні прозорість, сферичність, дзеркальність, висока чутливість.

До головних функцій рогової оболонки належать:

- захисна
- проведення та заломлення світла
- фокусування зображення на сітківці
- фільтрація ультрафіолетових променів.

Разом зі склерою вона є основним бар'єром між навколишнім середовищем та внутрішньоочними структурами, який складається з 6 шарів: епітелій, боуменова мембрана, строма, шар Дюа, десцеметова мембрана та ендотелій [1,2,3].

Епітеліальний шар — представлений багат шаровим не зроговілим епітелієм. Виконує оптичну, осмотичну, дихальну, тектонічну функції. Добре регенерує, повне оновлення відбувається за 5-7 днів.

Боуменова мембрана — утворена з колагенових фібрил і протеогліканів, розташована між стромою і епітеліальним шаром. При пошкодженні не регенерує і загоюється з утворенням рубця.

Строма представлена впорядкованими пластинками та розташованими між ними клітинами, становить приблизно 90% її товщини. Добре регенерує, приймає активну участь в загоєнні ран рогівки.

Шар Дюа — названий на честь професора офтальмології та оптики Harminder Singh Dua. Це тонка, але міцна структура розташована

між стромою і десцеметовою мембраною. Його відкриття відбулось в червні 2013 і доповнило знання про структуру очного яблука; передбачається, що подальше його вивчення допоможе з'ясувати механізми розвитку деяких захворювань рогівки та розробити нові методи лікування [1-4].

Десцеметова мембрана — вискоеластична оболонка, стійка до впливу ушкоджуючих агентів [1,2,3].

Ендотелій рогівки — представлений клітинами переважно гексагональної форми розташованими в один шар, які тісно контактують з вологою передньої камери. Він виконує трофічну функцію, а саме забезпечує транспорт рідини і розчинених в ній речовин і регулює її кількість, чим сприяє підтриманню прозорості рогівки. Навіть незначна втрата клітин ендотелію призводить до набряку всіх шарів рогової оболонки і розвитку ендотеліально - епітеліальної дистрофії [1,2].

Рогова оболонка отримує поживні речовини з циркулюючих рідин, що її омивають: слезова рідина та волога передньої камери. Основним джерелом енергії є глюкоза, процес розщеплення якої може відбуватись аеробно, забезпечуючи найбільшу кількість енергії, та анаеробно. Оптимальна концентрація глюкози та достатній рівень оксигенації забезпечують баланс окисно-відновлювальних процесів, які відіграють важливу роль в нормальній гідратації рогівки та забезпеченні її прозорості [1,5,6].

Оксигенація рогівки є складним та багатокомпонентним процесом: кисень, необхідний для її життєдіяльності, надходить декількома шляхами:

- з крайової петлистий сітки, розташованої навколо лімбу;
- із атмосферного повітря, розчинений в слезовій плівці - цей кисень весь поглинається епітелієм;
- ендотелій отримує кисень із вологи передньої камери.

Слезова рідина утворює плівку, яка представляє собою суміш різних компонентів: ліпідів, білків, мікроелементів, метаболітів та приймає активну участь в метаболізмі рогівки. Гомеостаз передньої поверхні ока вимагає

балансу між численними компонентами, а зовнішнє середовище є непередбачуваним фактором, який може порушити його і призвести до розвитку патологічного стану.

Постійне продукування слюзи надзвичайно важливе для підтримання нормальної життєдіяльності передньої поверхні ока, оскільки її компоненти сприяють загоєнню ран, пригнічують запалення, поглинають вільні радикали та захищають око від мікробної інфекції [5,6].

Функції слюзової рідини [6]:

1. зволоження поверхні ока та зменшення тертя між поверхнею очного яблука та повік під час кліпання;
2. трофічна: забезпечення киснем та електролітами в достатній кількості;
3. захисна: захист ока від шкідливих факторів навколишнього середовища та інвазії патогенної флори.
4. підтримка гомеостазу передньої поверхні ока.

Рогова оболонка немає лімфатичних судин, тому вона швидко залучається в патологічний процес і повільно виходить з нього.

Через особливості розташування рогівка постійно піддається впливу різноманітних факторів зовнішнього середовища: фізичних, хімічних, механічних, тому захисні механізми рогової оболонки - анатомічні, механічні, біохімічні, імунологічні – відіграють важливу роль в її функціонуванні. Порушення цих механізмів призводить до зниження антибактеріального захисту ока та сприяє розвитку бактеріального кератиту (БК). Повіки - анатомічний бар'єр, який захищає очне яблуко від впливу будь-яких сторонніх тіл та мікротравм. Вії - анатомічний бар'єр, який виконує функцію фільтрації пилу у повітрі навколо очного яблука. Рогівковий рефлекс захищає очне яблуко від можливих контактів сторонніх тіл із рогівкою. Кліпання сприяють розподілу слюзи по поверхні рогівки, утворюючи стабільну слюзову плівку, і видаляють з рогівки сторонні тіла та відмерлі клітини [1-3].

1.2. Епідеміологія бактеріального кератиту та можливі наслідки.

Помутніння рогової оболонки входить до п'ятірки основних причин сліпоти в світі, становлячи, за даними ВООЗ, 5,1% в структурі загальної сліпоти. З них приблизно 1,5–2 мільйони випадків сліпоти в усьому світі спричинені виразкою рогівки та травмою ока. [7,8,9, 145].

Запальні захворювання очей залишаються серйозною соціальною проблемою практичної офтальмології, оскільки уражають переважно працездатну частину населення, спричиняючи тимчасову непрацездатність (в 80% випадків) або навіть сліпоту (у 10-20% хворих), потребують надання невідкладної допомоги та швидкого початку лікування.

В Україні запальні захворювання очей посідають одне з перших місць серед причин звернень за амбулаторною допомогою, і запалення рогівки становлять приблизно 25% в структурі цієї патології [10,11].

Розповсюдженість запальних захворювань рогової оболонки коливається в межах 6,6 - 40,3 випадків на 100 000 населення в розвинених країнах (Великобританія, США, Австралія) та 113 - 799 випадків в країнах, що розвиваються (Непал, Бутан, Бірма та ін.)

Захворюваність на БК у світі становить приблизно 1,5–2 мільйони випадків на рік.

Найпоширенішим фактором ризику його виникнення в розвинених країнах, приблизно в 70% усіх випадків, є носіння контактних лінз. В економічно слаборозвинених країнах поширенню БК сприяють такі фактори, як наявність супутньої патології як соматичної, так і місцевої (хронічні запальні захворювання кон'юнктиви, слізних шляхів та повік), труднощі з отриманням своєчасної медичної допомоги, недотримання техніки безпеки та великий відсоток працівників аграрного сектора [12,13,14].

Епідеміологія захворювання складна й охоплює широкий спектр інфекційних і запальних захворювань очей, які можуть викликати

перфорацію чи рубцювання рогівки, що призводить до слабозорості та /або функціональної сліпоті [15, 16, 145].

Фактори ризику БК (етіологічні та епідеміологічні особливості) змінюються залежно від клімату, віку пацієнта, його соціального рівня, особливостей роботи, стану рогівки, наявності будь-якого фактора чи агента, що пошкоджує епітелій рогівки, зміни регуляції складу та балансу компонентів слезової плівки.

Таким чином, розуміння факторів ризику, у кожному конкретному випадку відіграє важливу роль у розпізнаванні, своєчасному лікуванні та профілактиці цього захворювання. Крім того, захворюваність на БК постійно змінюється як за кількістю так і за етіологічними факторами [17 – 25, 118 – 120, 123].

БК рідко розвивається у здоровому оці через природні захисні механізми, однак вірулентні бактерії, які мають здатність проникати через неушкоджений епітелій рогової оболонки швидко призводять до розвитку патологічного процесу (наприклад *Neisseria gonorrhoeae*).

Швидке прогресування захворювання відбувається за наявності провокуючих факторів, до яких відносяться:

- порушення правил користування контактними лінзами (носіння під час сну, використання після закінчення терміну придатності або при ушкодженні упаковки, недостатня дезінфекція контактних лінз, забруднення контейнерів та ін.);
- травми (хімічні та термічні опіки, сторонні тіла);
- хірургічні втручання на рогівці;
- порушення положення повік;
- хронічні запальні захворювання повік, кон'юнктиви, слезових органів; алергічні стани;
- тривале використання місцевих кортикостероїдів, використання забруднених очних крапель;

- системні захворювання (колагенози, васкуліти, дерматологічні, захворювання слизової оболонки);
- дефіцит вітаміну А.

Будь-який фактор чи агент, що руйнує епітелій рогівки, є потенційною причиною чи фактором ризику для розвитку БК.

Ускладнення БК виникають внаслідок зміни структури рогової оболонки причинами якої можуть бути: деструктивний вплив мікроорганізмів чи продукуваних ними токсинів, запальної реакції та токсичності лікарських засобів.

До ускладнень відносяться:

- виразка рогівки;
- стоншення рогівки, яке проявляється у вигляді десцеметоцеле, що призводить до перфорації рогівки;
- енд офтальміт;
- рубцеві зміни рогівки;
- стійке зниження гостроти зору;
- набутий неправильний астигматизм (через нерівномірне загоєння строми);
- анатомічна загибель ока.

Приблизно в 50-60% випадків кератити призводять до стійкого зниження зору, що потребує відновлення оптичної функції рогівки, і, навіть, до сліпоти [17 – 24].

1.3. Мікрофлора кон'юнктиви здорового ока і при бактеріальному кератиті.

Заселення мікроорганізмами відкритих ділянок та порожнин організму представляє один з різновидів взаємодії живих організмів між собою.

Нормальна мікрофлора людини поділяється на дві групи:

- 1) постійна, специфічна для даного біотопу;

2) тимчасова, занесена з інших біотопів хазяїна, або з оточуючого середовища [24, 26].

Бактеріальне ураження рогової оболонки в здоровому оці розвивається вкрай рідко через такі природні захисні механізми, як:

- механічний (омивання сльозою, десквамація епітелію, кліпання);
- хімічний (протеолітичні ферменти сльози, Ph сльози)
- бактерицидний (секреторні імуноглобуліни, компоненти неспецифічного імунологічного захисту, ферменти, лізоцим).

Однак при порушенні цього балансу виникає високий ризик розвитку запального процесу [25].

В останні роки часто використовується поняття «нормальна мікрофлора», яке означає сукупність різноманітних біоценозів, що займають численні ніші на шкірі та слизових оболонках, сполучаються з навколишнім середовищем та знаходяться в стані динамічної рівноваги, яка утворилась та закріпилась в процесі еволюційного розвитку. За рахунок синтезу антагоністичних продуктів: молочної кислоти, лізоциму, лактоцинів, вільних жирних кислот вона має антимікробну активність, таким чином нормальна мікрофлора витісняє патогенні бактерії, пригнічує їх розмноження і сприяє створенню оптимальних умов для загоєння ушкоджень [25, 26].

Видовий склад мікрофлори кон'юнктивальної порожнини може змінюватись протягом життя і залежить від багатьох факторів: постійний контакт з навколишнім середовищем, вік, стать, побутові та кліматичні умови, використання лікарських засобів, супутні захворювання, інфекційні ураження інших органів та систем [26,27].

За різними літературними джерелами у клінічно здорових людей приблизно в 27% слизова оболонка очей не містить мікроорганізмів, а у решти знаходять *Staphylococcus epidermidis*, *S.aureus*, *Corynebacterium xerosis*, *C.hoffmani*, нейсерії, стрептококи, гемофільні бактерії, мікоплазми та деякі види вірусів. В окремих випадках постійна флора очей (як і

проникнення бактерій ззовні) може викликати запальні захворювання передньої поверхні ока [25,27].

При фізіологічних станах взаємовідносини організму та мікрофлори мають симбіотичний характер. При цьому флора виконує багато функцій, одна з яких – забезпечення колонізаційної резистентності (сукупність механізмів, що забезпечують стабільність мікрофлори та попередження приєднання патогенної мікрофлори). При порушенні цієї рівноваги – збільшується кількість потенційно патогенних бактерій, розвиваються гнійно-запальні процеси, збільшується частота переносу генів антибіотикорезистентності і патогенності між бактеріальними популяціями, ареал бактерій розширюється на сусідні та віддалені ділянки слизових [28].

Дослідження мікрофлори клінічно здорової кон'юнктиви викликає інтерес у науковців та дослідників. Результати обстежень показали, що в більшості випадків флора представлена монокультурою та рідше мала змішаний характер. За частотою виявлення мікрофлора розподілилась так:

- на першому місці – *Staphylococcus epidermidis* та *Corynebacterium xerosis*;
- на другому – *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*;
- на третьому – пневмококи, грибки, стрептококи.

У випадку змішаної флори – визначались поєднання мікроорганізмів:

- *Streptococcus pneumoniae* + *Corynebacterium xerosis*,
- *Staphylococcus epidermidis* + *Streptococcus pneumoniae*,
- *Staphylococcus epidermidis* + *Candida albicans* [28].

При ураженнях різноманітного генезу відбуваються порушення метаболічних процесів, пов'язаних з гіпоксією: порушення функції епітеліального бар'єру, ендотеліальна дисфункція та зміни в стромі, набряк рогівки, що запускає численні шляхи для адаптації клітин до нестачі кисню. Відбувається активація сигнальних шляхів, яка призводить до змін метаболізму, генерація активних форм кисню, ангіогенезу та прогресування клітинного циклу або апоптозу. Також протягом перебігу інфекційного

процесу різні мікроорганізми продукують токсини та ферменти, що сприяють додатковому руйнуванню тканини рогівки.

Своєчасна та правильна діагностика збудника має вирішальне значення в лікуванні та попередженні ускладнень. Визначення культури залишається переважаючим діагностичним інструментом, але попередній результат мікробіологічного дослідження можна отримати не раніше 48-72 годин [27-31, 36].

Окремої уваги потребують люди, які використовують контактні лінзи через те, що мають підвищений ризик розвитку запальних захворювань. Причиною цього є те, що контактні лінзи можуть виступати як опорна конструкція для утворення та закріплення мікробних біоплівки. Також було встановлено, що використання анестезуючих очних крапель перед взяттям зразків зменшує виявлену різноманітність мікрофлори. Результати показали, що носіння контактних лінз змінює мікробний спектр кон'юнктивальної порожнини та робить її більш подібною до мікробіоти шкіри [32,33, 35, 37].

За даними літератури, структура збудників БК є досить різноманітною: це грампозитивна, грамнегативна мікрофлора, в тому числі умовно-патогенні бактерії (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichiae*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiellae* та ін.), також виявляються поєднання збудників різних груп. До частих збудників відносяться *Staphylococci*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* і *Escherichia coli* [39, 40, 49,115].

Прогресування патологічного процесу залежить від вірулентності збудника і захисних можливостей організму. В багатьох випадках збудниками БК виступають штами, резистентні до антибактеріальних препаратів [50-52, 60-62].

При лікуванні БК важливо попередити розвиток глибоких деструктивних процесів, які можуть завершитись утворенням глибоких виразок, перфорацій рогівки, формуванням грубих помутнінь. Застосування кератопластики дозволило знизити кількість осіб з рогівковою сліпотою, але

зросла кількість пацієнтів з неінтенсивними помутніннями рогової оболонки, у яких за загальноприйнятими стандартами лікування показання до пересадки рогівки відсутні.

Зважаючи на те, що приблизно в 55-60% випадків захворювання виникає у людей працездатного віку та призводить до тривалої тимчасової непрацездатності або інвалідності, швидке й ефективне лікування має вирішальне значення для сприяння загоєнню рогової оболонки та значному зниженню кількості подальших ускладнень [7, 145].

1.4. Роль слюзової рідини в нормі та при патології

Сьогодні в медицині існує багато різноманітних методів дослідження біологічних рідин організму, що можуть надати інформацію про стан метаболізму, гормональний стан, концентрацію лікарських засобів та ін.

Сльозова рідина має великий потенціал і як біомаркер різних захворювань, і як джерело біологічного матеріалу зовнішнього скринінгу для лікарських засобів шляхом визначення концентрації препарату в слюзі. Останнім часом багато публікацій присвячено дослідженню біохімічного складу слюзової рідини, при патологічних процесах різної етіології [5,6,149,151]. Оскільки вона безпосередньо контактує з ураженою поверхнею, зміни в слюзі виникають швидше, ніж в плазмі крові. Окрім того, забір матеріалу для дослідження проходить для пацієнтів комфортніше з психологічної та емоційної точки зору, так як не потребує застосування інвазивних болісних методів.

Однак на сьогоднішній день ця рідина залишається маловивченою як у клінічно здорових людей так і у пацієнтів з патологією переднього відрізка [41].

Для отримання зразків слюзи застосовують різні методики збору: за допомогою капілярних трубок і смужок для тесту Ширмера. Pieczyński, J.etal. та Bachhuber, F.etal. оцінили вплив на склад отриманих зразків: швидкість забору матеріалу, концентрацію загального білка та Ig G, і встановили, що

використання капілярних трубок є більш зручним, але потребує більше зусиль від дослідника. Збір сльози смужками Ширмера суттєво впливає на кількість IgG і концентрацію білка. Їх відносна та абсолютна кількість були вищими ніж при використанні капілярних трубок [42,43].

Пошкодження сльозової плівки та / або епітелію рогівки сприяє проникненню мікроорганізмів в глибші шари, де вони можуть розмножуватися і викликати патологічний процес. За наявності дефекту рогівки, в першу чергу, необхідно відновити фізіологічний епітеліальний бар'єр, що забезпечить нормалізацію гідратації стріми і попередить потрапляння всередину ока патогенних агентів, після чого можливо подальше відновлення механічної цілісності рогівки [41- 43, 153].

Порушення структури сльозової плівки та її цілісності призводить до розвитку синдрому сухого ока. Його прояви можуть бути різними: відчуття стороннього тіла, подразнення очей, «різь», «печіння», сильна сльозотеча, яка в майбутньому змінюється відчуттям сухості, незначне розмиття зображення, світлобоязнь, погана переносимість вітру, диму, кондиціонованого повітря. Ці ознаки можна ідентифікувати за допомогою різних діагностичних тестів (анкети - опитування щодо симптомів, проведення фарбування поверхні ока флюоресцеїном, визначення часу розриву сльозової плівки), хоча може не бути прямого зв'язку між тяжкістю симптомів і ступенем пошкодження поверхні ока або дефіциту сльози [153,154].

Синдром сухого ока - це патологічний стан, основою якого є порушення зволоження поверхні ока, зумовлене пошкодженням сльозової плівки. За даними літератури синдром сухого ока зустрічається у 10-24% дорослого населення. За даними різних авторів, поширеність синдрому сухого ока серед пацієнтів із захворюваннями рогівки та кон'юнктиви, коливається в межах 25-80%. Наявність синдрому сухого ока у хворих погіршує прогноз оперативних втручань на очному яблуці, в тому числі рефракційних, нерідко є причиною поганої переносимості контактних лінз [153,155].

Синдром сухого ока за ступенем важкості поділяється на 4 стадії [155-157]:

I стадія – легкий синдром сухого ока (Тест Ширмера - 10–14 мм за 5 хв, тест Норна 8–10 сек);

II стадія – помірний синдром сухого ока (Тест Ширмера - 6–9 мм за 5 хв, тест Норна 4–7 сек);

III стадія – важкий синдром сухого ока (Тест Ширмера - менше 5 мм за 5 хв, тест Норна 0–3 сек.);

IV стадія – дуже важкий синдром сухого ока.

1.5. Лікування бактеріальних кератитів

1.5.1. Медикаментозна терапія

Для прискорення одужання, покращення регенерації рогівки без утворення рубців при кератитах використовуються різні методи та підходи.

Лікування БК пов'язане зі складнощами, спричиненими зниженням ефективності антибактеріальної терапії та збільшенням частоти використання хірургічних методів лікування, що підвищує ризики травмування і розвитку ускладнень [44]. У важких випадках, до яких відноситься запалення рогівки, рекомендується лікування місцевими антибіотиками широкого спектру дії. Однак резистентність до них в останні роки стала суттєвою проблемою: внаслідок розповсюдженого і неконтрольного застосування антибактеріальних препаратів з профілактичною і лікувальною метою в медицині, ветеринарії та рибному господарстві відбулася зміна етіологічної структури збудників бактеріальних уражень рогової оболонки [38,40,45].

Проблема лікування бактеріальних ускладнень в даний час вирішується шляхом заміни препаратів, які втратили свою активність, новими або комбінацією антибактеріальних засобів, збільшенням добової дози антибіотика, що призводить, як правило, до посилення токсичної дії препаратів на око і організм в цілому. Необхідно враховувати і те, що широке

застосування антибіотиків і сульфаніламідів обмежується все зростаючим числом алергійних реакцій на лікарські препарати, порушенням імунітету [45].

Антибіотикорезистентність — це проблема, яка викликає серйозне занепокоєння в усьому світі через те, що звичні лікарські засоби перестають діяти на інфекції, які раніше легко піддавалися лікуванню. За даними ВООЗ, внаслідок резистентності до протимікробних препаратів у 2019 році загинуло близько 1,27 мільйона людей, що перевищує кількість жертв СНІД чи малярії [113,116,117].

За даними Tuft, S.etal. та Sagerfors, Setal. 70% усіх антибіотиків у світі використовуються не для лікування людей, а в тваринництві та рибних господарствах. Це призводить до збільшення кількості резистентних штамів, які можуть передаватися людям в більшості випадків з продуктами харчування. Також однією з основних причин розвитку резистентності є використання антибіотиків не за призначенням, поза рекомендаціями лікаря, недотримання курсу лікування, при чому більш стійкі бактерії адаптуються і виживають. За даними літератури найбільш розповсюдженими патогенами серед антибіотикорезистентних були: *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативні стафілококи [CoNS], *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Haemophilus influenzae*, *Clostridium botulinum*; *Clostridium difficile*; *Clostridium perfringens*; *Clostridium tetani* [116, 117].

Бактерії, які мають гени стійкості, через ДНК можуть переносити копію цих генів до інших бактерій, внаслідок чого нестійкі бактерії, що отримують нову ДНК, стають стійкими до певного антибіотика і при його використанні бактерія виживає і стає резистентною. Розмноження стійких бактерій призводить до прогресування хвороби і сприяє переходу захворювання в хронічні форми [46 - 54].

Ще одна причина формування антибіотикорезистентності обумовлена природними умовами існування мікроорганізмів — утворення біоплівки, складно організованих мікробних спільнот, що створюють стратегію

виживання. Вони можуть бути утворені патогенними або непатогенними представниками одного або декількох видів мікроорганізмів. Колонізація мікробними біоплівками шкіри та слизових оболонок, предметів медичного призначення (шовний матеріал, інструменти, дренажі, контактні чи інтраокулярні лінзи, клапани та ін.) може відбуватися в перші дні після контакту або імплантації.

Також утворення біоплівок створює складнощі і в інших сферах: в харчовій промисловості через забруднення ємностей для зберігання та переробки; в промисловості – пошкоджують корпуси кораблів, трубопроводи, особливо нафтопроводи та водопроводи. Такі особливості життя та розвитку бактерій сприяють розвитку високого рівня стійкості до антисептичних, антибактеріальних препаратів, дезінфектантів, факторів неспецифічного захисту організму, призводять до виникнення багатьох ускладнень в хірургічній практиці, оскільки гальмують процес загоєння ран та сприяють розвитку хронічного перебігу захворювання. За даними літератури мікроорганізми мають властивість утворювати бактеріальні плівки *in vitro* протягом 18-24 год, що свідчить про здатність штамів мікроорганізмів формувати агресивне сусідство [55 –60, 64].

Протидія цій проблемі вимагає спільних зусиль: важливо ретельно дотримуватися рекомендацій лікарів, проходити повний курс лікування та не використовувати антибіотики без призначення. За оцінками експертів, якщо не вжити термінових заходів, до 2050 року резистентність до антибіотиків може стати причиною близько 10 мільйонів смертей на рік [113,114].

В Україні проблемі антибіотикорезистентності приділяється особлива увага з боку МОЗ: розроблені накази, клінічні протоколи та стандартилікування, які регулюють використання антибактеріальних препаратів у лікарнях, проводяться освітні заходи для медичних працівників та населення. У 2017 році був затверджений Національний план дій, скерований на зменшення поширення резистентних штамів [160].

ВООЗ та Управління з контролю за продуктами та ліками FDA запровадили програми світового спостереження та контролю. Для офтальмології представляють особливий інтерес такі ініціативи:

- Ocular Tracking Resistance in the US Today (TRUST) (*Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus or methicillin-resistant MSSA / MRSA, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*)
- Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms (ARMOR) (продовжуєта доповнює базу, зібрану для TRUST із *Pseudomonas aeruginosa* та coagulase-negative staphylococci CoNS) [61-63].

Основна мета цих програм – спостереження та моніторинг очних патогенів в офтальмології та їх стійкості до антибіотиків у США.

Наведені дані свідчать про необхідність пошуку нових антибактеріальних препаратів і способів лікування хворих на БК.

В даний час дуже мало нових антибіотиків знаходиться на стадії розробки. Без нових та ефективних методів боротьби з резистентними штамми, суспільство може повернутися до умов до антибіотичної ери, коли проста інфекція може стати летальною, що потребує удосконалення існуючих методів боротьби з бактеріальною інфекцією.

Для отримання позитивного результату лікування, попередження реінфекції та зменшення побічних ефектів та профілактики негативних наслідків використання антибіотиків – необхідно інформувати пацієнта про дотримання рекомендацій:

Медикаментозна терапія бактеріальних запалень рогової оболонки постійно змінюється та удосконалюється, продовжується розробка нових препаратів та методів усунення гіпоксії, зменшення набряку в тканинах рогівки і стимуляції її регенерації, активація метаболізму кисню та енергетичного обміну на клітинному рівні. Для покращення регенерації рогівки без утворення рубців використовувалися різні підходи, до яких належать застосування декспантенола, гіалуронової кислоти, їх комбінацій та вітамінів А, групи В, С та Е.

Декспантенол - похідне Д-пантотенової кислоти – вітаміну групи В, яка є попередником коензиму А, приймає участь у різних метаболічних процесах, захищає клітини та органи від оксидативного стресу, посилює проліферативну активність та стимулює міграцію епітеліальних клітин, чим прискорює епітелізацію, сприяє загоєнню пошкоджень [65,66].

Натрію гіалуронат (гіалуронова кислота) за хімічною структурою, молекулярною масою та реологічними властивостями, подібна до муцину, який утворює один з шарів сльозової плівки. Сприяє загоєнню уражень, проліферації та міграції епітеліальних клітин рогівки, дозволяє зберігати поверхню очного яблука вологою [65, 67, 68, 69].

Гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза) — має захисну та зволожуючу дію чим покращує епітелізацію та регенерацію тканини рогівки. Препарат має високі в'язучі властивості і зволожує передню поверхню ока, запобігаючи пересиханню, забезпечує підвищує в'язкість рідини, внаслідок чого уповільнюється її витікання та збільшується тривалість контакту з рогівкою.

Місцеве застосування вітаміну А, С та Е стимулює ріст епітеліальних клітин та має антиоксидантну дію. Антиоксиданти діють як кооперативна мережа, використовуючи низку окисно-відновних реакцій. Ці сполуки відносять до речовин антирадикального захисту або «прямих» антиоксидантів за рахунок зменшення кількості вільного кисню в клітині шляхом активації його утилізації, підвищення активності процесів окислення та фосфорилювання і здатності відновлювати ліпідні радикали [65, 127,131,132].

1.5.2.Гіпербарична оксигенація при лікуванні захворювань ока

Патологічні зміни в організмі сприяють зниженню забезпечення киснем (гіпоксії) ураженого органу через запалення, спазм судин, набряк тканин або зниження кількості гемоглобіну, який транспортує кисень до органів і тканин.

Гіпоксія – це неспроможність системи транспортування в організмі кисню в кількості, достатній, щоб забезпечити метаболічні потреби клітин та тканин, швидкої доставки кисню у спокої та при навантаженні [70,71].

Вона може бути результатом:

- 1) зменшення надходження кисню до крові;
- 2) зниження здатності крові транспортувати кисень;
- 3) зменшення перфузії тканин нормально оксигенованою кров'ю;
- 4) порушення транспорту кисню з тканинного капіляра в інтерстиціальний простір та клітину [76].

У патогенезі багатьох очних захворювань на перший план виступають ішемічні, гемодинамічні зрушення, набряк тканин, що знаходяться у стані оборотного парабіозу. Тобто можна говорити про дві форми гіпоксії: гемодинамічну, викликану зниженням швидкості тканинного кровотоку, та тканинну, пов'язану зі зменшенням ефективної дифузії кисню у тканинах. Незалежно від виду гіпоксії в основі характерних для неї порушень закладені енергодефіцит та активація вільнорадикальних процесів. Розлади гіпоксичного та вільнорадикального генезу по мірі їх наростання ведуть до деструкції клітин, а припинення доставки кисню викликає у тканині зсув окислювально-відновної рівноваги [76].

В результаті гіпоксії, яка розвивається у пацієнтів з БК, порушення функції епітеліального бар'єру, набряку рогівки та змін в стромі приєднується ендотеліальна дисфункція. Запускаються процеси адаптації клітин до нестачі кисню: змінюється метаболізм, виробляються активні форми кисню, посилюється ангиогенез, прогресує апоптоз [75].

Для корекції та лікування таких станів розроблені різні методи кисневої терапії (оксигенотерапії). Оскільки для боротьби з цими формами гіпоксії застосування кисню при нормальному атмосферному тиску є малоефективним, виникла необхідність ширше використовувати можливості гіпербаричної оксигенації (ГБО).

ГБО – вид інтенсивної терапії, заснований на лікувальних властивостях кисню, який подається під тиском вище атмосферного, що збільшує його доставку до тканин за рахунок додаткового розчинення в плазмі крові та рідких середовищах ока. Процес полягає у вдиханні 100% кисню за умови підвищеного повітряного тиску у барокамерах, що підвищує кількість молекул кисню, які потрапляють в організм при кожному вдиху. Метод використовують в комплексі з іншими лікувальними заходами, як доповнення до традиційної терапії.

Можливості ГБО:

- поліпшення проникнення кисню з легень у кровоносні судини;
- забезпечення насичення гемоглобіну киснем до 100%;
- значне збільшення кількості кисню, розчиненого в плазмі крові та інших рідких середовищах організму.

Метод ГБО дозволяє лікувати майже будь-які захворювання, що супроводжуються гіпоксією. За допомогою барокамери вдається зменшити або ліквідувати кисневе голодування в ураженому органі, нормалізувати метаболічні процеси, відновити його функцію і підвищити стійкість до хвороботворних чинників. Окремо слід звернути увагу на одну з проблем сучасної медицини – утворення біоплівки різними видами мікроорганізмів, що сприяє розвитку антибіотикорезистентності та є однією з причин гіпоксії. ГБО викликає зміну в структурі біоплівки за рахунок реоксигенації, що призводить до посилення бактерицидної активності антибактеріальних препаратів [82, 83]

За даними літератури, застосування ГБО у клінічно здорових людей дозволяє підвищити адаптаційні можливості організму і знизити ризик виникнення хвороб: сеанси ГБО зменшують втому, підвищують м'язовий тонус, відновлюють сили після напруженої роботи, мають антистресову, загальнозміцнюючу і тонізуючу дію, зменшують несприятливий вплив забрудненої атмосфери. Після курсу лікування пацієнти відзначають покращення працездатності і стабілізацію психоемоційного стану [71,74,76].

Ефекти ГБО

Дія ГБО має антигіпоксичну скерованість та викликає низку позитивних ефектів, а саме:

- біоенергетичний (нормалізація енергетичного балансу клітин)
- бактеріостатичний (пригнічує життєдіяльність мікроорганізмів, особливо анаеробної флори)
- антимікробний (за рахунок реактивного утворення реактивних видів кисню)
- детоксикаційний (попереджає утворення токсичних метаболітів та активує їх руйнування)
- репаративний (активує біосинтетичні та репаративні процеси)
- фармакодинамічний (потенціює дію антибактеріальних, антиаритмічних, діуретичних, цитостатичних препаратів та водночас знижує активність гіпотензивних і наркотичних препаратів,
- покращуючий мікорциркуляцію в органах,
- деблокуючий (деблокування інактивованого міоглобіну, гемоглобіну та цитохромоксидази)
- оксидативний (стимуляція перекисного окислення ліпідів і окислювальних процесів в фізіологічних межах)
- тренуючий (посилює систему антиоксидантного захисту організму)
- протизапальний
- імунокорегуючий.

Під впливом ГБО нормалізується енергетичний баланс, відбувається регуляція функціональної та метаболічної активності клітини, що сприяє підвищенню стійкості організму у відповідь на екстремальний вплив, усувається гіпоксія, поліпшується тканинний обмін, покращується мікроциркуляція, прискорюється процес загоєння та епітеліалізації різних ран [79,80,81].

При хронічних захворюваннях курс ГБО сприяє досить тривалій ремісії, подовжує проміжки між загостреннями, сповільнює прогресування

хвороби. Позитивний ефект ГБО, за даними різних авторів, не зникає відразу після сеансу, а зберігається від декількох місяців до року [72, 73, 76].

За даними літератури, в офтальмології ГБО застосовується при гострих та хронічних патологічних станах: гострих порушеннях кровообігу в центральній артерії або центральній вені сітківки, їх гілках; судинній патології зорового нерва (передня, задня ішемічна нейропатія), захворюваннях рогівки, зорового нерву (токсичне ураження, ретробульбарний неврит, часткова атрофія), первинній відкритокутовій глаукомі, запальних захворюваннях судинної оболонки, дистрофіях (дегенераціях) сітківки, травмах органу зору, діабетичній ретинопатії, а також в післяопераційному періоді [76,77,85].

При патології рогової оболонки позитивний ефект спостерігався при лікуванні опіків, запальних та дистрофічних захворювань, після хірургії птерігію. Цей ефект досягається за рахунок стимуляції епітелізації, що сприяє розсмоктуванню інфільтратів або переходу їх в локальне помутніння, більш швидкому очищенню виразки, зменшенні проявів запалення. При дистрофії рогівки зменшується її товщина, поверхня стає менш шорсткою. ГБО широко застосовується також після кератопластики, сприяючи кращому приживленню трансплантата, попереджає розвиток небажаної надлишкової неоваскуляризації, покращує прогноз та скорочує термін лікування [77,78,85].

Зазвичай тривалість лікування становить від 5 до 10 сеансів (в залежності від причини захворювання) в режимі 1,3 – 1,5 ата. тривалістю 40-60 хвилин по одному сеансу в день [76,84].

Передозування киснем (гіпероксія) може призвести до негативного клінічного ефекту. Основною патогенетичною ланкою ушкоджуючої дії є посилення перекисного окислення ліпідів. Таким чином, ГБО як крайній захід гіпероксії має виражений стресорний вплив на організм в цілому і спричиняє спеціалізовану адаптацію стосовно токсичної дії вільнорадикальних форм кисню. Ступінь адаптаційних перебудов значним

чином залежить від реактивності організму. Рівень реактивності організму визначається генетичними й фенотипічними особливостями організму, ступенем впливу патологічного фактора, супровідної медикаментозної терапії тощо [72,74,76, 84].

Раціональне дозування гіпероксії повинно визначатися станом реактивності хворого з урахуванням фармакотерапії. Відпрацьовані методики та постійний контроль забезпечують відсутність небажаних ефектів, як правило пацієнти добре переносять сеанси ГБО.

Протипоказання до призначення ГБО:

1. Запалення придаткових пазух носа
2. Наявність порожнин у легенях
3. Двостороння зливна пневмонія
4. Тяжкі форми гіпертонічної хвороби
5. Нестабільна гемодинаміка
6. Епілепсія (або будь-які інші судомні напади)
7. Клаустрофобія
8. Підвищена чутливість до кисню
9. Порушення прохідності слухових (євстахієвих) труб і каналів, що з'єднують приносові пазухи із зовнішнім середовищем (поліпи і запальні процеси в носоглотці, середньому вусі, приносових пазухах).

До факторів ризику застосування ГБО у офтальмологічних хворих можна віднести повторні крововиливи в сітківку за короткий проміжок часу, артеріовенозні шунти, високий ВОТ, наявність тонкостінних, неповноцінних в анатомічному відношенні судин. Фактори ризику не є абсолютними протипоказаннями для проведення ГБО, оскільки в цих випадках можна або корегувати їх медикаментозно, або проводити сеанси оксигенації переривчастими курсами за індивідуальною програмою [76].

1.5.3. Застосування озону в офтальмології

Озон – один з найважливіших газів, присутніх у стратосфері, основною функцією якого є поглинання більшої частини УФ-випромінювання. Він складається з трьох атомів кисню і характеризується вищим енергетичним рівнем по відношенню до молекулярного кисню (O_2). У газоподібному стані це нестійка речовина, яка має специфічний запах і являється сильним окислювачем, набагато сильнішим ніж кисень. Завдяки окислювальним, бактерицидним та дезінфікуючим властивостям озон використовують як відбілюючий та дезінфікуючий засіб.

Перші згадки про озон у світовій літературі датуються 1915 роком, коли його вперше було застосовано під час першої світової війни. Перші роботи із застосування озону в офтальмології для лікування дегенеративної макулодистрофії опубліковані в 1990 році, а згодом було запропоновано застосовувати озон в лікуванні вірусних кон'юнктивітів і кератитів, дегенерації рогівки, гнійній виразці рогівки, хімічних опіках ока, пігментній дегенерації сітківки, захворюваннях зорового нерву, дистрофічних змінах судинної оболонки, міопії високого ступеню [86, 87, 88, 91].

Методики місцевого застосування озону для лікування поділяються на:

- газоподібні – застосовується суміш озону та кисню, яка безпосередньо контактує з тканинами. Методика відноситься до короткочасної швидкої дії;
- рідинні – суміш озону та кисню попередньо розчиняється в водних розчинах до необхідної концентрації і озон контактує з тканинами через водяний буфер. Забезпечує пролонгований ефект (період напіввиведення складає 2 години) з більш м'яким впливом;
- олійні розчини – озон поєднується з поліненасиченими жирними кислотами, які являються його носіями (озоніди). Вони значно відрізняються за якісними характеристиками та механізмами впливу на тканини від газоподібних та рідинних методик і мають найдовший термін дії [88, 89, 90, 91].

Окислювальні властивості газоподібного озону перевищують властивості йоду та кисню, і додатково застосовуються для стерилізації хірургічного інструментарію в медицині, а також для знезараження питної води [86,93].

Озон впливає на 3 фази (запальну, проліферативну, реструктуризуючу) під час загоєння ран і стимулює швидший та ефективніший процес відновлення, крім того є нетоксичним для епітеліальних тканин і не викликає сенсibiliзації. В офтальмологічній практиці використовуються наступні топічні форми озону:

- газоподібний озон, включений у сольовий розчин, - є дуже нестабільним, швидко розпадається і через 4 години приблизно залишається близько 25% від початкової кількості озону.
- озон, зв'язаний з жирними кислотами рослинних олій (оливкової або соняшникової), з утворенням озонідів, які є стабільними і можуть зберігатися тривалий час, що дозволяє пролонговано використовувати окислювальний потенціал газоподібного озону.

Озонування рослинних олій утворює сполуки кисню, такі як альдегіди та перокси (озоніди, гідроперокси, полімерні перокси).

При контакті з бактеріями та грибами озоніди забезпечують [87 - 90]:

- пряме окисне пошкодження нуклеїнових кислот та мембранних білків;
- пошкодження клітинних мембран;
- блокування клітинного дихання;
- припинення активності ферментів;
- руйнування захисної оболонки біоплівки за рахунок швидкого окислення позаклітинних полісахаридів, які забезпечують біоплівкам їх адгезивну природу.

Озонована олія забезпечує

А. антисептичну активність шляхом:

- прямого окислення: повільне вивільнення O_3 , триоксоланові ліпоперокси (H_2O_2) знищення різних патогенів шляхом окислення;

- взаємодії з макромолекулами: (нуклеїновими кислоти, мембранними білками та ферментами) вірусів та бактерій;

Б. протизапальний ефект за рахунок:

- блокування прозапальних факторів – інтерлейкінів (цитокінів);
- окислення простагландинів
- покращення місцевого кровообігу та синтезу протизапальних молекул;

В. імуномодуючий ефект, а саме:

- активує систему пероксидаз;
- стимулює синтез інтерферону;
- посилює фагоцитоз;
- активує місцевий імунітет.

Г. посилює регенерацію за рахунок:

- стимуляції вивільнення факторів росту PDGF, TGF та VEGF;
- стимулювання проліферації фібробластів та кератинобластів у процесах відновлення тканин;
- стимулювання репаративних процесів;
- стимуляції утворення грануляційної тканини.

Озонована олія без використання емульгаторів може подразнювати поверхню слизової оболонки ока. Використання малих ліпосом (наносом) забезпечує краще зчеплення та проникнення на рівень зовнішніх мембран збудників хвороби із збільшенням ефективності. Доставка озонованої олії у вигляді ліпосом підвищує її дезінфікуючі властивості та біосумісність із тканинами очної поверхні, забезпечуючи наступні переваги [88,89,93]:

- зниження напруження поверхні сльозової плівки;
- краща адгезія та високий рівень проникнення в клітини (бактерії);
- краща біосумісність;
- фосфоліпіди ліпосом усувають сухість та дискомфорт;
- висока циркуляція ліпідів у плівці і очищення поверхні ока.

Місцева форма O_3 збільшує експресію факторів росту, таких як PDGF, TGF- β і VEGF, і, активуючи транскрипційний фактор NF- κ B, здатна регулювати запальні реакції і весь процес загоєння ран [87,89].

Доведено, що ліпосомальна озонована олія в поєднанні з гіпромелозою подавляють життєздатність бактерій, попереджають формування нових біоплівки і викликають руйнування вже існуючих, стимулюють експресію антимікробних пептидів і утворення епітеліальних клітин [92, 95].

Також озоновані олії добре зарекомендували себе у боротьбі з грибковими культурами, що відіграє важливу роль в лікувальному процесі, попереджаючи приєднання вторинної інфекції [94].

Висновки до розділу

Захворювання рогової оболонки, є однією з основних причин слабкості та сліпоти в Україні та світі, і провідне місце серед цих захворювань, як за поширеністю, так і за частотою ускладнень, особливо у осіб працездатного віку, посідають БК.

Виникнення значних деструктивних змін рогівки, типових для даної патології, значно знижує гостроту зору аж до сліпоти, а приєднання внутрішньоочної інфекції може навіть спричинити анатомічну загибель ока та закінчитися його видаленням. Водночас поліморфізм етіологічних факторів і клінічного перебігу БК призводять до труднощів його діагностики та лікування.

Проаналізувавши сучасні публікації, які висвітлюють дану тему, ми дійшли висновку, що БК є поліетіологічним захворюванням з швидкопрогресуючим перебігом, яке потребує невідкладного початку лікування, спрямованого на усі основні ланки патогенезу. Проте лікування БК є складним і має враховувати чутливість збудників, яка постійно змінюється.

Представлені в літературі результати досліджень свідчать про збільшення кількості випадків БК з резистентністю до проведеної терапії.

Крім того, зростання в останні роки кількості штамів бактерій, стійких до багатьох антибіотиків, що використовуються в медичній практиці, істотно погіршила ефективність стандартних схем лікування, отже актуальність профілактики та лікування БК, розробки нових препаратів та методів усунення гіпоксії в тканинах рогівки і стимуляції її регенерації неухильно зростає.

Ефективність проведеного лікування багато в чому визначається правильно поставленим діагнозом, який враховує все різноманіття етіологічних факторів та клінічного перебігу. Оскільки видовий склад мікрофлори поверхні ока, її чутливість до антибактеріальних препаратів постійно змінюється, це потребує динамічного спостереження й аналізу отриманих даних. Отже для пошуку нових, більш ефективних методів лікування, ключового значення набуває рання мікробіологічна діагностика з урахуванням факторів, що впливають на результат посіву.

На сьогодні існує потреба в нових стратегіях, спрямованих на нормалізацію метаболізму, сприяння регенерації рогівки, а також на розробку нових методів доставки антимікробних агентів і запобіганню утворення біоплівки.

Останніми роками в різних сферах медицини спостерігається підвищений інтерес до гіпербаричної оксигенації, яка дозволяє лікувати будь-які захворювання, що супроводжуються гіпоксією. За допомогою ГБО вдається зменшити або ліквідувати кисневе голодування в ураженому органі, відновити його функцію і підвищити стійкість до патогенів, підтримувати гомеостаз кисню на достатньому рівні, покращити метаболізм органів та тканин. Оксигенотерапія здійснює коригуючий вплив на гнійно-запальний процес шляхом стимуляції репаративних процесів, підвищує чутливість патогенної мікрофлори до антибактеріальних препаратів в умовах гіпероксії та зміну структури біоплівки.

За даними літератури, розвиток запалення рогівки призводить до її гіпоксії, що потребує застосування методів, спрямованих на підвищення

доставки кисню. Доведено, що покращення оксигенації при сприяє формуванню більш прозорих помутнінь рогової оболонки.

Досить новим напрямком в офтальмології є озонотерапія, зокрема лікування озонованою олією, яка забезпечує стимуляцію системи антиоксидантного захисту, зменшення гіпоксії й активацію метаболізму, включаючи вуглеводний і ліпідний обмін, та покращення кровообігу. Лікування озонованою олією демонструє більшу відновлювальну активність в порівнянні з озонованими водними розчинами, зменшує ризик утворення рубцевих тканин, має виражені протизапальні та бактерицидні властивості, сприяє відновленню тканин, зменшуючи випаровування шару води та забезпечуючи додаткову оксигенацію та підтримання гомеостазу, що позитивно впливає на процеси відновлення.

На сьогодні доступні роботи із застосування озону в лікуванні вікової та спадкової дистрофії сітківки, вірусних і дегенеративних захворювань поверхні ока, запалення й атрофії зорового нерву, міопії, відшарування сітківки, діабетичної ретинопатії, однак інформація про застосування озонованої олії, а також її поєднання з ГБО в комплексному лікуванні БК в проаналізованій нами літературі відсутня.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН РОБОТИ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика пацієнтів. Дизайн дослідження.

Дисертаційна робота та клінічні спостереження виконувались на базі кафедри офтальмології «Дніпровського державного медичного університету» - в офтальмологічному відділенні КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня».

Нами обстежено та проліковано 98 хворих (98 очей) на БК, з них чоловіків 55 (56,1%), жінок 43 (43,9%) віком від 18 до 82 років (середній вік 44,5(15,9) років). Захворювання частіше зустрічалось у людей працездатного віку (80 осіб, що становило 81,6 % від загальної кількості хворих).

Пацієнти з БК були випадково розподілені на 3 клінічні групи, залежно від застосованої схеми лікування: група порівняння 1 (32 хворих), пацієнти якої отримували стандартне комплексне лікування БК, група порівняння 2 (33 хворих), які отримували комплексне лікування БК з додатковим призначенням ГБО, та основна група (33 хворих), що отримували комплексне лікування БК з додатковим призначенням ГБО та ліпосомального розчину на основі озону.

Участь пацієнтів в дослідженні була добровільною, всі учасники були поінформовані про методи дослідження та схеми лікування і підписали інформовану згоду.

Усі виділені клінічні групи були статистично співставними ($p > 0,05$) за кількістю, віком, статтю пацієнтів (табл. 2.1).

Розподіл пацієнтів груп дослідження з БК за віком та статтю

Характеристика		Група порівняння 1 (n= 32)	Група порівняння 2 (n=33)	Основна група (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 (SD)		46,4 (15,9)	43,4 (15,0)	43,8 (17,2)	$p_F=0,710$

Примітка. Значущість відмінностей показників між групами дослідження оцінена за критеріями χ^2 (p_{χ^2}) та ANOVA (p_F)

Для визначення показників норми було проведене дослідження мікрофлори клінічно здорової кон'юнктиви у осіб різного віку без клінічних ознак запалення (30 осіб), та визначення біохімічних показників слюзової рідини у 15 клінічно здорових осіб (30 очей) різного віку.

Критерії включення в дослідження:

- кератит бактеріальної етіології;
- позитивні дані про наявність бактеріальної флори за даними посіву з кон'юнктиви;
- інформована письмова згода пацієнта на проведення дослідження, лікування та виконання всіх рекомендацій;
- вік старше 18 років.

Критерії виключення з дослідження:

- важка соматична патологія в стадії декомпенсації;
- захворювання крові;
- цукровий діабет;
- супутні офтальмологічні захворювання (хронічні запальні процеси повік, глаукома; патологія сітківки, онкологічні захворювання);
- наявність епітеліальних дистрофій рогівки в поєднанні зі стромальними або ендотеліальними дистрофіями.

- недотримання пацієнтом режиму прийому призначених лікарських засобів та термінів явки для контрольного динамічного спостереження;
- вірусні ураження рогової оболонки;
- аутоімунні захворювання;
- відмова пацієнта від виконання діагностичних досліджень або недотримання термінів їх проходження;
- вік молодше 18 років;
- вагітність та період лактації.

2.2. Методи дослідження

У всіх хворих на бактеріальний кератит проводили детальний збір скарг, анамнезу життя та захворювання, комплексне офтальмологічне обстеження, мікробіологічне дослідження й визначення чутливості до протимікробних засобів, біохімічні дослідження сльозової рідини та статистична обробка отриманих даних при госпіталізації, на 10 день лікування і через 1 місяць. Всі проведені клінічні обстеження були неінвазивними. При проведенні всіх процедур дотримувались правил асептики та антисептики.

Прилади, лікарські препарати та вироби медичного призначення, які використовувались при проведенні досліджень, дозволені до використання у медичній практиці та сертифіковані.

Дослідження проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» і «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» та схвалені комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету при плануванні дисертаційної роботи (протокол засідання № 2 від 26.10.2021 року) та після її завершення (протокол засідання № 24 від 15.01.2025 року).

2.2.1 Методи офтальмологічних досліджень

Збір скарг та анамнезу. Пацієнти пред'являли скарги на біль, прогресуюче зниження зору, почервоніння, відчуття стороннього тіла, світлобоязнь, слезотечу, слизово-гнійні або гнійні виділення з ока. Вираженість скарг оцінювалась пацієнтом суб'єктивно.

Під час збору анамнезу захворювання звертали увагу на фактори, що виступили тригером запалення рогівки: травми, оперативні втручання, користування контактними лінзами; термін від початку виникнення захворювання до звернення за офтальмологічною допомогою, лікування за місцем мешкання, використання очних крапель без призначення лікаря.

При зборі анамнезу життя звертали увагу на професійну діяльність пацієнта, застосування препаратів з метою лікування іншої патології, перенесені захворювання та оперативні втручання.

Візометрія. Визначення гостроти зору проводилось за допомогою фороптора Huvitz HDR 7000 і проектора знаків CCP-3100 за загальноприйнятою методикою з відстані 5 метрів без корекції та з корекцією, яка дозволяла досягти максимальної гостроти зору.

Для визначення гостроти зору нижче 0,1 використовували набір оптотипів Поляка.

Щоб усунути вплив рефракції на отримані показники при оцінці ефективності лікування, ми застосовували для аналізу результати дослідження гостроти зору з корекцією.

Авторефрактометрія. Рефракцію пацієнтів визначали об'єктивним методом за допомогою приладу Huvitz Auto-Ref-Keratometer HRK-7000. Вимірювання для кожного ока (якщо дозволяла прозорість оптичного середовища) проводилося тричі та фіксували середнє значення вимірювань в діоптріях (сферична та циліндрична сила вимірювалась з точністю до - 0,25 дптр). Отримані середні показники рефракції використовували для визначення найвищої гостроти зору з корекцією.

Пневмотонометрія. Проводилась за допомогою пневмотонометра Huvitz. Занеможливості провести дослідження внаслідок вираженого рогівкового синдрому при надходженні в стаціонар, ВОР оцінювали орієнтовним методом (пальпаторно) з обов'язковим проведенням пневмотонометрії після зменшення вираженості рогівкового синдрому.

Біомікроскопія. Дослідження переднього відрізка проводилося за допомогою щілинної лампи SLM-2ER Kanghua. Ми проводили огляд і оцінку стану повік, кон'юнктивальної порожнини, рогової оболонки, глибини та прозорості вологи передньої камери, стану райдужки та кришталика.

Для зручності представлення результатів і проведення аналізу змін клінічних показників у пацієнтів основної групи та 1 і 2 груп порівняння - отримані результати було представлено у балах.

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

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;
- помірна інфільтрація (1 бал);
- виражена інфільтрація (2 бали);
- дифузна інфільтрація (3 бали).

III. 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).

IV. Виділення з кон'юнктивальної порожнини:

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



Рис. 2.1 Біомікроскопія переднього відрізка хворого на БК

Проба з флюоресцеїном – виконувалась для кращої візуалізації зони ураження з застосуванням одноразових стерильних паперових смужок просочених розчином флюоресцеїну. Перед застосуванням смужки зволожували фізіологічним розчином після чого розташовували в нижньому кон'юнктивальному склепінні для вивільнення барвника на 15-20 секунд. Потім просили пацієнта зробити 3-5 кліпань (для рівномірного розподілу і забарвлення уражених частин рогівки). Оцінювали результат при використанні щілинної лампи з кобальтовим - синім фільтром.

Оцінку розповсюдженості патологічного процесу проводили з використанням шкали National Eye Institute, USA [96], яка була розроблена для оцінки ступеню кератопатії при синдромі сухого ока. Ми застосували принцип даної шкали для оцінки ураження рогівки при бактеріальному кератиті.

Площу ураження рогівки визначали таким чином: всю поверхню поділили на 5 сегментів: центральний, верхній, нижній, латеральний, медіальний і в кожному з них оцінювали площу дефекта епітелія за 3-бальною шкалою (рис. 2.2), де:

- профарбовування відсутнє (0 балів);
- профарбовування слабке, до $\frac{1}{3}$ сегмента (1 бал);
- помірне профарбовування, до $\frac{1}{2}$ сегмента (2 бали);
- виражене профарбовування, більше половини або весь сегмент (3 бали)

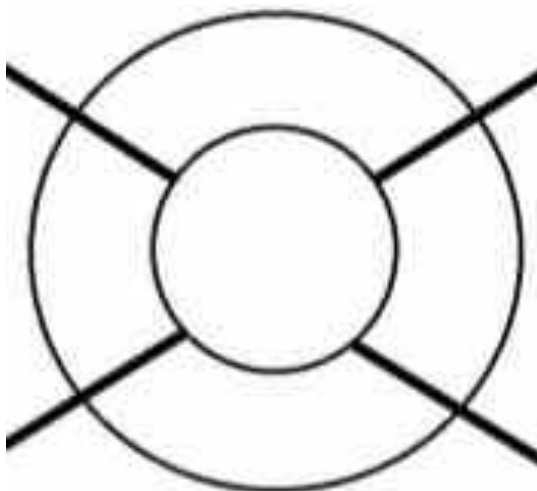


Рис. 2.2 Схема рогівки

Тест Ширмера. Для проведення застосовували смужку фільтрувального паперу довжиною 35 мм та шириною 5 мм, частину якої згинали на 5 мм і закладали за нижню повіку на 5 хв. визначали довжину її вологої частини (у нормі цей показник становить 15 мм і більше).

Тест Норна. Проводили з використанням одноразових стерильних паперових смужок просочених розчином флюоресцеїну. Перед

застосуванням смужки зволожували фізіологічним розчином після чого розташовували в нижньому кон'юнктивальному склепінні для вивільнення барвника на 15-20 секунд. Потім смужки прибирали і просили пацієнта зробити 3-5 кліпань (для рівномірного розподілу барвника). Через деякий час починали з'являтися темні плями – місця розриву слъозної плівки. Оцінку результату проводили при використанні щілинної лампи з кобальтовим-синім фільтром, враховували час між останнім кліпанням і появою перших розривів слъозової плівки. В нормі цей час становить 10 секунд та більше.

Офтальмоскопія. При належній прозорості оптичних середовищ оцінювали стан очного дна за допомогою прямого офтальмоскопа Heine K 180.

Ультразвукове дослідження (В – сканування) є неінвазивним методом дослідження, який забезпечує додаткову інформацію, необхідну для уточнення діагнозу, визначення критеріїв виключення з дослідження, вибору методу лікування та контролю його ефективності. Нами використовувалася для обстеження внутрішньоочних структур, виключення запальних захворювань та новоутворень заднього відділу ока.

Оптична-когерентна томографія (ОКТ) (переднього відрізка) - метод дослідження, який дозволяє зробити високоточні безконтактні неінвазивні виміри з високоякісною деталізацією зображення, забезпечує додаткову інформацію, необхідну для уточнення діагнозу, вибору методу лікування та контролю його ефективності. Обстеження проводили на апараті Optovue RTVueRT-100. В ході дослідження ми оцінювали анатомічну та морфологічну структуру рогівки, вимірювали глибину ураженої частини. Для зручності проведення аналізу та представлення результатів застосували наступну бальну шкалу:

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.

Для оцінки результатів до та після лікування дослідження проводились в однойменних ділянках (рис. 2.3, 2.4).

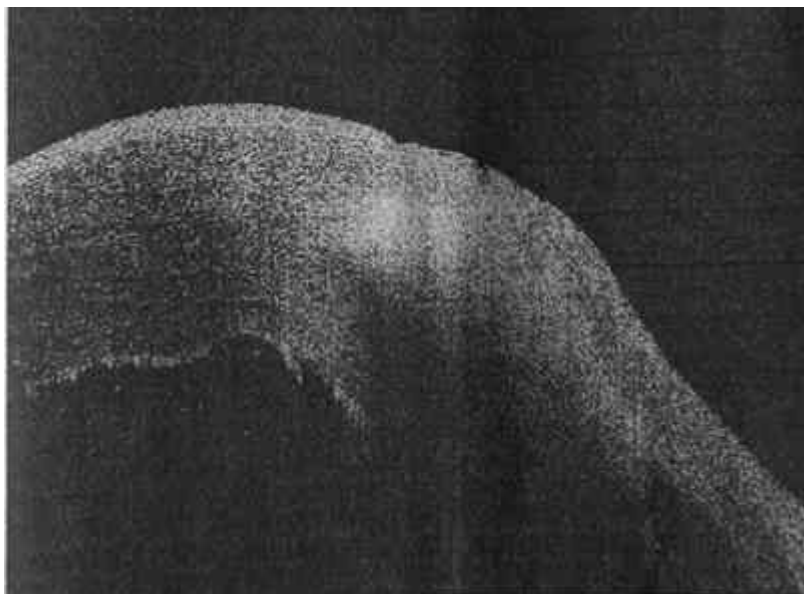


Рис. 2.3 ОКТ рогової оболонки при патології

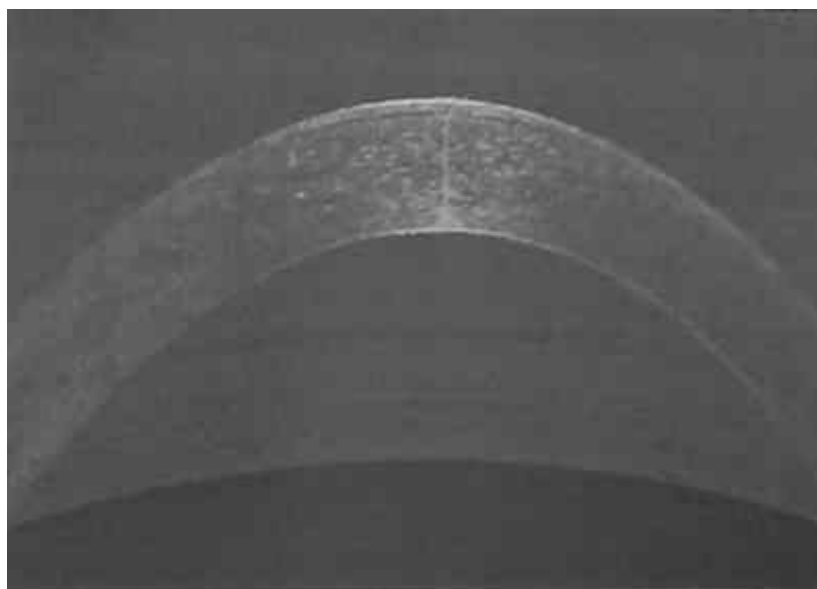


Рис. 2.4 ОКТ рогової оболонки в нормі

2.2.2 Методи мікробіологічних досліджень

Виділення чистої культури та її ідентифікація

Забір та мікробіологічне дослідження клінічного матеріалу проводилися згідно з Європейським керівництвом з клінічної мікробіології, вказівками Європейського комітету з тестування на чутливість до антибіотиків [97-100].

Забір матеріалу відбувався вранці до гігієнічного туалету та щонайменше через 12 год. після останньої інстиляції антибактеріального препарату. Отриманий біологічний матеріал *ex tempore* брали в роботу.

Для селективного виділення роду *Staphylococcus* використовували манітол-сольовий агар, для роду *Streptococcus* – відповідний селективний агар. Для виділення бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* та інших невибагливих грам-негативних мікроорганізмів – середовище Ендо. Для виділення грибів патологічний матеріал засівали на агар Сабуро з гентаміцином. Для неселективної культивування, вирощування вибагливих мікроорганізмів та оцінки гемолітичної активності використовували колумбійський агар з 5% овечої крові.

Засіяні чашки Петрі витримували в термостаті протягом 72 год. при температурі 37°C. Чашки Петрі з агаром Сабуро витримували до 7 діб (3 доби в термостаті та 4 за кімнатної температури) [97].

Ідентифікація мікроорганізмів проводилася з урахуванням морфологічних, тінкторіальних, культуральних та біохімічних властивостей згідно Визначника бактерій Берджі. Для ідентифікації використовували комерційні тест-набори, всі досліди з ідентифікації проводили в 3-кратному повторенні.

Грам-позитивні коки диференціювали за здатністю продукувати каталазу (10% розчин перекису водню). Для ідентифікації *Staphylococcus spp.* використовували такі показники біохімічної активності: уреаза, аргінін, орнітин, β -галактозидаза, β -глюкуронідаза, ескулін, нітрати, фосфатаза, галактоза, сахароза, трегалоза, манітол, ксилоза, мальтоза, маноза, лактоза.

Швидко ідентифікацію *S. aureus* проводили на основі наявності характерного пігменту, плазма-коагулазної активності та на хромогенному агарі.

Для ідентифікації *Streptococcus spp.* та інших споріднених коків використовували такі показники біохімічної активності: гіпурат, фосфатаза, лейцин амінопептидаза, β -глюкуронідаза, α -галактозидаза, ескулін, аргінін, уреаза, манітол, сорбітол, трегалоза, лактоза, рафіноза, інουλін, мелібіоза, рибоза. Гемолітичну активність визначали на кров'яному агарі. Проводили пробу на чутливість до оптохіну та дезоксихолату. Досліди доповнені тестом на ацетоїн та гідроліз пірролідоніл- β -нафтіламід.

Грам-негативні мікроорганізми диференціювали за наявністю цитохромоксидази та здатністю ферментувати / окислювати глюкозу в анаеробних умовах. Для ідентифікації сімейства *Enterobacteriaceae* використовували біохімічні показники: уреаза, аргінін, орнітин, лізин, сірководень, цитрат Сіммонса, малонат, β -галактозидаза, саліцин, сорбітол, мелібіоза, целобіоза, лактоза, трегалоза, манітол, β -глюкуронідаза, дульцит, адонітол, арабітол, сахароза, інозітол, рафіноза, ескулін, β -ксилозидаза. Для ідентифікації не-ферментаторів та деяких ферментаторів глюкози використовували наступні показники біохімічної активності: аргінін, індол, уреаза, глюкоза, лізин, фруктоза, сахароза, інозитол, β -галактозидаза, фосфатаза, бета-глюкуронідаза, N-ацетил- β -D-глюкозамінідаза, манітол, ксилоза, целобіоза, галактоза, нітрати, нітрити, ескулін, гамма-глутамілтрансфераза, лактоза, мальтоза, трегалоза, цитрат Сіммонса.

Ідентифікацію грибів роду *Candida* проводили шляхом пересіву на хромогенне середовище та, за необхідності, з використанням тестів на уреазу, сахарозу, мальтозу, лактозу, галактозу, трегалозу, целобіозу, пролін. Ідентифікацію пліснявих грибів проводили з урахуванням культуральних особливостей та морфології спорангію.

Діагностичні комерційні тест-набори дозволяли присвоїти кожному ізоляту 8-ми або 9-ти значний номер для подальшої ідентифікації за

допомогою книги кодів, яка, в тому числі, давала змогу встановити відсоток точності ідентифікації, а також Т-індекс типовості ізоляту. Книги кодів до вказаних наборів доступні онлайн [101].

Визначення чутливості до протимікробних засобів.

Вивчення профілю резистентності до антибіотиків проводили для усіх ізолятів, отриманих з ділянки стояння імплантату, згідно з рекомендаціями EUCAST [148, 149, 150].

Чутливість до більшості антибіотиків та ліпосомального розчину на основі озону « Озодроп» визначали диск-дифузійним методом. Тестування на чутливість до антибіотиків проводили на агарі Мюллера-Хінтона (МХА) або МХА з 5% дефібринованою кінською кров'ю з додаванням 20 мг/л β -NAD (МХА-К).

Були використані наступні диски з антибіотиками:

- для тестування ізолятів *Staphylococcus spp.*: бензилпеніцилін 1 ОД (P1), ампіцилін 2 мкг (AMP), цефокситин 30 мкг (CX), норфлоксацин 10 мкг (NX), ципрофлоксацин 5 мкг (CIP), левофлоксацин 5 мкг (LE), моксіфлоксацин 5 мкг (MO), амікацин 30 мкг (AK), гентаміцин 10 мкг (GEN), тобраміцин 10 мкг (TOB), еритроміцин 15 мкг (E), кліндаміцин 2 мкг (CD), тетрациклін 30 мкг (TET), тайгециклін 15 мкг (TGC), міноциклін 30 мкг (MIN), лінезолід 10 мкг (LZ), ріфампіцин 5 мкг (RIF), хлорамфенікол 30 мкг (C), фузидієва кислота 10 мкг (FC), лефамулін 5 мкг (LFM), триметоприм/сульфаметоксазол 25 мкг (COT);
- для тестування ізолятів *Streptococcus spp.*: бензилпеніцилін 1 ОД, ампіцилін 2 мкг, оксацилін 2 мкг (OX), цефепім 30 мкг (CPM), цефотаксім 5 мкг (CTX), цефтріаксон 30 мкг (CTR), цефуроксім (СХМ), норфлоксацин 10 мкг, ципрофлоксацин 5 мкг, левофлоксацин 5 мкг, тейкопланін 30 мкг (TEI), ванкоміцин 5 мкг (VA), еритроміцин 15 мкг, кліндаміцин 2 мкг, тетрациклін 30 мкг, тайгециклін 15 мкг, міноциклін 30 мкг, лінезолід 10 мкг, лефамулін 5 мкг, ріфампіцин 5 мкг, триметоприм/ сульфаметоксазол 25 мкг;

- для тестування ізолятів *Enterococcus spp.*: ампіцилін 2 мкг, іміпенем 10 мкг, норфлоксацин 10 мкг, гентаміцин 30 мкг, стрептоміцин 300 мкг (STR), тейкопланін 30 мкг, ванкоміцин 5 мкг, тігециклін 15 мкг, лінезолід 10 мкг;

- для тестування ізолятів НФГНМО: піперацилін 30 мкг (PI), піперацилін/ тазобактам 30/6 мкг (PIT), тікарцилін/ клавуланова кислота 75/10 мкг (TCC), цефепім 30 мкг, цефтазідім 10 мкг (CAZ), цефідерокол 30 мкг (FDC), цефтолозан/ тазобактам 30/10 мкг (C/T), доріпінем 10 мкг (DOR), іміпенем 10 мкг, меропенем 10 мкг (MER), азтреонам 30 мкг (AT), ципрофлоксацин 5 мкг, левофлоксацин 5 мкг, амікацин 30 мкг, гентаміцин 10 мкг, тобраміцин 10 мкг, триметоприм/ сульфаметоксазол 25 мкг;

- для тестування представників *Enterobacterales*: ампіцилін 10 мкг (AMP), ампіцилін/ сульбактам 10/10 мкг (A/S), амоксицилін/ клавуланова кислота 20/10 мкг (AMC), піперацилін 30 мкг, піперацилін/ тазобактам 30/6 мкг, тікарцилін 75 мкг, тікарцилін/ клавуланова кислота 75/10 мкг, цефепім 30 мкг, цефтазідім 10 мкг, цефтріаксон 30 мкг, цефотаксим 5 мкг, цефуроксім 30 мкг, цефідерокол 30 мкг, цефтолозан/ тазобактам 30/10 мкг, іміпенем 10 мкг, меропенем 10 мкг, азтреонам 30 мкг, ципрофлоксацин 5 мкг, моксіфлоксацин 5 мкг, левофлоксацин 5 мкг, офлоксацин 5 мкг, амікацин 30 мкг, тобраміцин 10 мкг, гентаміцин 10 мкг.

- для тестування ізолятів *H. influenzae*: бензилпеніцилін 1 ОД, ампіцилін 2 мкг (AMP), амоксицилін/ клавуланова кислота 2/1 мкг, піперацилін/ тазобактам 30/6 мкг, цефепім 30 мкг, цефіксим 5 мкг (CPM), цефотаксим 5 мкг, цефтолозан/ тазобактам 30/10 мкг, цефтріаксон 30 мкг, цефуроксім 30 мкг, ертапенем 10 мкг (ERT), іміпенем 10 мкг, меропенем 10 мкг, ципрофлоксацин 5 мкг, левофлоксацин 5 мкг, моксіфлоксацин 5 мкг, налідіксова кислота 30 мкг (NA), офлоксацин 5 мкг, тетрациклін 30 мкг, міноциклін 30 мкг, хлорамфенікол 30 мкг, триметоприм / сульфаметоксазол 25 мкг:

Методом мікросерійних розведень визначали чутливість до ванкоміцину у грам-позитивних коків, до колістину у грам-негативних паличок; до амфотерицину В, воріконазолу та ітраконазолу – у грибів.

За результатами дослідження клінічні ізоляти поділяли на чутливі, чутливі при збільшеній експозиції та стійкі до дії даного антибактеріального засобу.

Для контролю якості визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків використовували референтні штами *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida krusei* ATCC 6258 з музею живих культур кафедр мікробіології, вірусології, імунології, епідеміології та медико-біологічної фізики й інформатики ДДМУ. Тестування контрольних штамів проводили відповідно до описаних вище методів паралельно з дослідженням клінічних ізолятів. Результати визначення чутливості контрольних штамів мікроорганізмів співставляли з відповідними показниками їх паспортної характеристики. Якщо вони відповідали паспортним характеристикам цих штамів, то умови постановки експерименту вважали стандартними, а результати визначення чутливості клінічних ізолятів, отримані в цих умовах, визнавали достовірними.

2.2.3 Методи біохімічних досліджень

Забір сльози проводився дозатором піпеточним з одноразовими змінними наконечниками без інстиляції місцевого анестетика протягом 3-5 хвилин в пробірку типу «Епендорф».

Біохімічне дослідження сльозової рідини проводили в день госпіталізації, на 10 день лікування та через 1 місяць.

Визначення активності ферментів проводили спектрофотометричним методом з застосуванням ензиматичних методів аналізу за Bergmeyer H.N. [102]. Принцип методів – оптичний тест Варбурга, який заснований на зміні оптичної щільності розчинів при окисненні та відновленні нікотинамідних коферментів НАД та НАДФ [103-105].

Активність ЛДГ і МДГ сльози визначали спектрофотометричним методом за оптичним тестом Варбурга з адаптацією методик до малої кількості біологічного матеріалу. Визначення активності ЛДГ засновано на оцінці швидкості ферментативного окислення відновленого нікотинамідаденіндинуклеотида (НАДН), який інкубується з піруватом, по зменшенню оптичної щільності розчину, що досліджується при довжині хвилі 340 нм. Для визначення загальної активності ЛДГ використовують 0,05 мл сльози; в пробірку додають 1,0 мл буфера трис-НСІ 0,1 М, рН 7,4, 0,05 мл сльози, 0,05 мл 0,16 М НАДН і 0,05 мл 1,0 М піровиноградної кислоти, перемішують та вимірюють екстинкцію на спектрофотометрі при довжині хвилі 340 нм до та після інкубації на водяній бані при температурі 37°C протягом 30 хвилин.

Для визначення загальної активності МДГ до 1,0 мл буфера трис-НСІ 0,1 М, рН 7,4, додають 0,05 мл сльози, 0,05 мл 0,16 М НАДН и 0,05 мл 0,1 мМ розчину щавлевооцтової кислоти, перемішують та вимірюють екстинкцію на спектрофотометрі при довжині хвилі 340 нм до та після інкубації на водяній бані при температурі 37°C протягом 10 хвилин.

Визначення активності Г-6-ФДГ засновано на вимірюванні швидкості відновлення нікотинамідаденіндинуклеотидфосфата (НАДФ) в інкубаційному середовищі при насичуючих концентраціях глюкозо-6-фосфата і НАДФ та оптимальному значенні рН.

Активність ГП визначали спектрофотометричним методом за швидкістю утворення окисленого глутатіону за допомогою пов'язаної реакції з НАДФН-залежним ферментом глутатіонредуктазою, реєструючи зміни оптичної щільності при окисленні НАДФН. Для визначення в пробірку вносили 0,1 мл розчину, який складався з 0,1 М К-фосфатного буферу (рН 7,5) 2 мМ ЕДТА і 10 мМ відновленого глутатіону і 0,1 матеріалу для дослідження. Через 3 хвилини інкубації при 25°C вносили 0,01 мл 40 мМ гідроперекису трет-бутилу. Через 5 хвилин в реакційну суміш додавали 3,84 мл 0,5 М трис-НСІ буфера (рН 7,7) з 1 мМ ЕДТА. 2 мл отриманого розчину

одразу після цього додавали в кювету та додавали 0,05 мл 3,5 мМ НАДФН и 0,02 мл глутатіонредуктази (0,06 ед.), швидко перемішували і визначали зміни оптичної щільності протягом 1 хвилини при довжині хвилі 340 нм. на спектрофотометрі «Spescol – 210». Активність фермента вказували в мккат/ хв /л. Коефіцієнт варіації методики – 1,8 %.

Визначення вмісту загального білка в слюзовій рідині проводили колориметричним методом. Двовалентний свинець вступає в реакцію з лужним розчином з протеїновим пептидним зв'язком, внаслідок чого утворюється біуретовий комплекс фіолетового кольору. Тартрат натрію–калію попереджає осадження гідроксиду міді, а йодид калію попереджає самовідновлення міді. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації білку [106].

Для визначення вмісту сечовини в слюзовій рідині застосовували кінетичний тест з застосуванням уреази та глутаматдегідрогенази.

Сечовина гідролізується уреазою, в результаті чого утворюється амоній та карбонат. В ході другої реакції 2–оксоглутарат вступає в реакцію з амонієм в присутності глутаматдегідрогенази та коферменту НАДН, в результаті чого утворюється L-глутамат. В ході даної реакції 2 моля НАДН окислюються до НАД⁺ для кожного моля гідролізованої сечовини. Ступінь зменшення концентрації НАДН прямо пропорційна концентрації сечовини в зразку і вимірюється фотометричними способами [107-110].

2.2.4 Методи статистичної обробки

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою персонального комп'ютера з використанням ліцензійної програми STATISTICA (версія 6.1), серійний номер 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), для описання генеральної сукупності M 95% ДІ. Порівняння показників у динаміці проводили за Т-критерієм Стюдента, між групами – за параметричним дисперсійним аналізом ANOVA (F) з попарними порівняннями за критерієм Шеффе та t-критерієм Стюдента з поправками Бонферроні на множинні порівняння.

У випадках анормального розподілу кількісних даних відповідно використовували W-критерій Вілкоксона, непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса (H) та критерій Данна для попарних порівнянь.

Для якісних (номінальних) ознак розраховували відносні величини – частки та частоти. При порівняльному аналізі застосовувалися показники наочності.

При порівнянні груп за якісною ознакою проводили аналіз таблиць спряженості з розрахунком χ^2 статистики Пірсона, критерія Мак-Немара для повторних вимірів.

За критичний рівень статистичної значимості при перевірці усіх гіпотез прийнято $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ВИДОВИЙ СКЛАД МІКРОФЛОРИ В НОРМІ І ПРИ ПАТОЛОГІЇ

У кожної людини видовий склад мікрофлори має індивідуальний характер.

При фізіологічному стані взаємовідносини між організмом та нормальною мікрофлорою мають симбіотичний характер і забезпечують антимікробні властивості за рахунок синтезу антагоністичних продуктів: молочної кислоти, лізоциму, перекису водню, лактоцинів. Вивчення властивостей її представників має важливе значення для створення нових і покращення існуючих антибактеріальних препаратів.

Дослідження видового складу мікрофлори показали, що в більшості випадків вона представлена монокультурою, рідше має змішаний характер. За частотою виявлення на першому місці знаходяться *Staphylococcus epidermidis* та *Corynebacterium xerosis*, на другому – *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*, на третьому – пневмококи, грибки, стрептококи.

У випадку змішаної флори визначались наступні поєднання мікроорганізмів:

- *Streptococcus pneumonia* + *Corynebacterium xerosis*
- *Staphylococcus epidermidis* + *Streptococcus pneumonia*
- *Staphylococcus epidermidis* + *Candida albicans* [28-30,97, 111].

Нами проведено дослідження мікрофлори клінічно здорової кон'юнктиви у пацієнтів різного віку. В обстеженні прийняли участь 30 пацієнтів без клінічних ознак запалення. Посів брали вранці після сну, оскільки вночі не відбувається кліпання повік, яке відіграє значну роль в самоочищенні кон'юнктиви, та до проведення гігієнічних процедур.

Всі виділені зразки відносились до грампозитивної мікрофлори і в більшості випадків були представлені монокультурою: *Staphylococcus epidermidis* в 26,7% (8 випадків), *Corynebacterium xerosis* в 13,3% (4

випадки), *Staphylococcus aureus* в 6,7% (2 випадки), *Streptococcus sanguinis* 3,3% (1 випадок).

В 1 випадку (3,3%) спостерігалось поєднання *Staphylococcus epidermidis* і *Corynebacterium xerosis*, і в 14 випадках (46,7 %) посів росту не дав. Отримані результати наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Результат дослідження мікрофлори у людей з клінічно здоровою
кон'юнктивою

Вид мікроорганізму	Гр ⁺ /Гр ⁻	Виявлення мікроорганізмів	
		Кількість випадків (n)	Відсоток (%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Гр ⁺	8	26,7
<i>Corynebacterium xerosis</i>	Гр ⁺	4	13,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	Гр ⁺	2	6,7
<i>Streptococcus sanguinis</i>	Гр ⁺	1	3,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Corynebacterium xerosis</i>	Гр ⁺ Гр ⁺	1	3,3
Посів росту не дав		14	46,7
Всього		30	100

Бактеріальне ураження рогової оболонки вкрай рідко розвивається в здоровому інтактному оці через природні захисні механізми [112]:

- механічні (кліпання, омивання сльозою, десквамація епітелію);
- хімічні (Ph сльози, протеолітичні ферменти сльози)
- бактерицидні (лізоцим, компоненти неспецифічного імунологічного захисту, секреторні імуноглобуліни).

Однак при порушенні цього балансу можливий розвиток запального процесу. Враховуючи це, питання бактеріотерапії та бактеріопрофілактики інфекцій різної етіології є надзвичайно актуальним.

При бактеріальних кератитах визначення збудника інфекції та чутливості до антибактеріальних препаратів є вирішальним фактором для призначення етіотропної терапії і запобігання розвитку важких ускладнень. Симптоми ураження рогової оболонки, в більшості випадків, схожі, але

можуть і відрізнятися в залежності від етіології збудника інфекції та клінічного перебігу захворювання: попереднього стану хворого, тривалості виявлених симптомів [113].

Нами виконано обстеження 98 хворих (98 очей) на бактеріальний кератит, яким проведено мікробіологічне дослідження (табл. 3.2, рис.3.1) та визначення чутливості до протимікробних засобів (табл. 3.3, 3.4). Проаналізувавши отримані результати ми встановили, що структура збудників розподілилась таким чином: грампозитивна флора (монокультура) зустрічалась в 56,1 % випадків (55 хворих), грамнегативна флора (монокультура) – в 17,3 % випадків (17 осіб), змішана флора – 7,2% випадків (7 хворих), відсутність росту мікрофлори –19,4 % випадків (19 хворих).

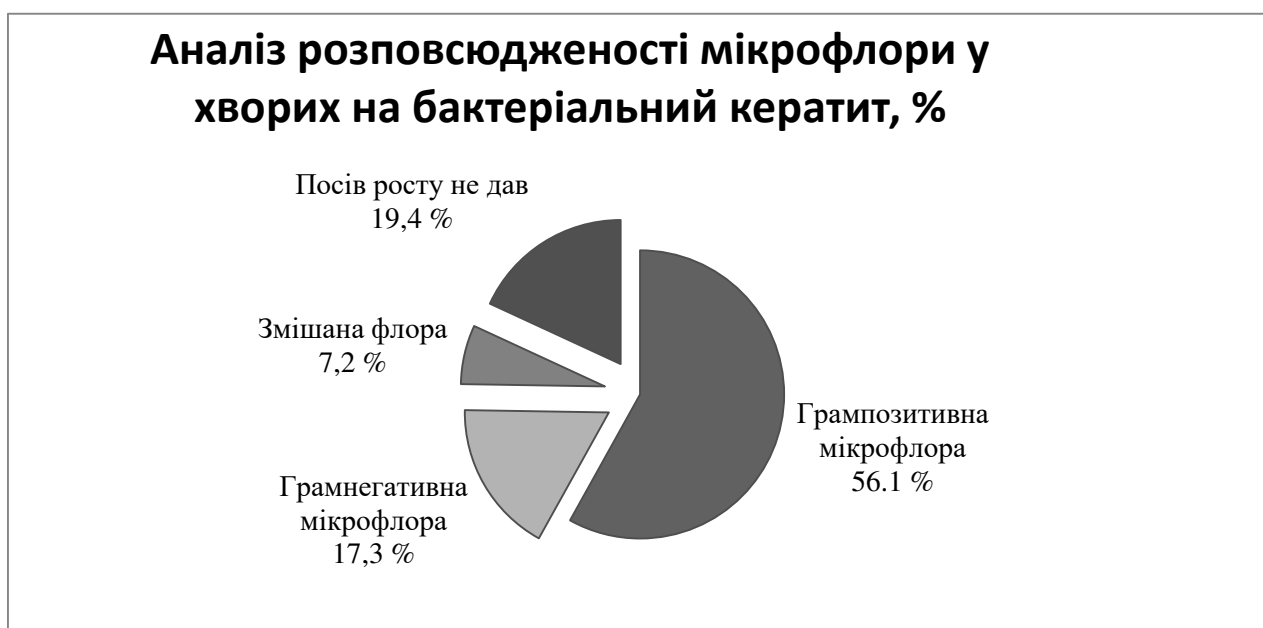


Рис. 3.1 Аналіз розповсюдженості мікрофлори у хворих на бактеріальний кератит

Також ми проаналізували структуру збудників у клінічних групах.

Таблиця 3.2

Результат дослідження мікрофлори кон'юнктивальної порожнини, виділеної у хворих на бактеріальний кератит в клінічних групах

Збудник	Гр ⁺ /Гр ⁻ Грибкова	Монокультура/ Змішана культура	Група порівняння1 n=32, %	Група порівняння2 n=33, (%)	Основна група n=33, (%)
---------	--	--------------------------------------	---------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

			(п очей)	(п очей)	(п очей)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Гр ⁺	Монокультура	28,1 (9)	18,2 (6)	24,4 (8)
Метицилін-резистентний <i>Staphylococcus aureus</i>	Гр ⁺		6,3 (2)	6,1 (2)	9,0 (3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Гр ⁺		9,4 (3)	12,1 (4)	12,1 (4)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Гр ⁺		6,3 (2)	3,0 (1)	3,0 (1)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Гр ⁺		3,1 (1)	3,0 (1)	3,0 (1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Гр ⁺		3,1 (1)	9,0 (3)	6,1 (2)
<i>Kocuria varians</i>	Гр ⁺		0	0	3,0 (1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Гр ⁻		6,3 (2)	6,1 (2)	6,1 (2)
<i>Pseudomonas putida</i>	Гр ⁻		0	3,0 (1)	0
<i>Escherichia coli</i>	Гр ⁻		6,3 (2)	6,1 (2)	3,0 (1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Гр ⁻		3,1 (1)	6,1 (2)	6,1 (2)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Candida albicans</i>	Гр ⁺ Грибкова	Змішана культура	0	3,0 (1)	3,0 (1)
<i>Streptococcus pyogenes</i> + <i>Citrobacter braakii</i> + <i>Candida albicans</i>	Гр ⁺ Гр ⁻ Грибкова		3,1 (1)	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	Гр ⁺ Гр ⁺		3,1 (1)	6,1 (2)	3,0 (1)
Посів росту не дав	-	-	21,8 (7)	18,2 (6)	18,2 (6)
Всього			100 (32)	100 (33)	100 (33)

На перший погляд, симптоматика бактеріальних кератитів, є узагальненою, але на специфічні клінічні особливості, які можуть характеризувати окремі групи мікроорганізмів часто мало звертають увагу.

Знання клінічних особливостей може допомогти у діагностиці, більш ранньому визначенні етіології збудника та призначенні етіологічного лікування.

В досліджених зразках переважала грампозитивна мікрофлора (монокультура): *Staphylococcus aureus*, Метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus haemolyticus*. Всі вони призводять до утворення виразок, які зовні здаються однаковими: розташовані центрально або маргінально, але виразки,

спричинені *Staphylococcus aureus* та метицилін-резистентним *Staphylococcus aureus*, більш тяжкі і пов'язані з серйозними ускладненнями, окрім того MRSA має резистентність до багатьох антибактеріальних препаратів (див. Додаток 1).

Виразки, викликані *Streptococcus pneumoniae*, зазвичай розвиваються швидко, розповсюджуються глибоко в строму, з утворенням гіпопіону, часто призводять до перфорації рогівки, зазвичай описуються як серпігінозні (повзучі) і найчастіше розповсюджуються до центру рогівки, з виступаючим (підритим) краєм з одного боку та пологим краєм з іншого (див. Додаток 1).

Інфекція, спричинена *Streptococcus pyogenes*, швидко прогресує, виразка заповнена сіро-білим або жовтим вмістом, «волога» на вигляд (див. Додаток 1).

Кератит, викликаний *Kocuria varians*, характеризується вираженою змішаною ін'єкцією, виділення з кон'юнктивальної порожнини слизово-гнійні, в оптичній зоні рогівки глибокий обширний інфільтрат, гнійна виразка, передня камера – гіпопіон, райдужка набрякла, малюнок згладжений (див. Додаток 1).

Грамнегативна мікрофлора (монокультура):

Виразка рогівки, викликана *Pseudomonas aeruginosa*, розвивається дуже швидко і вражає великі ділянки. Захворювання починається з великого епітеліального дефекту в центрі рогівки потім з'являється сірий інфільтрат, на місці якого утворюється виразка. Через стромальний набряк рогівка навколо цього процесу, часто має димчастий вигляд. Виразка зазвичай має жовто-зелені виділення, часто супроводжується великим стерильним гіпопіоном, таким, який іноді симулює ендоефталмїт. Процес лікування дуже важкий і тривалий, оскільки може викликатися стійкими штамми та виділенням екзотоксину, який продовжує уражати тканину рогівки навіть при відсутності збудника.

Klebsiella pneumoniae може викликати безболісні рогівкові виразки у пацієнтів із ослабленою імунною системою, або у хворих з попередньо

патологічними станом рогівки; може спостерігатись васкуляризація рогівки (див. Додаток 1).

Для ураження *Pseudomonas putida* характерна виражена змішана ін'єкція, слизово-гнійні виділення з кон'юнктивальної порожнини, в оптичній зоні рогівки глибокий обширний та глибокий інфільтрат, гнійна виразка, гіпопійон (див. Додаток 1).

Поєднання мікрофлори спостерігалось в 7,2 % випадків (7 хворих):

Клінічні прояви бактеріальних кератитів, викликаних поєднанням мікрофлори, характеризувались поєднанням особливостей перебігу кожного представника. Поєднання з грибовою флорою проявилось тривалим перебігом захворювання, сповільненням термінів епітелізації та розсмоктування інфільтрату.

В 19,4 % випадків посів на мікрофлору росту не дав. Відсутність росту мікрофлори можна пояснити тим, що пацієнти отримували лікування антибіотиками за місцем мешкання або самостійно застосовували краплі (табл.3,2).

Як видно із таблиці 3.3, виділена грампозитивна мікрофлора виявилась максимально чутливою до ципрофлоксацину, левофлоксацину, амікацину, тобраміцину та моксифлоксацину, ліпосомального розчину на основі озону.

Таблиця 3.3

**Чутливість виділених грампозитивних мікроорганізмів
до антибактеріальних засобів**

	<i>Staphylococcus aureus</i>		Метицилін – резистентний <i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Staphylococcus epidermidis</i>		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		<i>Streptococcus pyogenes</i>		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Загальна кількість штамів	27		7		17		4		4		6	
	n*	%	n*	%	n*	%	n*	%	n*	%	n*	%
Ципрофлоксацин	21	77,8	5	71	16	94,1	-	-	3	75	5	83,3
Левофлоксацин	27	100	6	86	15	88,2	-	-	4	100	6	100
Моксифлоксацин	22	81,5	7	100	14	82,4	3	75	2	50	5	83,3
Амікацин	26	96,3	6	86	16	94,1	3	75	-	-	6	100
Тобраміцин	24	88,9	6	86	15	88,2	4	100	-	-	-	-

Гентаміцин	24	88,9	6	86	13	76,5	2	50	-	-	4	66,7
Цефтріаксон	25	92,6	-	-	-	-	-	-	-	-	5	83,3
Офлоксацин	26	96,3	-	-	15	88,2	-	-	4	100	-	-
Лінезолід	20	74,1	5	71	-	-	-	-	3	75	-	-
Еритроміцин	25	92,6	-	-	13	76,5	-	-	3	75	-	-
Тетрациклін	23	85,2	-	-	-	-	4	100	3	75	-	-
Бензилпеніцилін	20	74,1	-	-	-	-	-	-	3	75	-	-
Ванкоміцин	-	-	-	-	-	-	-	-	4	100	-	-
Ліпосомальний розчин на основі озону	23	85,2	6	86	15	88,2	3	75	3	75	5	83,3

Staphylococcus aureus проявив високу чутливість до: левофлоксацину – 100%, амікацину – 96,3%, офлоксацину - 96,3%, еритроміцину – 92,6%, цефтріаксону – 92,6%, гентаміцину - 88,9%, тобраміцину – 88,9%, тетрацикліну – 85,2%, ліпосомального розчину на основі озону – 85,2%, моксіфлоксацину - 81,5%, ципрофлоксацину – 77,8%, бензилпеніциліну - 74,1%, лінезоліду – 74,1%. Виявився резистентним до ванкоміцину.

Метицилін – резистентний Staphylococcus aureus має високу чутливість до: моксіфлоксацину – 100%, левофлоксацину – 86%, тобраміцину – 86%, амікацину – 86%, гентаміцину – 86%, ліпосомального розчину на основі озону – 86%, ципрофлоксацину – 71%, лінезоліду – 71%. Резистентним виявився до цефтріаксону, офлоксацину, еритроміцину, тетрацикліну, бензилпеніциліну, ванкоміцину.

Staphylococcus epidermidis виявилась висока чутливість до: амікацину – 94,1%, ципрофлоксацину – 94,1%, офлоксацину – 88,2%, ліпосомального розчину на основі озону – 88,2%, левофлоксацину – 88,2%, тобраміцину – 88,2%, моксіфлоксацину – 82,4%, еритроміцину – 76,5%, гентаміцину – 76,5%. Виявився резистентним до цефтріаксону, лінезоліду, тетрацикліну, бензилпеніциліну, ванкоміцину.

Staphylococcus haemolyticus виявився чутливим до: тобраміцину – 100%, тетрацикліну – 100%, моксіфлоксацину – 75%, амікацину – 75%, ліпосомального розчину на основі озону – 75%, до гентаміцину – 50%. Виявився резистентним до ципрофлоксацину, левофлоксацину, цефтріаксону, офлоксацину, лінезоліду, еритроміцину.

Streptococcus pyogenes висока чутливість виявлена до: офлоксацину – 100%, левофлоксацину – 100%, ванкоміцину – 100%, ципрофлоксацину – 75%, бензилпеніциліну – 75%, лінезоліду – 75%, тетрацикліну – 75%, еритроміцину – 75%, ліпосомального розчину на основі озону – 75%, до моксифлоксацину – 50%. Виявився резистентним до амікацину, тобраміцину, гентаміцину, цефтріаксону.

Streptococcus pneumoniae виявлено високу чутливість до: левофлоксацину – 100%, амікацину – 100%, ципрофлоксацину – 83,3%, цефтріаксону – 83,3%, чутливість до моксифлоксацину – 83,3%, ліпосомального розчину на основі озону 83,3% та гентаміцину – 66,7%. Виявився резистентним до тобраміцину, офлоксацину, лінезоліду, еритроміцину, тетрацикліну, бензилпеніциліну, ванкоміцину.

Kocuria varians показала максимальну чутливість до: левофлоксацину, меропенему, моксифлоксацину, амікацину, тобраміцину, цефтріаксону, цефепіму, цефтазидиму, ліпосомального розчину на основі озону. Виявилася резистентною до еритроміцину, тетрацикліну, бензилпеніциліну, ванкоміцину.

Таблиця 3.4

**Чутливість виділених грамнегативних мікроорганізмів
до антибактеріальних засобів**

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
Загальна кількість штамів	6		5		5	
	n*	%	n*	%	n*	%
Ципрофлоксацин	5	83,3	5	100	5	100
Левовфлоксацин	5	83,3	5	100	-	-
Моксифлоксацин	-	-	4	80	4	80
Амікацин	5	83,3	4	80	-	-
Тобраміцин	5	83,3	5	100	5	100
Гентаміцин	-	-	3	60	3	60
Цефтріаксон	-	-	4	80	5	100
Офлоксацин	4	66,7	5	100	-	-
Лінезолід	-	-	3	60	4	80
Цефепім	3	50	4	80	-	-

Цефтазидім	4	66,7	3	60	-	-
Меропенем	6	100	4	80	-	-
Іміпенем	3	50	4	80	-	-
Азтреонам	5	83,3	3	60	-	-
Ліпосомальний розчин на основі озону	5	83,3	4	80	4	80

Pseudomonas aeruginosa виявила високу чутливість до меропенему – 100%, левофлоксацину – 83,3%, ципрофлоксацину – 83,3%, тобраміцину – 83,3%, амікацину – 83,3%, азтреонаму – 83,3%, ліпосомального розчину на основі озону – 83,3%, офлоксацину – 66,7%, цефтазидиму – 66,7%, цефепіму та іміпенему – 50%. Резистентним виявився до моксіфлоксацину, гентаміцину, цефтріаксону, лінезоліду, еритроміцину, тетрацикліну, бензилпеніциліну, ванкоміцину.

Pseudomonas putida показала максимальну чутливість до: ципрофлоксацину та тобраміцину, цефепіму, цефтазидиму, азтреонаму, ліпосомального розчину на основі озону. Виявилася резистентною до офлоксацину, лінезоліду, еритроміцину, тетрацикліну, бензилпеніциліну, ванкоміцину.

Citrobacter braakii виявилась максимально чутливою до ципрофлоксацину та тобраміцину, цефепіму, цефтазидиму, азтреонаму, амікацину, левофлоксацину, офлоксацину та іміпенему, ліпосомального розчину на основі озону. Виявився резистентним до цефтріаксону, еритроміцину, тетрацикліну, бензилпеніциліну, ванкоміцину.

Klebsiella pneumoniae – висока чутливість до моксіфлоксацину – 80%, ципрофлоксацину – 100%, цефтріаксону – 100% та тобраміцину – 100%, лінезоліду – 80%, ліпосомального розчину на основі озону – 80%, гентаміцину – 60%. Резистентним виявився до левофлоксацину, амікацину, офлоксацину, цефепіму, цефтазидиму, меропенему, іміпенему, азтреонаму, еритроміцину, тетрацикліну, бензилпеніциліну, ванкоміцину.

Escherichia coli максимально чутлива до ципрофлоксацину – 100%, левофлоксацину – 100%, тобраміцину – 100%, моксіфлоксацину – 80%,

амікацину – 80%, офлоксацину – 100%, цефепіму – 80%, цефтріаксону – 80%, іміпенему – 80%, меропенему – 80%, ліпосомального розчину на основі озону - 80%, азтреонаму - 60%, гентаміцину - 60%, цефтазидиму - 60% та лінезоліду - 60%. Виявився резистентним до еритроміцину, тетрацикліну, бензилпеніциліну, ванкоміцину.

Виділена грамнегативна мікрофлора виявилась максимально чутливою до ципрофлоксацину, меропенему, амікацину та тобраміцину (табл. 3.4).

Висновок до розділу

Нами досліджено видовий склад мікрофлори 98 хворих на бактеріальний кератит та визначено чутливість виявленої флори до антибактеріальних препаратів та ліпосомального розчину на основі озону. Також ми провели мікробіологічне обстеження 30 осіб без клінічних ознак запалення для визначення видового складу мікрофлори клінічно здорової кон'юнктиви.

В результаті досліджень встановлено високий відсоток виявлення мікроорганізмів в кон'юнктивальній порожнині (80,6% випадків). В 19,4% посів росту не дав, що можна пояснити тим, що пацієнти отримували лікування за місцем мешкання.

В досліджених зразках переважала грампозитивна мікрофлора (монокультура) (56,1 % випадків - 55 хворих): *Staphylococcus aureus*, метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Kocuria varians*. Грамнегативна мікрофлора (монокультура) зустрічалась в 17,3 % випадків (17 осіб), в т.ч.: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas putida*. Поєднання мікрофлори спостерігалось в 7,2 % випадків (7 хворих) і було представлене комбінаціями: *Staphylococcus epidermidis* + *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* + *Candida albicans*, *Streptococcus pyogenes*

+ *Citrobacter braakii* + *Candida albicans*. В 19,4 % випадків (19 хворих) посів на мікрофлору росту не дав.

Staphylococcus aureus проявив високу чутливість до: ципрофлоксацину, левофлоксацину, офлоксацину, моксіфлоксацину, амікацину, гентаміцину, еритроміцину, бензилпеніциліну, лінезоліду, тобраміцину, цефтріаксону, тетрацикліну, ліпосомального розчину на основі озону (74,1-100%).

Метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* має високу чутливість до: левофлоксацину, ципрофлоксацину, моксіфлоксацину, тобраміцину, амікацину, гентаміцину, лінезоліду, ліпосомального розчину на основі озону (71-100%).

Staphylococcus epidermidis виявив високу чутливість до: моксіфлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, тобраміцину, амікацину, еритроміцину, офлоксацину, гентаміцину, ліпосомального розчину на основі озону (76,5-94,1%).

Staphylococcus haemolyticus виявився чутливим до: моксіфлоксацину, тобраміцину, тетрацикліну, амікацину, ліпосомального розчину на основі озону (75-100%), а також до гентаміцину – 50%.

Висока чутливість *Streptococcus pyogenes* виявлена до: офлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, бензилпеніциліну, лінезоліду, тетрацикліну, ванкоміцину, еритроміцину, ліпосомального розчину на основі озону (75-100%), до моксіфлоксацину – 50%.

У *Streptococcus pneumonia* виявлено високу чутливість до: ципрофлоксацину, цефтріаксону, левофлоксацину, амікацину, чутливість до моксіфлоксацину та гентаміцину, ліпосомального розчину на основі озону (66,7-100%).

Kocuria varians (1 випадок) показала максимальну чутливість до: левофлоксацину, меропенему, моксіфлоксацину, амікацину, тобраміцину, цефтріаксону, цефепіму, цефтазидиму, ліпосомального розчину на основі озону.

Виділена грамнегативна мікрофлора виявилась максимально чутливою до ципрофлоксацину та тобраміцину та резистентною до еритроміцину, тетрацикліну, бензилпеніциліну, ванкоміцину.

Pseudomonas aeruginosa виявила високу чутливість до левофлоксацину, офлоксацину, меропенему, тобраміцину, амікацину, цефтазидиму, азтреонаму, ліпосомального розчину на основі озону (66,7-100%), до цефепіму та іміпенему – 50%.

Pseudomonas putida (1 випадок) показала максимальну чутливість до: ципрофлоксацину та тобраміцину, цефепіму, цефтазидиму, азтреонаму, ліпосомального розчину на основі озону.

Citrobacter braakii (1 випадок) виявилась максимально чутливою доцефепіму, ципрофлоксацину та тобраміцину, цефтазидиму, азтреонаму, амікацину, левофлоксацину, офлоксацину та іміпенему, ліпосомального розчину на основі озону.

Klebsiellae pneumoniae – висока чутливість до моксифлоксацину, ципрофлоксацину, цефтріаксону та тобраміцину, лінезоліду, ліпосомального розчину на основі озону (80-100%), гентаміцину (60%).

Escherichia coli максимально чутлива до ципрофлоксацину, моксифлоксацину, тобраміцину, амікацину, офлоксацину, левофлоксацину, цефепіму, цефтріаксону, іміпенему, меропенему, ліпосомального розчину на основі озону (80–100 %), азтреонаму, гентаміцину, цефтазидиму та лінезоліду (60%).

Незважаючи на узагальнену, на перший погляд, симптоматику бактеріальних кератитів, існують специфічні клінічні особливості, які можуть характеризувати окремі групи мікроорганізмів, але на які часто мало звертають увагу. Оскільки попередній результат мікробіологічного дослідження можна отримати не раніше, ніж через 48–72 години, знання клінічних особливостей може допомогти у діагностиці, більш ранньому визначенні етіології збудника та призначенні етіологічного лікування, що

важливо для майбутнього прогнозу перебігу й результатів лікування, оцінки ризиків зниження або втрати гостроти зору.

Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:

1. Сакович В. М., Алексєєва О. В., (2024). Стан мікрофлори кон'юнктивальної порожнини ока у хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки, 2(36), 1194–1204. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2\(36\)-1194-1204](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2(36)-1194-1204)
2. Алексєєва О. В., (2024). Особливості перебігу бактеріального кератиту в залежності від виду збудника. Перспективи та інновації науки, 3(37), 1118–1127. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3\(37\)-1118-1127](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3(37)-1118-1127)
3. Сакович В. М., Алексєєва О. В. Результати мікробіологічного дослідження у хворих на бактеріальний кератит. Рефракційний пленер 2022 р.: матеріали наук.-практ. конфер. з міжн. участю, 20 - 21 жовтня 2022 р., м. Київ, - 2022. – С. 87-88.
4. Алексєєва О. В. Мікробний спектр збудників бактеріальних кератитів. Зб. Мат. XXIII конф. студ. та мол. учених Новини і перспективи медичної науки [під. Ред. Твердохліба І. В., Бондаренко Н. С.]. – Дніпро, 2023, с. 111.

РОЗДІЛ 4

ЗМІНИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БАКТЕРІАЛЬНИЙ КЕРАТИТ

Бактеріальний кератит – важке захворювання рогової оболонки, особливо при глибокому ураженні, що призводить до метаболічних порушень від яких залежить стан обмінних процесів в клітинах і тканинах, зниженню захисних властивостей організму та змін в роботі антиоксидантної системи. Остання відіграє ключову роль в захисті організму, тому що контролює і гальмує всі етапи вільнорадикальних реакцій, починаючи від їх ініціації і закінчуючи утворенням гідроперекисів та малонового діальдегіду та його похідних [124–126, 129,130].

Оцінювання стану активності біохімічних показників є важливим для практичної медицини, оскільки може допомогти при діагностиці, спостереженні за перебігом запального процесу та призначенні патогенетично обґрунтованого лікування бактеріальних кератитів. Корекція обмінних порушень підсилює захисні властивості організму та є основою для попередження розвитку або мінімізації помутніння рогівки [128].

Сльозова рідина – особливий багатокомпонентний секрет, склад якого постійно змінюється, особливо під впливом різних патологічних станів. Враховуючи це сльоза є важливою інформаційно – діагностичною рідиною, яка продукується в достатній кількості, доступна для проведення різних діагностичних тестів і не потребує застосування інвазивних діагностичних методів [121, 122].

Для оцінки стану рогової оболонки ми визначили активність окисно–відновних ферментів: лактатдегідрогенази (ЛДГ), малатдегідрогенази (МДГ), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ); антиоксидантного ферменту глутатіонпероксидази (ГП), визначення вмісту білку та сечовини.

З цією метою ми дослідили показники антиоксидантної системи, білку та сечовини в слюзовій рідині хворих, які були розділені на наступні клінічні групи:

1. Група порівняння 1 (32 хворих, 32 ока) – пацієнти з діагнозом бактеріальний кератит, які отримували комплексне лікування за загальноприйнятою схемою;

2. Група порівняння 2 (33 хворих, 33 ока) – пацієнти з діагнозом бактеріальний кератит, які отримували комплексне лікування з додатковим призначенням ГБО до 10 сеансів.

3. Основна група (33 хворих, 33 ока) – пацієнти з діагнозом бактеріальний кератит, які отримували комплексне лікування з додатковим призначенням ГБО (до 10 сеансів) та ліпосомального розчину на основі озону.

Вивчення профілю слюзи людини без клінічної патології доповнює отримані раніше результати та може відкрити шлях до простої та швидкої діагностики захворювання, раннього виявлення маркерів розвитку ускладнення, контролю ефективності проведеного лікування [121,122].

Для проведення порівняння й аналізу ми провели обстеження всіх перерахованих показників в слюзі 15 клінічно здорових людей (30 очей), які були прийняті за показник норми.

4.1. Дослідження активності лактатдегідрогенази в слюзі хворих на БК в процесі лікування

Таблиця 4.1

Динаміка показників активності лактатдегідрогенази в слюзі хворих на БК в процесі лікування

Показник		Норма	При госпіталізації	10 день	Через 1 міс.
група порівняння 1 (традиційна терапія)					
Лактатдегідрогеназа, мкмоль./хв/л	М (SD)	4,97(0,75)	75,15 (4,85)	58,01 (4,18)	41,20 (3,29)
	Δ_1 (%), p_1	-	1412,1%, $p_1 < 0,001$	1067,2%, $p_1 < 0,001$	729,0%, $p_1 < 0,001$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	-22,8%, $p_2 < 0,001$	-45,2%, $p_2 < 0,001$

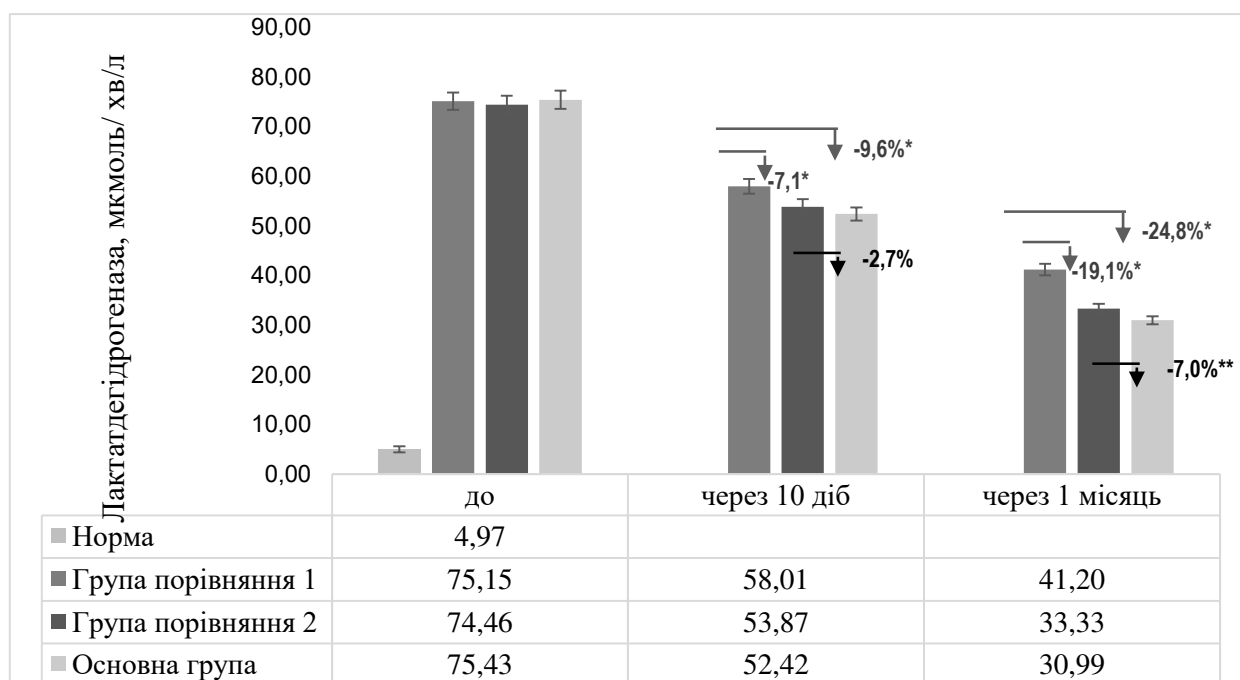
група порівняння 2 (традиційна терапія + ГБО)					
Лактатдегідрогеназа, мкмоль./хв/л	M(SD)	4,97 (0,75)	74,46 (5,15)	53,87 (4,35)	33,33 (2,76)
	Δ_1 (%), p_1	-	1398,2%, $p_1 < 0,001$	983,9%, $p_1 < 0,001$	570,6%, $p_1 < 0,001$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	-27,7%, $p_2 < 0,001$	-55,2%, $p_2 < 0,001$
основна група (традиційна терапія +ГБО +ліпосомальний розчин на основі озону)					
Лактатдегідрогеназа, мкмоль./хв/л	M(SD)	4,97 (0,75)	75,43 (5,28)	52,42 (3,85)	30,99 (2,36)
	Δ_1 (%), p_1	-	1417,7%, $p_1 < 0,001$	954,7%, $p_1 < 0,001$	523,5%, $p_1 < 0,001$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	-30,5%, $p_2 < 0,001$	-58,9%, $p_2 < 0,001$

Примітка: Δ_1 / Δ_2 – % змін по відношенню до норми /до вихідного показника при госпіталізації; p_1 / p_2 - рівень значущості відмінностей середніх по відношенню до норми (t-критерій Стьюдента) /до вихідного показника при госпіталізації (T-критерій Стьюдента).

Аналіз показників активності ЛДГ показав дуже високі його рівні у хворих на БК на початку лікування: показники перевищували норму (4,97 (0,75)мкмоль/ хв/л) в групах у середньому в 15 разів ($p < 0,001$). Під впливом комплексної терапії динаміка показників була позитивною в усіх клінічних групах ($p < 0,001$), особливо при додатковому застосуванні ГБО та ліпосомального розчину на основі озону. Зокрема, на 10 день лікування рівень активності лактатдегідрогенази в групі порівняння 1 знизився, в середньому, на 22,8%, в групі порівняння 2 – на 27,7%, в основній групі – на 30,5%. Через 1 міс. терапії відсотки зниження показників активності цього ферменту відносно вихідного рівня становили -45,2%, -55,2%, -58,9% відповідно по групах ($p < 0,001$).

Застосування ГБО у складі комплексної терапії БК достовірно підвищило темпи нормалізації рівнів лактатдегідрогенази: вже через 10 днів лікування середні показники в групах порівняння 2 та основної були меншими по відношенню до групи порівняння 1 на 7,1% та 9,6% відповідно, а через 1 міс. – на 19,1% та 24,8% при $p < 0,001$ (рис. 4.1). При цьому в

основній групі рівень активності ферменту по закінченню лікування був на 7,0% нижче, ніж в групі порівняння 2 ($p < 0,01$).



Примітка. * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$ (за критерієм Шеффе)

Рис. 4.1 Порівняльний аналіз динаміки показників (М, 95% ДІ) лактатдегідрогенази між дослідженими клінічними групами

4.2. Дослідження активності глюкозо – 6 – фосфатдегідрогенази в сльозі хворих на БК в процесі лікування

Таблиця 4.2

Динаміка показників активності глюкозо – 6 – фосфатдегідрогенази в сльозі хворих на БК в процесі лікування

Показник		Норма	При госпіталізації	10 день	Через 1 міс.
Група порівняння 1 (традиційна терапія)					
Глюкозо – 6 – фосфатдегідрогеназа, мкмоль/ хв/л	М (SD)	10,3 (1,29)	45,45 (2,24)	34,79 (2,40)	24,88 (1,83)
	Δ_1 (%), p_1	-	341,3%, $p_1 < 0,001$	237,8%, $p_1 < 0,001$	141,6%, $p_1 < 0,001$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	-23,5%, $p_2 < 0,001$	-45,3%, $p_2 < 0,001$
група порівняння 2 (традиційна терапія + ГБО)					
Глюкозо – 6 –	М (SD)	10,3 (1,29)	46,03 (2,93)	29,96 (2,16)	21,07 (1,38)

фосфатдегідрогеназа, мкмоль/ хв/л	Δ_1 (%), p_1	-	346,9%, $p_1 < 0,001$	190,9%, $p_1 < 0,001$	104,6%, $p_1 < 0,001$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	-34,9%, $p_2 < 0,001$	-54,2%, $p_2 < 0,001$
основна група (традиційна терапія +ГБО +ліпосомальний розчин на основі озону)					
Глюкозо – 6 – фосфатдегідрогеназа, мкмоль/ хв/л	M (SD)	10,3 (1,29)	45,76 (2,51)	27,66 (2,36)	17,68 (2,14)
	Δ_1 (%), p_1	-	344,3%, $p_1 < 0,001$	168,5%, $p_1 < 0,001$	71,7%, $p_1 < 0,001$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	-39,6%, $p_2 < 0,001$	-61,4%, $p_2 < 0,001$

Примітка: Δ_1 / Δ_2 – % змін по відношенню до норми /до вихідного показника при госпіталізації; p_1 / p_2 - рівень значущості відмінностей середніх по відношенню до норми (t-критерій Стьюдента) /до вихідного показника при госпіталізації (T-критерій Стьюдента).

З представлених даних видно, що в групі порівняння 1 пацієнтів з БК середній рівень активності Г-6-ФДГ до початку лікування становив 45,45 (2,24) мкмоль / хв/л, що перевищувало показники здорових осіб (10,3 (1,29) мкмоль / хв/л) на 341,3% або в 4,41 рази при $p < 0,001$. Протягом комплексного лікування БК показники достовірно ($p < 0,001$) знижувались: на 10 добу до 34,79 (2,40) мкмоль/ хв/л (на 23,5% від початкового рівня), через 1 місяць – до 24,88 (1,83) мкмоль/ хв/л (на 45,3%), але залишались суттєво більшими за норму (на 237,8% і на 141,6% відповідно, $p < 0,001$).

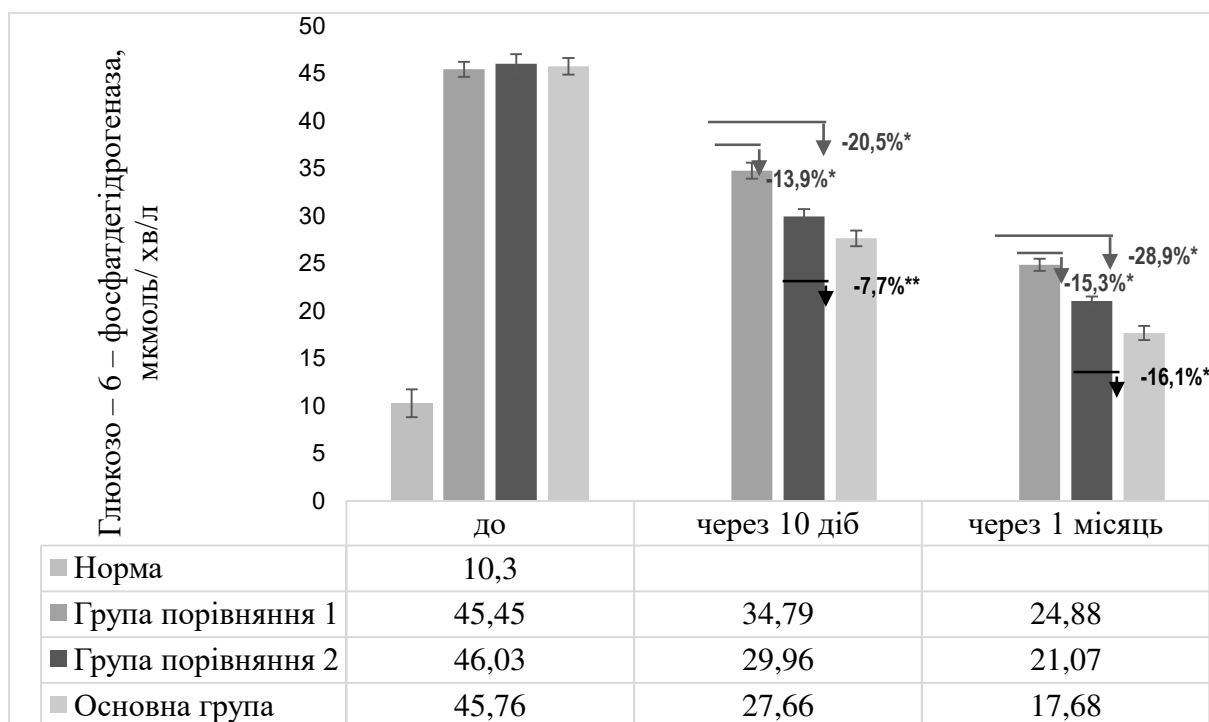
В групі пацієнтів з БК, які додатково до комплексної терапії отримували ГБО (група порівняння 2), динаміка показників Г-6-ФДГ була більш вираженою. Якщо на початку лікування середній показник (46,03 (2,93) мкмоль/ хв/л) був підвищений порівняно з нормою на 346,9% ($p < 0,001$), то через 10 діб терапії він знизився на третину (на 34,9%, $p < 0,001$), а через місяць – удвічі від початкового рівня (на 54,2%, $p < 0,001$), залишившись на 104,6% вище норми ($p < 0,001$).

При поєднанні комплексної терапії БК з ГБО та інстиляцією ліпосомального розчину на основі озону (основна група) вихідний високий рівень активності глюкозо – 6 – фосфатдегідрогенази (45,76 (2,51) мкмоль/

хв/л) вже через 10 діб терапії знизився на 39,6%, а наприкінці 1 місяця – на 61,4% при $p < 0,001$.

Порівнюючи результати динаміки показників Г-6-ФДГ між групами можна помітити, що на тлі статистично співставних рівнів усіх вихідних показників ($p > 0,05$), в групах порівняння 2 та основної на 10 день лікування вони були меншими по відношенню до групи порівняння 1 на 13,9% та 20,5% відповідно, а через 1 міс. – на 15,3% та 28,9% при $p < 0,001$.

Слід відзначити, що різниця показників в групах порівняння 2 та основній у динаміці лікування також була статистично значущою: середній рівень активності ферменту в основній групі був нижче на 7,7% на 10 добу і на 16,1% через 1 міс. лікування порівняно з групою порівняння 2 ($p \leq 0,001$) (рис. 4.2).



Примітка. * - $p < 0,001$; ** - $p = 0,001$ (за критерієм Шеффе)

Рис. 4.2 Порівняльний аналіз динаміки показників (М, 95% ДІ) глюкозо – 6 – фосфатдегідрогенази між дослідженими клінічними групами

4.3. Дослідження активності малатдегідрогенази в слюзі хворих на БК в процесі лікування

Таблиця 4.3

Динаміка показників активності малатдегідрогенази в слюзі хворих на БК в процесі лікування

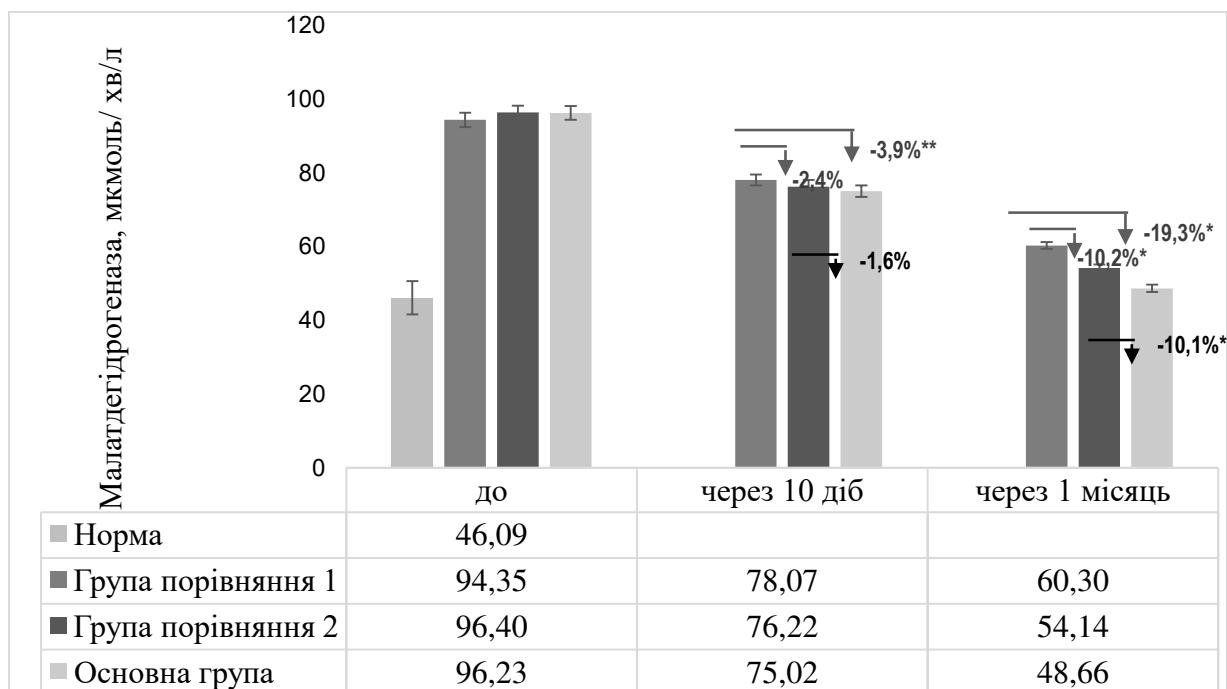
Показник		Норма	При госпіталізації	10 день	Через 1 міс.
група порівняння 1 (традиційна терапія)					
Малатдегідро-геназа, мкмоль./хв/л	М (SD)	46,09(6,78)	94,35 (5,44)	78,07 (4,09)	60,30 (2,51)
	Δ_1 (%), p_1	-	104,7%, $p_1 < 0,001$	69,4%, $p_1 < 0,001$	30,8%, $p_1 < 0,001$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	-17,3%, $p_2 < 0,001$	-36,1%, $p_2 < 0,001$
група порівняння 2 (традиційна терапія + ГБО)					
Малатдегідро-геназа, мкмоль./хв/л	М(SD)	46,09(6,78)	96,40 (5,14)	76,22 (5,35)	54,14 (2,74)
	Δ_1 (%), p_1	-	109,2%, $p_1 < 0,001$	65,4%, $p_1 < 0,001$	17,5%, $p_1 < 0,001$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	-20,9%, $p_2 < 0,001$	-43,8%, $p_2 < 0,001$
основна група (традиційна терапія +ГБО +ліпосомальний розчин на основі озону)					
Малатдегідро-геназа, мкмоль./хв/л	М(SD)	46,09(6,78)	96,23 (5,36)	75,02 (4,49)	48,66 (2,84)
	Δ_1 (%), p_1	-	108,8%, $p_1 < 0,001$	62,8%, $p_1 < 0,001$	5,6%, $p_1 > 0,05$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	-22,0%, $p_2 < 0,001$	-49,4%, $p_2 < 0,001$

Примітка: Δ_1 / Δ_2 – % змін по відношенню до норми /до вихідного показника при госпіталізації; p_1 / p_2 - рівень значущості відмінностей середніх по відношенню до норми (t-критерій Стьюдента) /до вихідного показника при госпіталізації (Т-критерій Стьюдента).

Рівень активності МДГ в групі порівняння 1 при госпіталізації в середньому становив 94,35 (5,44) мкмоль / хв. / л, що перевищувало норму (46,09 (6,78) мкмоль / хв/л) на 104,7% при $p < 0,001$. Протягом лікування динаміка показників була достовірно позитивною: рівні активності ферменту знизилися на 10 день на 17,3%, через 1 місяць – на 36,1%, але залишилися вищими за норму на 30,8% ($p < 0,001$).

Динаміка показників активності МДГ в групах порівняння 2 і основній також була суттєвою ($p < 0,001$) (табл. 8). Зокрема, через 10 діб терапії показники зменшилися в групі порівняння 2 на 20,9%, в основній групі – на 22,0% відносно початкового рівня, а через 1 міс. відсоток зменшення становив 43,8% і 49,4% відповідно. При цьому в основній групі рівень активності ферменту по закінченню лікування повністю нормалізувався ($p > 0,05$).

Співставлення результатів лікування БК між групами показало, що показники активності МДГ в групі порівняння 2 статистично не відрізнялися від показників групи порівняння 1 на 10 день лікування ($p > 0,05$), але були достовірно меншими (на 10,2%) наприкінці 1 міс. спостереження ($p < 0,001$). Різниця показників в основній групі у динаміці лікування була статистично значущою порівняно з групою порівняння 1 в обидва терміни спостереження (на 10 день лікування менше на 3,9%, $p < 0,05$, через 1 міс. – на 19,3%, $p < 0,001$), і відрізнялася на 10,1% через 1 міс. лікування порівняно з групою порівняння 2 ($p < 0,001$) (рис. 4.3).



Примітка. * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,05$ (за критерієм Шеффе)

Рис. 4.3 Порівняльний аналіз динаміки показників (М, 95% ДІ) малагдегідрогенази між дослідженими клінічними групами

4.4. Дослідження активності глутатіонпероксидази в сльозі хворих на БК в процесі лікування

Таблиця 4.4

Динаміка показників активності глутатіонпероксидази в сльозі хворих на БК в процесі лікування

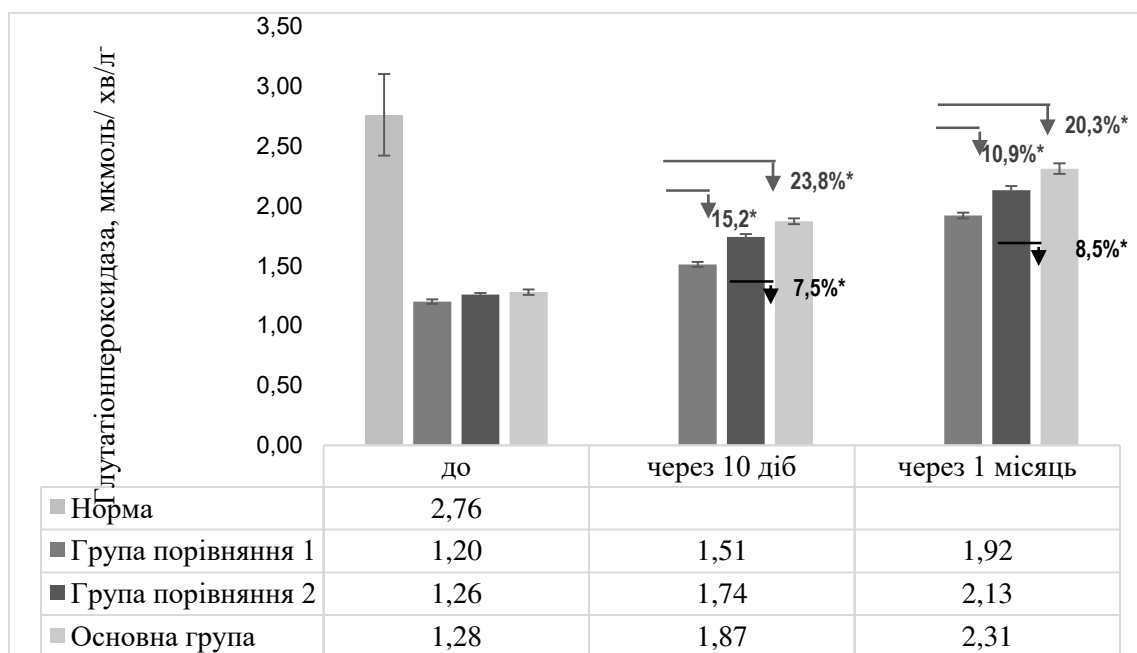
Показник		Норма	При госпіталізації	10 день	Через 1 міс.
група порівняння 1(традиційна терапія)					
Глутатіонпероксидаза, мкмоль./хв/л	М (SD)	2,76(0,47)	1,20 (0,05)	1,51 (0,06)	1,92 (0,07)
	Δ_1 (%), p_1	-	-56,5%, $p_1 < 0,001$	-45,3%, $p_1 < 0,001$	-30,4%, $p_1 < 0,001$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	25,8%, $p_2 < 0,001$	60,0%, $p_2 < 0,001$
група порівняння 2 (традиційна терапія + ГБО)					
Глутатіонпероксидаза, мкмоль./хв/л	М (SD)	2,76(0,47)	1,26 (0,04)	1,74 (0,07)	2,13 (0,10)
	Δ_1 (%), p_1	-	-54,3%, $p_1 < 0,001$	-37,0%, $p_1 < 0,001$	-22,8%, $p_1 < 0,001$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	38,1%, $p_2 < 0,001$	69,0%, $p_2 < 0,001$
основна група (традиційна терапія +ГБО +ліпосомальний розчин на основі озону)					
Глутатіонпероксидаза, мкмоль./хв/л	М (SD)	2,76(0,47)	1,28 (0,06)	1,87 (0,07)	2,31(0,13)
	Δ_1 (%), p_1	-	-53,6%, $p_1 < 0,001$	-32,2%, $p_1 < 0,001$	-16,3%, $p_1 < 0,01$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	46,1%, $p_2 < 0,001$	80,5%, $p_2 < 0,001$

Примітка: Δ_1 / Δ_2 – % змін по відношенню до норми /до вихідного показника при госпіталізації; p_1 / p_2 - рівень значущості відмінностей середніх по відношенню до норми (t-критерій Стьюдента) /до вихідного показника при госпіталізації (Т-критерій Стьюдента).

Дослідження активності ГП у хворих з БК, які отримували різні схеми лікування, показало понад удвічі знижені його рівні порівняно з нормою у пацієнтів усіх клінічних груп до початку лікування ($p > 0,05$ між групами) з суттєвим збільшенням показників вже через 10 діб терапії ($p < 0,001$), особливо в групах дослідження порівняння 2 (з додатковим призначенням ГБО) та основній (з додатковим призначенням ГБО та ліпосомального розчину

на основі озону): активність ферменту у середньому підвищилась на 25,8% в групі порівняння 1, на 38,1% в групі порівняння 2 і на 46,1% в основній групі. Через 1 місяць відсотки змін активності ГП відносно початкового рівня у пацієнтів виділених клінічних груп становили 60,0%, 69,0%, 80,5% відповідно ($p < 0,001$).

Порівняльний аналіз результатів лікування БК між групами показав, що досліджені показники в групах порівняння 2 та основній достовірно відрізнялися в обидва терміни спостереження як від показників групи порівняння 1 (на 10 день лікування вони були вищими на 15,2% і на 23,8% в групі порівняння 2 і основній відповідно, $p < 0,001$, через 1 міс. – на 10,9% і 20,3%, $p < 0,001$), так і між собою (показники у групі основній у ці періоди були вищими, ніж в групі порівняння 2 на 7,5% і 8,5% відповідно, $p < 0,001$) (рис. 4.4).



Примітка. * - $p < 0,001$ (за критерієм Шеффе)

Рис. 4.4 Порівняльний аналіз динаміки показників (М, 95% ДІ) глутатіонпероксидази між дослідженими клінічними групами

4.5. Дослідження активності загального білку в слюзі хворих на БК в процесі лікування

Таблиця 4.5

Динаміка показників активності загального білку в слюзі хворих на БК в процесі лікування

Показник		Норма	При госпіталізації	10 день	Через 1 міс.
група порівняння 1 (традиційна терапія)					
Загальний білок, г/л	М (SD)	15,4(1,26)	18,07 (1,36)	16,89 (2,54)	15,93 (2,03)
	Δ_1 (%), p_1	-	17,3%, $p_1 < 0,001$	9,7%, $p_1 < 0,05$	3,4%, $p_1 > 0,05$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	-6,5%, $p_2 < 0,001$	-11,8%, $p_2 < 0,001$
група порівняння 2 (традиційна терапія + ГБО)					
Загальний білок, г/л	М (SD)	15,4(1,26)	18,09 (2,26)	16,72 (1,87)	15,78 (1,24)
	Δ_1 (%), p_1	-	17,5%, $p_1 < 0,001$	8,6%, $p_1 < 0,01$	2,5%, $p_1 > 0,05$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	-7,6%, $p_2 < 0,001$	-12,8%, $p_2 < 0,001$
основна група (традиційна терапія +ГБО +ліпосомальний розчин на основі озону)					
Загальний білок, г/л	М (SD)	15,4(1,26)	18,47 (1,83)	16,45 (1,77)	15,59 (1,21)
	Δ_1 (%), p_1	-	19,9%, $p_1 < 0,001$	6,8%, $p_1 < 0,05$	1,2%, $p_1 > 0,05$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	-10,9%, $p_2 < 0,001$	-15,6%, $p_2 < 0,001$

Примітка: Δ_1 / Δ_2 – % змін по відношенню до норми /до вихідного показника при госпіталізації; p_1 / p_2 - рівень значущості відмінностей середніх по відношенню до норми (t-критерій Стюдента) /до вихідного показника при госпіталізації (Т-критерій Стюдента).

Біохімічний аналіз вмісту загального білка в слюзовій рідині пацієнтів з БК на момент їхньої госпіталізації показав підвищення його рівня понад норму (15,4(1,26)г/л) в усіх клінічних групах дослідження – від 17,3% в групі порівняння 1 до 19,9% в основній групі при $p < 0,001$. Протягом комплексного лікування БК показники достовірно знижувались в усіх групах ($p < 0,001$) і

через 1 місяць терапії не відрізнялись як від рівнів здорових осіб, так і поміж групами ($p > 0,05$).

4.6. Дослідження активності сечовини в слюзі хворих на БК в процесі лікування

Таблиця 4.6

Динаміка показників активності сечовини в слюзі хворих на БК в процесі лікування

Показник		Норма	При госпіталізації	10 день	Через 1 міс.
група порівняння 1 (традиційна терапія)					
Сечовина, ммоль/л	M (SD)	3,80(0,48)	6,12 (1,44)	4,22 (1,52)	4,02 (1,58)
	Δ_1 (%), p_1	-	61,0%, $p_1 < 0,001$	11,0%, $p_1 > 0,05$	5,8%, $p_1 > 0,05$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	-31,0%, $p_2 < 0,001$	-34,3%, $p_2 < 0,001$
група порівняння 2 (традиційна терапія + ГБО)					
Сечовина, ммоль/л	M (SD)	3,80(0,48)	6,20 (1,98)	4,12 (1,38)	3,86 (1,04)
	Δ_1 (%), p_1	-	63,2%, $p_1 < 0,001$	8,4%, $p_1 > 0,05$	1,6%, $p_1 > 0,05$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	-33,5%, $p_2 < 0,001$	-37,7%, $p_2 < 0,001$
основна група (традиційна терапія + ГБО + ліпосомальний розчин на основі озону)					
Сечовина, ммоль/л	M (SD)	3,80(0,48)	6,07 (1,80)	4,00 (1,24)	3,76 (0,98)
	Δ_1 (%), p_1	-	59,7%, $p_1 < 0,001$	5,3%, $p_1 > 0,05$	-1,1%, $p_1 > 0,05$
	Δ_2 (%), p_2	-	-	-34,1%, $p_2 < 0,001$	-38,1%, $p_2 < 0,001$

Примітка: Δ_1 / Δ_2 – % змін по відношенню до норми /до вихідного показника при госпіталізації; p_1 / p_2 - рівень значущості відмінностей середніх по відношенню до норми (t-критерій Стюдента) /до вихідного показника при госпіталізації (T-критерій Стюдента).

Позитивні тенденції під впливом комплексного лікування БК відзначено відносно рівнів сечовини в слюзовій рідині. Якщо до початку

терапії показники перевищували норму в середньому в 1,6 рази ($p < 0,001$), то вже через 10 діб терапії відбулося суттєве зниження показників в усіх групах (в середньому на 31,0 - 34,1%), що відповідало рівню здорових осіб ($p > 0,05$).

Висновок до розділу:

При запальному процесі в роговій оболонці відбуваються метаболічні порушення від яких залежить стан обмінних процесів та зміни біохімічних показників, що в сукупності призводить до зниження захисних властивостей організму та змін в роботі антиоксидантної системи. Для оцінки стану рогової оболонки ми визначили активність окисно-відновних ферментів: лактатдегідрогенази (ЛДГ), малатдегідрогенази (МДГ), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) та глутатіонпероксидази (ГП), визначення вмісту білку та сечовини.

При дослідженні ферментів антиоксидантної системи й окисно-відновних процесів встановлено їх високу чутливість до запальних змін рогової оболонки та впливу комплексного лікування ($p < 0,001$).

Визначення біохімічного складу слюзової рідини у хворих на БК показало достовірне зменшення активності оксидоредуктаз та концентрацій білку і сечовини, а також підвищення активності ферментів антиоксидантної системи під впливом комплексного лікування БК ($p < 0,001$).

Застосування ГБО та ліпосомального розчину на основі озону достовірно активізувало антиоксидантний захист слюзової рідини та знизило активність оксидоредуктаз порівняно зі стандартною комплексною терапією бактеріального кератиту, чим сприяло швидшому стиханню запального процесу (достовірність відмінностей від $p < 0,05$ до $p < 0,001$).

Оцінювання стану активності біохімічних показників є важливим для практичної медицини, оскільки може допомогти при діагностиці, спостереженні за перебігом запального процесу та призначенні патогенетично обґрунтованого лікування БК. Корекція обмінних порушень

підсилює захисні властивості організму та є основою для попередження розвитку або мінімізації помутніння рогівки.

Матеріали, викладені в цьому розділі, опубліковано в друкованому виданні:

Алексеева О. В., Сакович В. М., (2024). Аналіз активності стану окисно – відновлювальних процесів та антиоксидантної системи в процесі лікування хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки, 8(42), 975–989. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-975-989](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-975-989)

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО КЕРАТИТУ

Нами обстежено, проліковано та проаналізовано результати лікування 98 пацієнтів (98 очей) з одностороннім бактеріальним кератитом віком від 18 до 82 років (середній вік 44,5 (15,9) років), з них чоловіків – 55 (56,1%), жінок – 43 (43,9%). Пацієнти з були випадково розділені на 3 клінічні групи: групу порівняння 1 (32 хворих), групу порівняння 2 та групу основну (по 33 хворих), статистично співставні ($p > 0,05$) за кількістю, віком та статтю.

Всім пацієнтам, які знаходились під нашим спостереженням проводили детальний збір скарг, анамнезу життя та захворювання; комплексне офтальмологічне обстеження: візометрія, рефрактометрія, пневмотонометрія, біомікроскопія, проба з флюоресцеїном для оцінювання епітелізації рогової оболонки, тест Ширмера, проба Норна, офтальмоскопія, ультразвукове дослідження (В-сканування), оптична когерентна томографія переднього відрізка. Для оцінки клінічної ефективності обстеження проводили при госпіталізації, на 10 день лікування та через 1 місяць.

Лікування пацієнтів всіх 3 груп включало базову терапію: до отримання результатів мікробіологічного дослідження усі хворі отримували мірамістин 0,1мг/мл по 1 краплі 6 разів на день; ципрофлоксацин 0,3% по 1 краплі 6 разів на день, тобраміцин 0,3% по 1 краплі 6 разів на день; після отримання мікробіологічного дослідження, залежно від його результатів, обирали препарат з найвищим показником чутливості. Також усім хворим призначали циклопентолат по 1 краплі 2 рази на день; очні краплі з декспантенолом 2% та натрію гіалуронат 0,15% по 1 краплі в кон'юнктивальний мішок 4 рази на день, парабульбарно амікацин по 0,5 мл 1 раз в день.

Додатково пацієнтам групи порівняння 2 (33 хворих, 33 ока) призначили проведення ГБО: сеанси проводили в одномісній барокамері БЛКС 301М з використанням медичного кисню, тиск – 1,5 ата., тривалість сеансу – 45 хв., по одному сеансу за день, кількість сеансів – 10.

Пацієнтам основної групи (33 хворих, 33 ока) додатково призначили проведення ГБО: сеанси проводили в одномісній барокамері БЛКС 301М з використанням медичного кисню, тиск – 1,5 ата., тривалість сеансу – 45 хв., по одному сеансу за день, кількість сеансів – 10 та інстиляції ліпосомального розчину на основі озону в кон'юнктивальний мішок по 1 краплі 4 рази на день.

Нашим завданням було вивчити вплив поєднання ГБО та ліпосомального розчину на основі озону на динаміку клінічних показників таких як: гострота зору, кількість виділень з кон'юнктивальної порожнини, ступінь вираженості ін'єкції, набряку рогівки, запальної інфільтрації; глибина виразки, строки розсмоктування інфільтрату, період епітелізації, термін перебування в стаціонарі в порівнянні між групами порівняння та з основною групою.

Проведений порівняльний аналіз не виявив статистично значимих відмінностей показників глибини виразки, інтенсивності набряку, запальної інфільтрації, локалізації помутніння та площі ураження рогівки перед початком лікування між виділеними клінічними групами ($p > 0,05$) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Порівняльна характеристика показників ураження рогівки у пацієнтів груп дослідження до початку лікування, n/ % або M (SD)

Характеристика		Група порівняння 1 (n=32)	Група порівняння 2 (n=33)	Основна група (n=33)	Значущість відмінностей між групами
Глибина	до $\frac{1}{3}$ товщини (1 б)	15/ 46,9%	14/ 42,4%	11/ 33,3%	$p_{\chi^2}=0,850$

виразки рогівки	$\frac{1}{2}$ - $\frac{2}{3}$ товщини (2 б)	13/ 40,6%	14/ 42,4%	17/ 51,5%	$p_H=0,603$
	більше $\frac{2}{3}$ товщини (3 б)	4/ 12,5%	5/ 15,2%	5/ 15,2%	
	середній бал	1,66 (0,70)	1,73 (0,72)	1,82 (0,68)	
Набряк рогівки	локальний в зоні запалення (1 б)	7/ 21,9%	7/ 21,2%	8/ 24,2%	$p_{\chi^2}=0,919$
	з переходом на поверхневі шари строми (2 б)	12/ 37,5%	12/ 36,4%	9/ 27,3%	
	у поверхневих та середніх шарах строми (3 б)	13/ 40,6%	14/ 42,4%	16/ 48,5%	
	середній бал	2,19 (0,78)	2,21 (0,78)	2,24 (0,83)	$p_H=0,937$
Запальн а інфільтр ація рогівки	помірна (1 б)	7/ 21,9%	7/ 21,2%	8/ 24,3%	$p_{\chi^2}=0,959$
	виражена (2 б)	16/ 50,0%	17/ 51,5%	14/ 42,4%	
	дифузна (3 б)	9/ 28,1%	9/ 27,3%	11/ 33,3%	
	середній бал	2,06 (0,72)	2,06 (0,70)	2,09 (0,77)	$p_H=0,977$
Площа ураженн я рогівки	помірна (1 б)	7/ 21,9%	8/ 24,2%	9/ 27,3%	$p_{\chi^2}=0,980$
	виражена (2 б)	14/ 43,7%	15/ 45,5%	13/ 39,4%	
	дифузна (3 б)	11/ 34,4%	10/ 30,3%	11/ 33,3%	
	середній бал	2,13 (0,75)	2,06 (0,75)	2,06 (0,79)	$p_H=0,927$
Локаліза ція помутні ння 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. Значущість відмінностей показників між групами дослідження в цілому оцінена за критеріями χ^2 (p_{χ^2}) та Краскела-Уоліса (p_H)

Виділення з кон'юнктивальної порожнини до початку терапії фіксувалися у пацієнтів усіх груп і мали здебільшого рясний слизовий характеру 56 осіб (57,1%) або слизово-гнійний характеру 42 пацієнтів – (42,9%) без статистично значущих відмінностей між групами ($p_{\chi^2}=0,924$).

В процесі лікування відбулися достовірні зміни в усіх групах ($p<0,001$): незначні слизові виділення залишилися у 9 (9,2%) хворих, зокрема у 6 (18,7%) пацієнтів групи порівняння 1, у 2 (6,1%) – групи порівняння 2 і

одного пацієнта (3,0%) основної групи ($p_{K-O1}= 0,120$; $p_{K-O2}= 0,041$ і $p_{O1-O2}= 0,555$ за критерієм χ^2) (рис. 5.1).

За бальною оцінкою показник достовірно ($p<0,001$) зменшився в групі порівняння 1 у середньому на 92,1% (з 2,41 (0,50) до 0,19 (0,07) балів), в групі порівняння 2 – на 97,6% (з 2,45 (0,51) до 0,06 (0,04) балів), в основній групі – на 98,8% (з 2,42 (0,50) до 0,03 (0,03) балів).

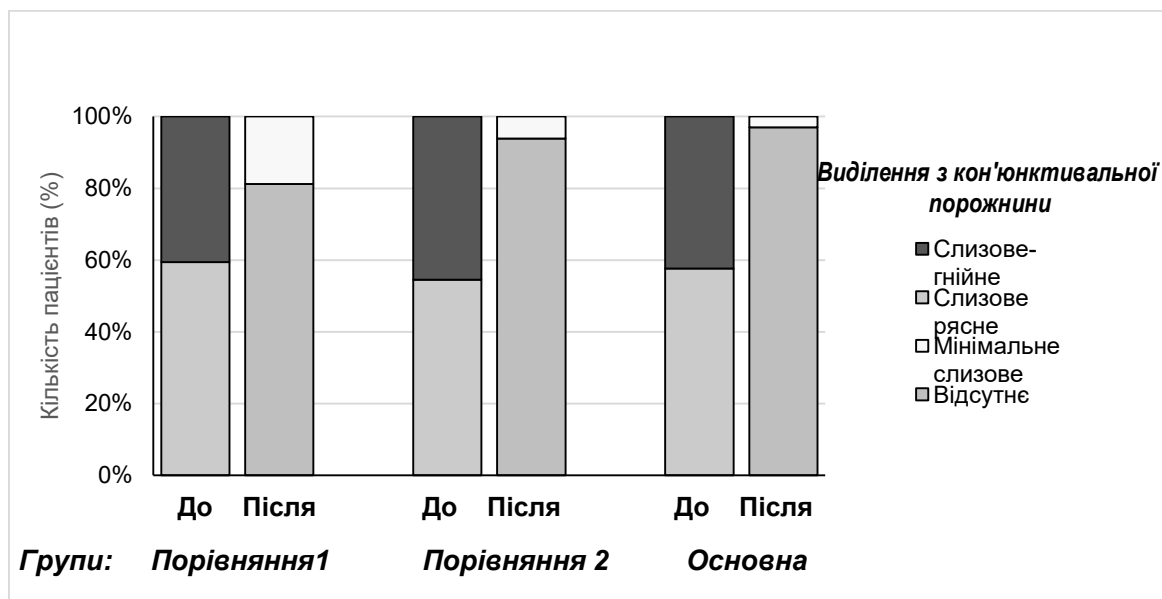


Рис. 5.1 Динаміка показників характеру виділень з кон'юнктивальної порожнини ока у досліджених клінічних групах

Ступінь вираженості змішаної ін'єкції до початку лікування між групами статистично не відрізнявся ($p_{\chi^2}=0,811$) та був вираженим або помірно вираженим. Середня бальна оцінка становила 2,58 (0,50) балів у групі порівняння 2; 2,64 (0,49) в основній групі та 2,56 (0,50) балів у групі порівняння 1 ($p_n= 0,812$). Після лікування показник достовірно ($p<0,001$) зменшився до фізіологічної норми в групах порівняння 2 в 93,9% випадків, основній в 97,0% випадків, а в групі порівняння 1 – в 81,2% (достовірність відмінностей між групами $p_{K-O1}= 0,120$; $p_{K-O2}= 0,041$ і $p_{O1-O2}=0,555$ за критерієм χ^2) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Динаміка показників ступеня вираженості змішаної ін'єкції у
хворих на бактеріальний кератит до і після застосування різних способів
лікування, n/ % або M (SD)**

Групи дослідження	Період спостереження *	Ступінь вираженості змішаної ін'єкції				
		фізіологічна норма (0 б.)	слабо виражений (1 б.)	помірно виражений (2 б.)	виражений (3 б.)	середній бал
Група порівняння 1 (n= 32)	до	-	-	14/ 43,7%	18/ 56,3%	2,56 (0,50)
	після	26/ 81,2%	6/ 18,8%	-	-	0,19 (0,07)
$\Delta(\%), p$		$\Delta_1 = -81,2\%, p_1 < 0,001$				$\Delta_2 = -92,6\%, p_2 < 0,001$
Група порівняння 2 (n= 33)	до	-	-	14/ 42,4%	19/ 57,6%	2,58 (0,50)
	після	31/ 93,9%	2/ 6,1%	-	-	0,06 (0,04)
$\Delta(\%), p$		$\Delta_1 = -93,9\%, p_1 < 0,001$				$\Delta_2 = -97,7\%, p_2 < 0,001$
Основна група (n= 33)	до	-	-	12/ 36,4%	21/ 63,6%	2,64 (0,49)
	після	32/ 97,0%	1/ 3,0%	-	-	0,03 (0,03)
$\Delta(\%), p$		$\Delta_1 = -97,0\%, p_1 < 0,001$				$\Delta_2 = -98,9\%, p_2 < 0,001$

Примітки: Δ_1 / Δ_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).

Таблиця 5.3

**Динаміка показників тесту Ширмера у пацієнтів груп дослідження
протягом лікування, n/ %**

Характеристика		Група порівняння 1 (n=32)	Група порівняння 2 (n=33)	Основна група (n=33)
10 день	6–9 мм за 5 хв	24/ 75%	24/72,7%	22/66,7%
	10–14 мм за 5 хв	8/25%	9/27,3%	11/33,3%

Через 1 міс.	6–9 мм за 5 хв	4/ 12,5%	3/ 9,1%	1 /3,0%
	10–14 мм за 5 хв	9/ 28,1%	8/ 24,2%	4 /12,1%
	15 мм та більше	19/ 59,4%	22/ 66,7%	28 / 84,9%

Примітка. р - рівень значущості відмінностей ($p<0,05$).

Ознаки синдрому «сухого ока» за даними тесту Ширмера на 10 день після початку лікування спостерігались у всіх групах дослідження, однак вираженість змін була достовірно нижчою в групі основна ($p<0,05$). Через 1 місяць після застосування традиційної схеми лікування відсутність ознак синдрому «сухого ока» спостерігалась у 59,4% хворих, при застосуванні додатково ГБО – 66,7%, а при додаванні ГБО та ліпосомального розчину на основі озону – 84,9% ($p<0,05$).

Таким чином застосування комплексного лікування з ГБО та ліпосомального розчину на основі озону достовірно зменшує прояви синдрому «сухого ока».

Таблиця 5.4

**Динаміка показників тесту Норна у пацієнтів груп дослідження
протягом лікування, n/ %**

Характеристика		Група порівняння 1 (n=32)	Група порівняння 2 (n=33)	Основна група (n=33)
10 день	4–7 сек	25/ 78,1%	26/78,8%	23/69,7%
	8–10 сек	7/21,9%	7/21,2%	10/30,3%
Через 1 міс.	4–7 сек	2/ 6,2%	1/ 3,0%	-
	8–10 сек	10/ 31,3%	9/ 27,1%	4/12,1%
	Більше 10 сек	20/ 62,5%	23/ 69,7%	29 / 87,9%

Примітка. р - рівень значущості відмінностей ($p<0,05$).

За даними тесту Норна ознаки синдрому «сухого ока» спостерігались у всіх групах дослідження на 10 день після початку лікування. Достовірно нижчою вираженість змін була в основній групі ($p<0,05$). Через 1 місяць після застосування традиційної схеми лікування відсутність ознак синдрому

«сухого ока» спостерігалась у 62,5% хворих, при застосуванні додатково ГБО – 69,7%, а при додаванні ГБО та ліпосомального розчину на основі озону – 87,9% ($p<0,05$).

Таким чином застосування комплексного лікування - ГБО та ліпосомального розчину на основі озону достовірно зменшує прояви синдрому «сухого ока» за рахунок відновлення ліпідного шару слъозової плівки.

За результатами проведеного лікування встановлено, що термін розсмоктування інфільтрату в групі порівняння 2 становив 10,94 (0,79) днів і скоротився на $3,22\pm0,19$ (95% ДІ 2,81-3,59) дні, а в основній групі склав 8,27 (0,72) днів та скоротився на $5,89\pm0,18$ (95% ДІ 5,53-6,27) днів у порівнянні з групою порівняння 1 (14,16 (0,72) днів) ($p<0,001$).

При цьому додаткове застосування у комплексній терапії бактеріального кератиту ГБО та ліпосомального розчину на основі озону дозволило додатково скоротити термін розсмоктування інфільтрату на $2,67\pm0,19$ (95% ДІ 2,28-3,06) днів в порівнянні з групою порівняння 2, в якій проводили тільки ГБО без інстиляцій ($p<0,001$) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Результати проведеного лікування у хворих на бактеріальний кератит (дні), М (SD)

Показник	Група порівняння 1 (n=32)	Група порівняння 2 (n=33)	Основна група (n=33)	Значущість відмінностей між групами
Розсмоктування інфільтрату	14,16 (0,72)	10,94 (0,79)	8,27 (0,72)	$p_F<0,001$
Початок епітелізації	12,78 (0,79)	7,94 (0,83)	6,15 (0,67)	$p_F<0,001$
Кінець епітелізації	17,63 (0,66)	12,82 (0,77)	9,39 (0,75)	$p_F<0,001$
Проміжок епітелізації	4,84 (0,63) *	4,88 (0,65) *	3,24 (0,44)	$p_F<0,001$

Термін перебування у стаціонарі	20,56 (0,67)	17,76 (0,75)	14,33 (0,78)	$p_F < 0,001$
---------------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------

Примітки: Значущість відмінностей показників між групами дослідження в цілому оцінена за ANOVA(p_F); при попарному порівнянні показників між групами відмінності достовірні з $p < 0,001$, крім * – $p > 0,05$ (за критерієм Шеффе)

Процес епітелізації в групі порівняння 1 розпочався на 12,78 (0,79) добу, в групі порівняння 2 – на 7,94 (0,83) добу (раніше на $4,84 \pm 0,20$ днів, 95% ДІ 4,43-5,25 днів, $p < 0,001$), а в основній групі – на 6,15 (0,67) добу (раніше на $6,63 \pm 0,18$ днів, 95% ДІ 6,26-7,0 днів, $p < 0,001$) в порівнянні з групою порівняння 1. Додаткове застосування ліпосомального розчину на основі озону дозволило прискорити початок епітелізації на $1,79 \pm 0,17$ (95% ДІ 1,42-2,16) дні порівняно з групою порівняння 2 ($p < 0,001$) (рис. 5.2).

Порівняно з групою порівняння 1 завершення епітелізації в групі порівняння 2 відбулося на $4,81 \pm 0,18$ (95% ДІ 4,44-5,18) дні раніше, а в основній групі - на $8,24 \pm 0,19$ (95% ДІ 7,87-8,61) дні раніше.

Достовірною була і різниця у термінах завершення епітелізації в групах порівняння 2 та основній, яка становила $3,43 \pm 0,19$ (95% ДІ 3,06-3,8) дні скорочення при додаванні до ГБО інстиляцій ліпосомального розчину на основі озону ($p < 0,001$).

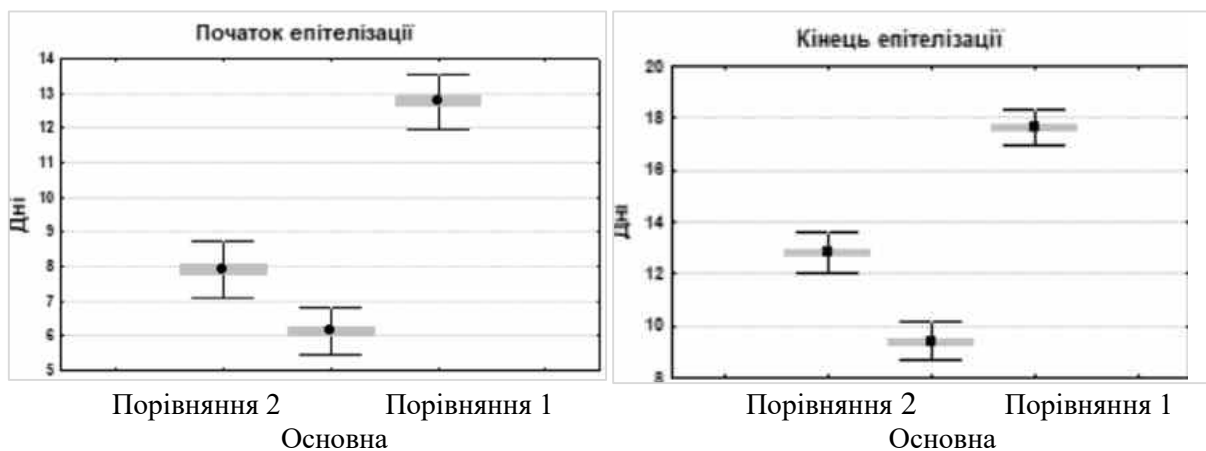


Рис. 5.2 Середні терміни початку і закінчення процесу епітелізації у пацієнтів досліджених клінічних груп

Під впливом комплексного лікування БК із застосуванням додаткової оксигенації місцево та системно відбулась активізація процесів стихання запальної реакції і відновлення рогівки, що дозволило суттєво скоротити термін перебування хворих у стаціонарі.

Середній термін перебування у стаціонарі пацієнтів групи порівняння 2 склав 17,76 (0,75) днів, що на $2,8 \pm 0,18$ (95% ДІ 2,44-3,16) дні менше ніж у групі порівняння 1 ($p < 0,001$).

Додаткове застосування ГБО та ліпосомального розчину на основі озону до традиційної схеми лікування БК (основна група) дозволило скоротити строки госпіталізації на $6,23 \pm 0,18$ (95% ДІ 5,86-6,6) дні в порівнянні з групою порівняння 1 ($p < 0,001$) і на $3,43 \pm 0,19$ (95% ДІ 3,04-3,82) дні відносно групи порівняння 2 ($p < 0,001$) (табл.5.5).

На початку лікування показники гостроти зору були низькими в усіх групах, переважно в діапазонах до 0,1 (33,3-37,5%) та 0,1-0,3 (30,3-42,4%) без достовірних відмінностей між групами ($p_{\chi^2} = 0,868$) (рис. 5.3).

Високі зорові функції (0,7-1,0) на момент госпіталізації мали лише 4 пацієнти (4,1%), у яких запальний процес рогівки знаходився в параоптичній зоні ближче до лімбу.

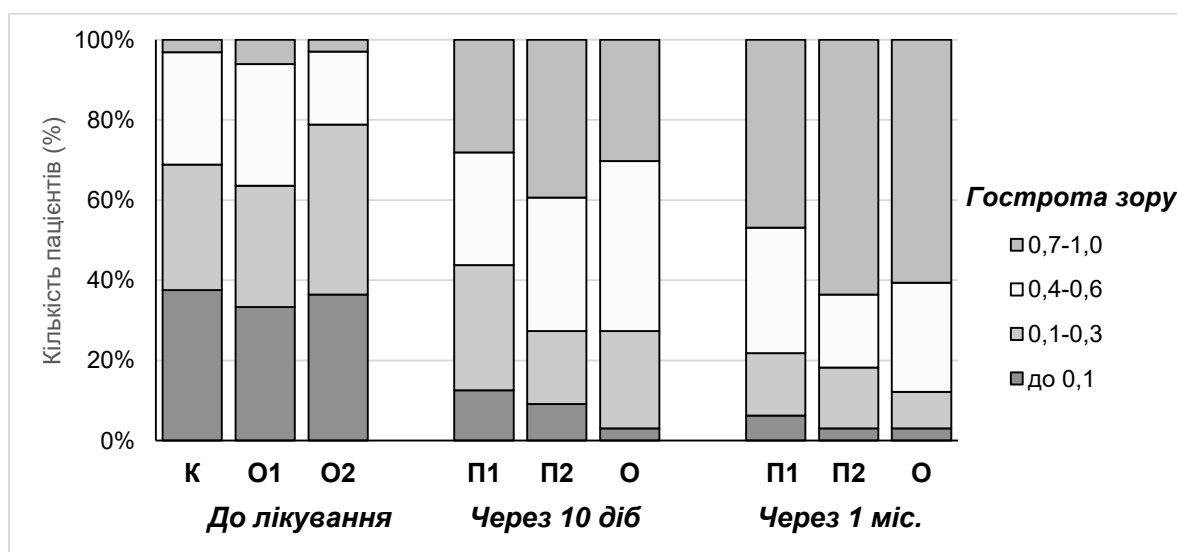


Рис. 5.3. Динаміка показників гостроти зору у пацієнтів досліджених клінічних груп

На тлі лікування показники гостроти зору значно покращились в усіх клінічних групах, особливо у пацієнтів з вихідною гостротою зору до 0,1 – відсоток пацієнтів з такими показниками знизився з 35,7% до 8,2% через 10 діб терапії і до 4,1% через 1 місяць ($p<0,001$). Суттєво збільшилась кількість пацієнтів з високими зоровими функціями (0,7-1,0) – з 4,1% до 32,7% через 10 діб і до 57,1% через 1 міс. після початку лікування ($p<0,001$).

Середній показник гостроти зору при традиційній схемі лікування (група порівняння 1) збільшився в 2,7 рази або на 170% (з 0,23 (0,12) до 0,62 (0,23), тобто приріст склав $0,39\pm0,04$ од.; $p<0,001$); після комплексної терапії із застосуванням ГБО (група порівняння 2) цей показник також збільшився в 2,7 рази або на 172% (з 0,25 (0,16) до 0,68 (0,28), тобто на $0,43\pm0,06$ од.; $p<0,001$), а при додаванні до традиційної терапії ГБО та ліпосомального розчину на основі озону (основна група) - в 3,6 разів або на 258% (з 0,19 (0,10) до 0,68 (0,21), тобто на $0,49\pm0,04$ од.; $p<0,001$).

Порівняльний аналіз динаміки показників гостроти зору у пацієнтів з БК в 3-х клінічних групах не виявив достовірних відмінностей між групами як до початку терапії ($p_n=0,717$), так і через 1 міс. після її закінчення ($p_n=0,536$). Проте необхідно відзначити, що незважаючи на дещо гірші показники гостроти зору на початку у пацієнтів основної групи порівняно з пацієнтами груп порівняння (середній показник гостроти зору був менше на 17,4%, $p=0,146$), абсолютний приріст зорових функцій після комплексної терапії в групі основна був вищим ($p=0,098$).

Клінічний випадок 1. Лікування пацієнта групи порівняння 1

Пацієнтка С., 38 років звернулася зі скаргами на почервоніння, біль, слъозотечу, відчуття стороннього тіла, низьку гостроту зору лівого ока.

Зі слів хворої, скарги виникли 2 доби тому, коли після прогулянки у вітряну погоду відчула незначний дискомфорт в лівому оці. Звернулась до офтальмолога амбулаторно, скерована в офтальмологічний стаціонар для

подальшого лікування. Пацієнтка проходила стаціонарне лікування протягом 22 днів. Весь час за хворою проводилось спостереження. Загальний стан задовільний.

Гострота зору лівого ока - правильна світлопроекція, не коригується;

ВОТ лівого ока – 14 мм.рт.ст (пневмотонометрія)

Об'єктивно: ліве око подразнене, виражена змішана ін'єкція (3 бали), виділення з кон'юнктивальної порожнини слизово-гнійне (3 бали), в оптичній зоні рогівки глибокий великий інфільтрат розміром 6 мм та глибиною - 2/3 товщини рогівки, гнійна виразка глибиною 1/3 товщини рогівки (1 бал), передня камера середньої глибини, гіпопіон 2-3 мм. Глибше розташовані структури не візуалізуються.

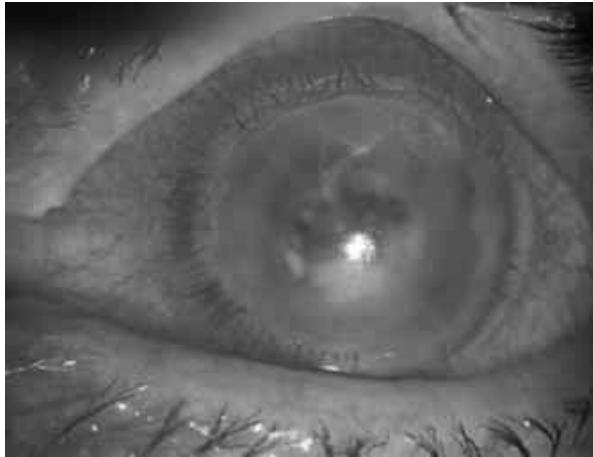


Рис. 5.4 Стан переднього відрізка лівого ока до лікування

При госпіталізації було проведено мікробіологічне дослідження зішкрібку з рогівки лівого ока, виявлено *Staphylococcus aureus* 10^4 КУО/мл.



Рис.5.5 Результат посіву матеріалу з рогівки лівого ока

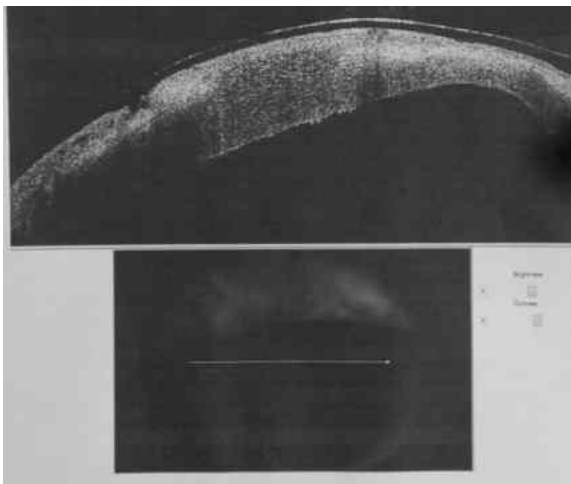


Рис.5.6 Оптична когерентна томографія переднього відрізка лівого ока при госпіталізації

Визначення хіміотерапевтичної чутливості виділених мікроорганізмів *invitro* проводилось методом мікросерійних розведень та диско-дифузійним методом. Була виявлена чутливість до левофлоксацину, амікацину, офлоксацину, еритроміцину, цефтріаксону, гентаміцину, тобраміцину, тетрацикліну, моксіфлоксацину, ципрофлоксацину.

Було застосовано місцеву та системну терапію, як описано вище.

При мікробіологічному дослідженні після лікування посів росту не дав.



Рис.5.7 Стан переднього відрізка лівого ока через 10 днів

В результаті лікування стан пацієнтки покращився: виділення з кон'юнктивальної порожнини зменшились на 6 день з початку лікування; розсмоктування інфільтрату відбулось на 14 добу; початок епітелізації

рогівки спостерігався на 12 добу та закінчення епітелізації на 18 добу з початку лікування.

Гострота зору лівого ока 0,04, не коригується;

ВОТ лівого ока – 12 мм.рт.ст (пневмотонометрія)

При виписці на 22 день лікування: ліве око майже спокійне, на місці виразки та інфільтрації рогівки – помутніння, передня камера середньої глибини, волога прозора, райдужка колір та малюнок не змінені, зіниця округла, фотореакція збережена, в скловидному тілі, за даними В-сканування, плаваючі помутніння; очне дно не видно.

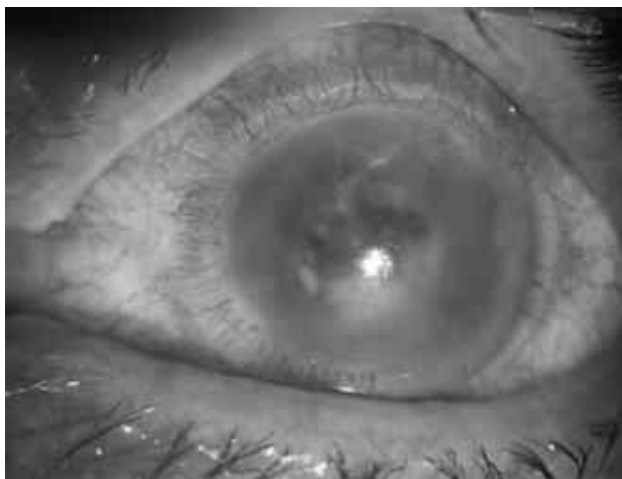


Рис. 5.8 Стан переднього відрізка лівого ока через 1 місяць

Клінічний випадок 2. Лікування пацієнта групи порівняння 2.

Пацієнт Н., 45 років звернувся зі скаргами на низьку гостроту зору, почервоніння, біль, слезотечу правого ока.

Зі слів хворого, скарги виникли 3 доби тому, після потрапляння в око стороннього тіла. Звернувся до офтальмолога амбулаторно, скерований в офтальмологічний стаціонар для подальшого лікування. Пацієнт проходив стаціонарне лікування протягом 18 днів. Весь час за хворим проводилось спостереження. Загальний стан задовільний.

Гострота зору правого ока - правильна світлопроекція, не коригується;

ВОТ правого ока – 17 мм.рт.ст (пневмотонометрія)

Об'єктивно: праве око – подразнене, виражена змішана ін'єкція (3 бали), виділення з кон'юнктивальної порожнини слизово-гнійні (3 бали), в оптичній зоні рогівки глибокий великий інфільтрат розміром 6 мм та глибиною - 2/3 товщини рогівки, гнійна виразка глибиною 1/3 товщини рогівки (1 бал), передня камера середньої глибини, гіпопіон 2-3 мм. Глибше розташовані структури не візуалізуються.

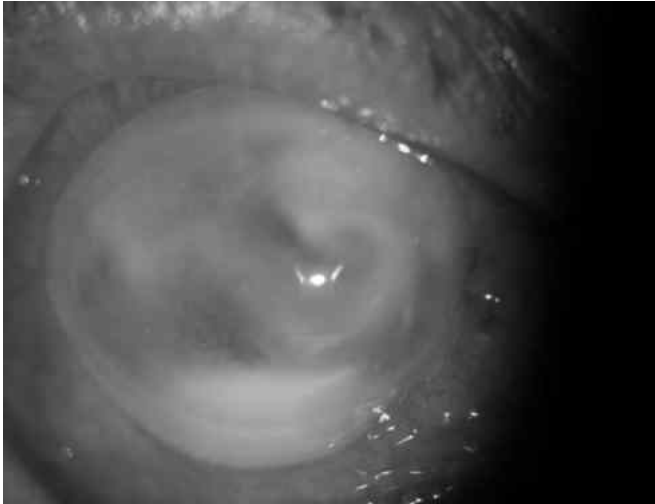


Рис.5.9 Передній відрізок правого ока при госпіталізації

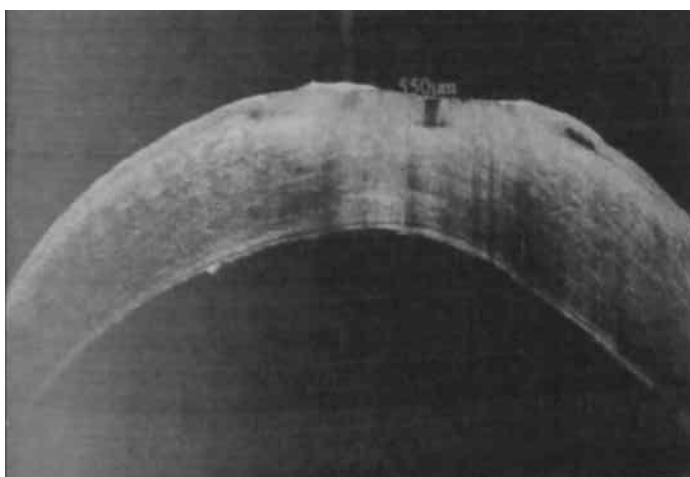


Рис.5.10 Оптична когерентна томографія переднього відрізка правого ока при госпіталізації

При госпіталізації проведено мікробіологічне дослідження – зішкріб з рогівки правого ока, виявлено *Pseudomonas putida* 10^3 КУО/мл. (рис.5.11)

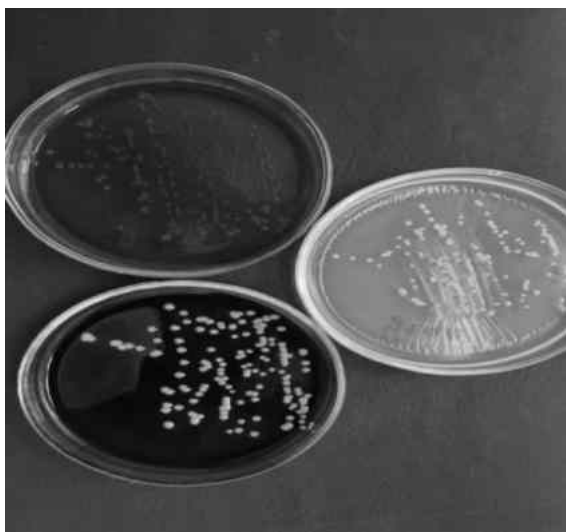


Рис. 5.11 Результат посіву матеріалу з рогівки правого ока

Визначення хіміотерапевтичної чутливості виділених мікроорганізмів *in vitro* проводилось методом мікросерійних розведень. Була виявлена чутливість до цефтазідіма авібактама, цефтазідіма, цефідерокола, ципрофлоксацина.

Було застосовано місцеву та системну терапію, як описано вище, додатково гіпербарична оксигенація: сеанси проводили в барокамері БЛКС 301М, кількість сеансів - 10, тривалість сеансу - 45 хв., тиск - 1,5 ата.

При мікробіологічному дослідженні після лікування посів росту не дав.

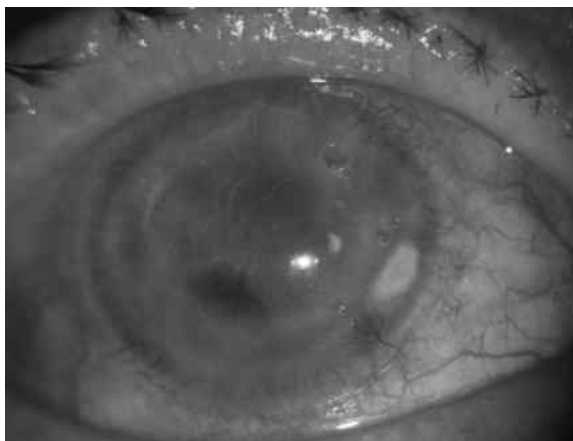


Рис.5.12 Передній відрізок правого ока через 10 днів

В результаті лікування стан пацієнта покращився: виділення з кон'юнктивальної порожнини зменшились на 5 день з початку лікування; розсмоктування інфільтрату відбулось на 11 добу; початок епітелізації рогівки спостерігався на 8 добу та закінчення епітелізації на 12 добу з початку лікування.

Гострота зору правого ока 0,02, не коригується;

ВОТ правого ока – 10 мм.рт.ст (пневмотонометрія)

При виписці на 18 день лікування: праве око майже спокійне, на місці виразки та інфільтрації рогівки – помутніння, передня камера середньої глибини, волога прозора, райдужка колір та малюнок не змінені, зіниця округла, фотореакція збережена, в скловидному тілі, за даними В-сканування, плаваючі помутніння; очне дно не видно.

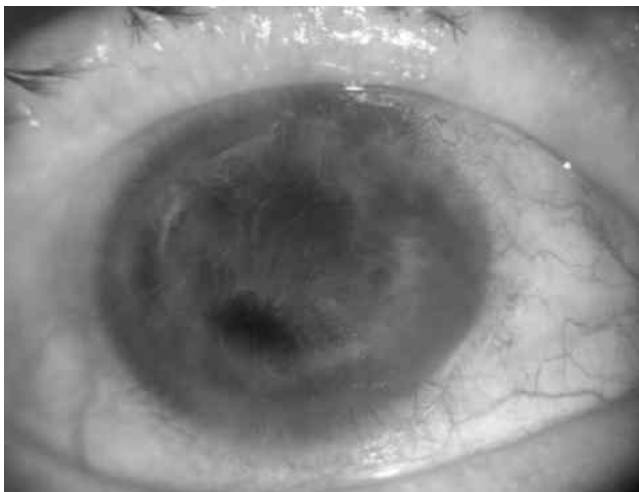


Рис. 5.13 Передній відрізок правого ока через 1 місяць

Клінічний випадок 3. Лікування пацієнта основної групи.

Пацієнт В., 24 років звернувся зі скаргами на погіршення зору, почервоніння, біль, слезотечу правого ока.

Зі слів хворого скарги виникли 5 діб тому коли під час сільськогосподарських робіт в праве око потрапило стороннє тіло. Наступного ранку око почервоніло та почало боліти. Через день звернувся до офтальмолога за місцем проживання, було призначене лікування, але

покращення стану не спостерігалось, внаслідок чого через 3 доби хворий був скерований в офтальмологічний стаціонар. Супутня патологія: міопія слабого ступеню обох очей; з дитинства, користується окулярами та контактними лінзами. Запальних захворювань очей не було.

Пацієнт проходив стаціонарне лікування протягом 15 днів. Весь час за хворим проводилось спостереження. Загальний стан задовільний.

Гострота зору правого ока - правильна світлопроекція, не коригується

Гострота зору лівого ока 0,3 зі sph-1,25D = 1,0;

ВОТ правого ока – 9 мм.рт.ст. (пневмотонометрія)

Об'єктивно: праве око подразнене, виражена змішана ін'єкція (3 бали), виділення з кон'юнктивальної порожнини слизово-гнійне (3 бали), в оптичній зоні рогівки глибокий великий інфільтрат розміром 5–6 мм та глибиною – 2/3 товщини рогівки, гнійна виразка глибиною 1/3 товщини рогівки (1 бал), передня камера середньої глибини, гіпопіон 2 мм, райдужка набрякла, малюнок згладжений; зіниця округла, звужена, фотореакція млява; кришталік прозорий, в скловидному тілі плаваючі тяжисті помутніння. Очне дно під флером.

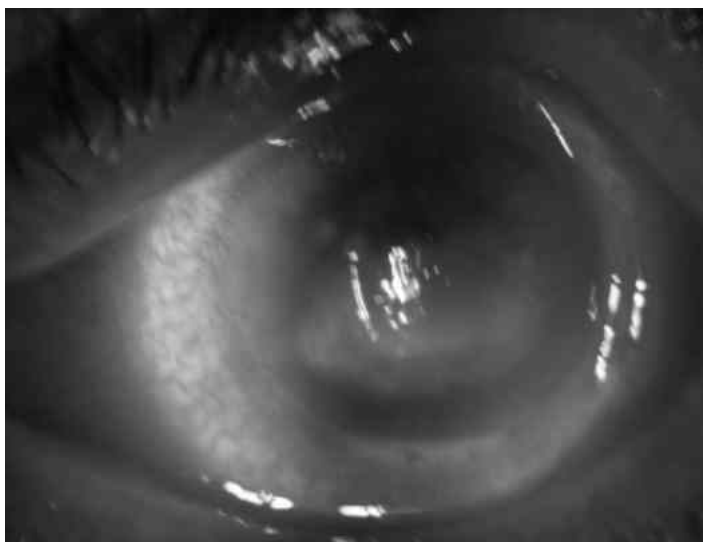


Рис. 5.14 Передній відрізок правого ока при госпіталізації



Рис. 5.15 Оптична когерентна томографія переднього відрізка правого ока при госпіталізації.

При госпіталізації було проведене мікробіологічне дослідження – зішкріб з рогівки правого ока, виявлено *Kocuria varians* 10^3 КУО/мл.



Рис. 5.16 Результат посіву матеріалу з рогівки правого ока

Визначення хіміотерапевтичної чутливості виділених мікроорганізмів *in vitro* проводилось методом мікросерійних розведень. Була виявлена чутливість до левофлоксацину, моксифлоксацину, кліндаміцину,

меропенему, цефтріаксону, азитроміцину, тобраміцину, ліпосомального розчину на основі озону.

Було застосовано місцеву та системну терапію, як описано вище, додатково ліпосомальний розчин на основі озону по 1 краплі 4 рази на день; парабульбарно амікацин по 0,5 мл 1 раз в день.ГБО: сеанси проводили в барокамері БЛКС 301М, кількість сеансів –10, тривалість сеансу – 45 хв., тиск –1,5 ата.

В результаті лікування стан пацієнта покращився: виділення з кон'юнктивальної порожнини зменшились на 5 день, гіпопіон розсмоктався повністю на 5 добу з початку лікування; розсмоктування інфільтрату відбулось на 9 добу; початок епітелізації рогівки спостерігався на 6 добу а закінчення епітелізації на 9 добу з початку лікування.

Гострота зору правого ока 0,05 зі sph– 1.5 D = 0,2;

ВОТ правого ока – 10 мм.рт.ст. (пневмотонометрія)

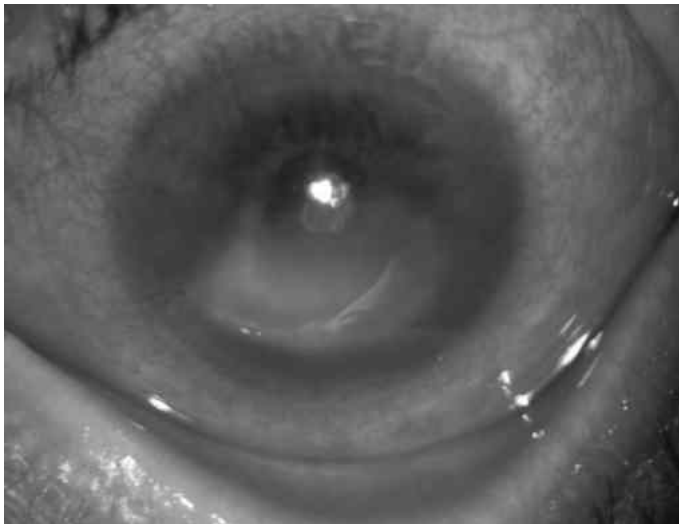


Рис.5.17 Передній відрізок правого ока через 10 днів

При виписці на 15 день лікування: праве око майже спокійне, на місці виразки та інфільтрації рогівки помутніння, передня камера середньої глибини, волога її прозора, колір та малюнок райдужки не змінені, зіниця округла, фотореакція збережена, кришталік і скловидне тіло прозорі. Очне

дно ДЗН блідо-рожевий, межі чіткі. Калібр судин не змінений, співвідношення артерій і вен = 2:3. Центральна зона – рефлекс збережений; периферія сітківки без особливостей.

При проведенні мікробіологічного дослідження після лікування посів росту не дав.

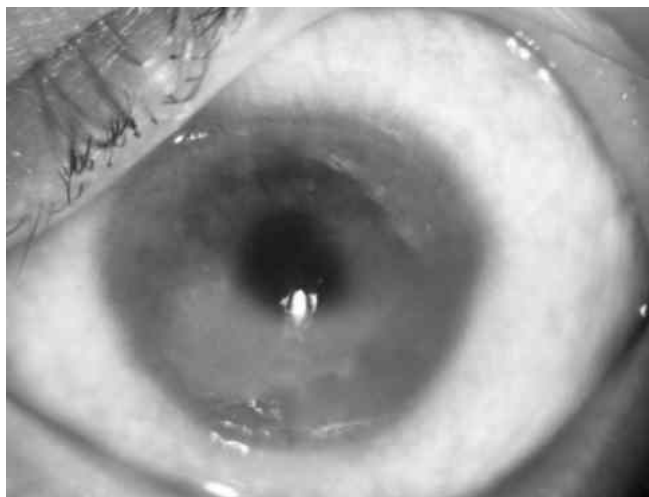


Рис. 5.18 Передній відрізок правого ока через 1 місяць

Висновок до розділу

Додаткове застосування у комплексній терапії бактеріального кератиту ГБО та ліпосомального розчину на основі озону дозволило додатково скоротити термін розсмоктування інфільтрату на $2,67 \pm 0,19$ (95% ДІ 2,28-3,06) днів в порівнянні з групою порівняння 2, в якій проводили тільки ГБО без інстиляцій ($p < 0,001$).

Процес епітелізації в групі порівняння 1 розпочався на 12,78 (0,79) добу, в групі порівняння 2 – на 7,94 (0,83) добу (раніше на $4,84 \pm 0,20$ днів, 95% ДІ 4,43-5,25 днів, $p < 0,001$), а в основній групі – на 6,15 (0,67) добу (раніше на $6,63 \pm 0,18$ днів, 95% ДІ 6,26-7,0 днів, $p < 0,001$) в порівнянні з групою порівняння 1.Dodatkowe застосування ліпосомального розчину на основі озону дозволило прискорити початок епітелізації на $1,79 \pm 0,17$ (95% ДІ 1,42-2,16) дні порівняно з групою порівняння 2 ($p < 0,001$).

Порівняно з групою порівняння 1 завершення епітелізації в групі порівняння 2 відбулося на $4,81 \pm 0,18$ (95% ДІ 4,44-5,18) дні раніше, а в основній групі - на $8,24 \pm 0,19$ (95% ДІ 7,87-8,61) дні раніше ($p < 0,001$).

Середній показник гостроти зору при традиційній схемі лікування (група спостереження) збільшився в 2,7 рази або на 170% (з 0,23 (0,12) до 0,62 (0,23), тобто приріст склав $0,39 \pm 0,04$ од.; $p < 0,001$); після комплексної терапії із застосуванням ГБО (група порівняння 2) цей показник також збільшився в 2,7 рази або на 172% (з 0,25 (0,16) до 0,68 (0,28), тобто на $0,43 \pm 0,06$ од.; $p < 0,001$), а при додаванні до традиційної терапії ГБО та ліпосомального розчину на основі озону (група основна) - в 3,6 разів або на 258% (з 0,19 (0,10) до 0,68 (0,21), тобто на $0,49 \pm 0,04$ од.; $p < 0,001$).

Незважаючи на дещо гірші показники гостроти зору на початку у пацієнтів основної групи порівняно з пацієнтами групи порівняння 1 (середній показник гостроти зору був менше на 17,4%, $p = 0,146$), абсолютний приріст зорових функцій після комплексної терапії в основній групі був вищим ($p = 0,098$).

Додаткове застосування ГБО та інстиляцій ліпосомального розчину на основі озону у традиційній схемі лікування БК (основна група) дозволило скоротити строки госпіталізації на $6,23 \pm 0,18$ (95% ДІ 5,86-6,6) дні в порівнянні з групою порівняння 1 ($p < 0,001$) і на $3,43 \pm 0,19$ (95% ДІ 3,04-3,82) дні відносно групи порівняння 2 ($p < 0,001$).

Отримані нами результати свідчать про доцільність включення до комплексного лікування, що включає традиційну терапію та гіпербаричну оксигенацію, ліпосомального розчину на основі озону.

Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:

1. Сакович В. М. Застосування ліпосомального розчину на основі озону в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит / В. М.

- Сакович, О. В. Алексєєва // Офтальмологічний журнал, 2022. № 5. стор. 19-22. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202251922>
2. Сакович В. М., Волок С. І., Алексєєва О. В., Іщенко О. В. « Клінічний випадок бактеріального кератиту, викликаного збудником *Kocuria varians*» Офтальмологічний журнал, 2023. №3 (512) стор. 71-73 <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202337173>
3. Алексєєва О.В., Сакович В. М. Застосування гіпербаричної оксигенації в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»), 2025, № 1 (47), С. 2031- 2042 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)-2031-2042](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47)-2031-2042)

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Бактеріальний кератит є важкою, швидко прогресуючою патологією, що посідає одне з провідних місць серед причин сліпоти та слабкозорості у світі і в тяжких випадках може призвести до анатомічної загибелі та енуклеації ока, причому приблизно в 55-60% випадків захворювання виникає у людей працездатного віку [7, 145].

Провокуючими факторами можуть виступати використання контактних лінз, мікротравма рогівки, потрапляння стороннього тіла, захворювання поверхні ока та інші [7-8]. Надмірне застосування антибіотиків, включаючи безсистемність або невідповідні режими дозування при лікуванні інфекційних захворювань, поширене їх використання у сільському господарстві, рибній промисловості та ветеринарії сприяє розвитку антибіотикорезистентності, в тому числі і серед патогенів, які викликають офтальмологічні інфекції [9, 11-15].

Набута резистентність формується поступово і призводить до формування генної стійкості бактерій до певного антибактеріального препарату, їх потомство швидко стає домінуючим, передає ген стійкості нестійким раніше бактеріям, що призводить до прогресування хвороби, або подовження терміну перебування в стаціонарі [4].

Ще однією з причин формування антибіотикорезистентності є утворення біоплівки - мікробних спільнот, які можуть утворюватись патогенними або непатогенними представниками одного або декількох видів мікроорганізмів. Такі особливості життя та розвитку бактерій сприяють виникненню високого рівня стійкості до антисептичних, антибактеріальних, дезінфікуючих препаратів [5, 6].

В Україні та світі проблемі антибіотикорезистентності приділяється особлива увага; важливим напрямком протидії зростаючій загрозі резистентності до антибіотиків є розробка нових антимікробних засобів з новим механізмом дії [160].

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 запропоновані 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 органу зору. ГБО пригнічує життєдіяльність мікроорганізмів, особливо анаеробної флори, потенціює дію антибактеріальних препаратів, активує біосинтетичні та репаративні процеси, попереджує утворення токсичних метаболітів та активує їх руйнування, посилює систему антиоксидантного захисту організму. Метод використовують в комплексі з іншими лікувальними заходами, як доповнення до традиційної терапії [71-79].

Озон – газоподібна, нестійка речовина, при перетворенні якої утворюється молекулярний кисень, що сприяє регенерації тканині не викликає сенсibilізації. При зв'язуванні з жирними кислотами, присутніми в рослинних оліях озон утворює озоніди, які є стабільними сполуками, що дозволяють тривалий час використовувати окислювальний потенціал газоподібного озону. При контакті з бактеріями озоніди викликають пошкодження клітинних мембран; блокування клітинного дихання; припинення активності ферментів; покращують місцевий кровообіг та синтез протизапальних молекул; стимулюють вивільнення факторів росту PDGF, TGF та VEGF; активують систему пероксидаз, стимулюють синтез інтерферону, посилюють фагоцитоз, стимулюють проліферацію фібробластів та кератинобластів у процесах відновлення тканин. Ліпосоми, як засіб

доставки для озонованої олії, мають свої переваги: зниження напруги поверхні слъозної плівки; краща адгезія та високий рівень проникнення в клітини (бактерії); краща біосумісність; фосфоліпіди ліпосом усувають сухість та дискомфорт; висока циркуляція ліпідів у плівці і очищення поверхні ока, нетоксичність, відсутність алергічних реакцій [86-93].

На сьогодні в лікуванні хворих із бактеріальними кератитами основне місце займають антибактеріальні препарати, вибір яких досить різноманітний, але особливе місце відведено препаратам, дія яких спрямована на покращення метаболізму та прискорення процесів регенерації в рогівці, оскільки рання реепітелізація раньової поверхні закриває ворота для інфекції та підвищує відсоток прозорого загоєння пошкодженої тканини рогівки. Для стимуляції репаративних процесів застосовуються різні групи засобів, що мають здатність підвищувати регенерацію та відновлення рогівки, зменшувати набряк тканин. Механізм дії більшості з цих препаратів ґрунтується на посиленні кисневого метаболізму.

Відповідно до завдань нашого дослідження виконано: визначення характеру мікрофлори та її чутливості до антибіотиків у хворих на бактеріальний кератит, досліджено стан окисно-відновних процесів (досліджено активність оксидоредуктаз: глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, малатдегідрогенази, лактатдегідрогенази) та антиоксидантної системи (глутатіонпероксидази), вивчено вміст загального білка та сечовини в слізній рідині хворих на бактеріальний кератит; вивчено вплив ГБО та ліпосомального розчину на основі озону на показники активності оксидоредуктаз, антиоксидантної системи, вміст загального білку та сечовини в процесі лікування хворих на бактеріальний кератит; проведено порівняльний аналіз клінічних показників лікувальної ефективності комплексної терапії бактеріального кератиту в групах дослідження.

Нами обстежено та проліковано 98 пацієнтів (98 очей) з одностороннім бактеріальним кератитом, віком від 18 до 82 років, серед них чоловіків 55 (56,1%), жінок 43 (43,9%). Захворювання зустрічалось частіше у

людей працездатного віку (середній вік 44,5 (15,9) років). Пацієнти з БК були випадково розподілені на 3 клінічні групи, залежно від застосованої схеми лікування – групу порівняння 1 (32 хворих), пацієнти якої отримували комплексне лікування БК, групу порівняння 2 (33 хворих), які отримували комплексне лікування БК з додатковим призначенням ГБО, основну групу (33 хворих), яким проводилося комплексне лікування БК з додатковим призначенням ГБО та ліпосомального розчину на основі озону. Усі виділені клінічні групи були статистично співставними за віком, статтю пацієнтів та кількістю учасників ($p > 0,05$).

У всіх пацієнтів проводили детальний збір скарг, анамнезу життя та захворювання, комплексне офтальмологічне обстеження, мікробіологічне дослідження та визначення чутливості до антибактеріальних препаратів і ліпосомального розчину на основі озону, біохімічні дослідження слюзової рідини при госпіталізації, на 10 день лікування та через 1 місяць зі статистичною обробкою отриманих результатів.

За результатами мікробіологічного обстеження 98 хворих на бактеріальний кератит ми встановили, що у них переважала грампозитивна флора (монокультура в 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) зустрічалась в 17,3% випадків (17 осіб), у яких було висіяно *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas putida*; змішана флора мала місце в 7,2% випадків (7 хворих) і включала поєднання *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* та *Citrobacter braakii*. Відсутність росту мікрофлори спостерігалось в 19,4% випадків (19 хворих).

За даними літератури до частих збудників БК відносяться *Staphylococci*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* і *Escherichia coli*, в

багатьох випадках збудниками БК виступають штами, резистентні до антибактеріальних препаратів (метицилін - резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA)) [39, 40, 49- 52, 60-62, 115], що збігається з результатами наших досліджень.

Відмінністю отриманих нами результатів від уже відомих, які зустрічаються у вітчизняних джерелах, є виділення у пацієнта на БК *Kocuria* spp. (*Kocuria varians*). В доступній нам літературі поодинокі випадки такої мікрофлори у хворих на БК раніше описувалися лише зарубіжними авторами [161-164].

Також нами вперше в Україні виявлено *Pseudomonas putida* та поєднання *Citrobacter braakii* з іншою мікрофлорою у хворих на БК.

Такі особливості ми можемо пояснити тим, що, за даними літератури, *Kocuria* spp (*Kocuria varians*) частіше висівається у осіб, які мають: ослаблений імунітет, вроджені деформації, хронічну катетеризацію або системні захворювання (цукровий діабет, туберкульоз, пацієнти з трансплантацією стовбурових клітин, пацієнти із жовчнокам'яною хворобою, метилмалоновою ацидурією, atopічним дерматитом та псевдокістою підшлункової залози, можуть бути пов'язані з інфекціями сечовивідних шляхів, холециститом, дакріоциститом, каналікулітом, ендокардитом нативного клапана, перитонітом, некротичним медіастинітом, абсцесом головного мозку та менінгітом) та отримали мікротравму рогівки, яка пов'язана з користуванням контактними лінзами, або потраплянням в рогівку стороннього тіла [161-164]. У нашого пацієнта спостерігалось ослаблення імунітету на тлі хронічного циститу.

Стосовно *Pseudomonas putida* - це мікроорганізм, який знаходиться в ґрунті і розповсюджений в екосистемах помірного клімату та тропіках. Зараз досліджується її екологічний вплив на біодеградацію пластикового сміття [165, 166]. Наявність даного збудника у нашого пацієнта ми пов'язуємо з тим, що він працює в сільському господарстві та часто отримує мікротравми ока, в тому числі забрудненими сторонніми тілами.

Citrobacter braakii, — анаеробна грамнегативна бактерія, яка за даними Yu, M., Xie, F., Xu, C., Yu, T., Wang, Y., Liang, S., Dong, Q., & Wang, L. найчастіше спостерігається у пацієнтів, що мають в анамнезі запалення слизової оболонки ротової порожнини, кишечника, дихальних шляхів і сечовивідних шляхів та ослабленням імунітету [167]. У нашого пацієнта спостерігалось ослаблення імунітету на тлі хронічного стоматиту.

Серед наших хворих, які мали таку мікрофлору, БК був викликаний мікротравмами рогівки (потраплянням стороннього тіла, використанням контактних лінз) та ослаблення імунітету на тлі хронічного стоматиту та циститу.

Грампозитивна мікрофлора у наших пацієнтів виявила максимальну чутливість до ципрофлоксацину, левофлоксацину, амікацину, тобраміцину та моксифлоксацину, ліпосомального розчину на основі озону. Грамнегативна мікрофлора виявилась максимально чутливою до ципрофлоксацину, меропенему, амікацину та тобраміцину, ліпосомального розчину на основі озону.

Отримані результати щодо чутливості висіяної мікрофлори до антибіотиків в цілому збігається з даними інших авторів [40,45,46,50-52], однак *Klebsiella pneumoniae* в отриманих нами результатів дослідження, на відміну від описаних в літературі, була резистентною до левофлоксацину й амікацину.

Kocuria varians була максимально чутливою до левофлоксацину, меропенему, моксифлоксацину, амікацину, тобраміцину, цефтріаксону, цефепіму, цефтазидиму, ліпосомального розчину на основі озону, а резистентною до еритроміцину, тетрацикліну, бензилпеніциліну, ванкоміцину.

Pseudomonas putida була максимально чутливою до ципрофлоксацину та тобраміцину, цефтазидиму, азтреонаму, ліпосомального розчину на основі озону, а резистентною до офлоксацину, лінезоліду, еритроміцину, тетрацикліну, бензилпеніциліну, ванкоміцину.

Citrobacter braakii виявилась максимально чутливою до ципрофлоксацину та тобраміцину, цефепіму, цефтазидиму, амікацину, левофлоксацину, офлоксацину та імipенему, ліпосомального розчину на основі озону, а резистентною до цефтріаксону, еритроміцину, тетрацикліну, бензилпеніциліну, ванкоміцину.

Разом з тим, інформація про вплив ліпосомального розчину на основі озону в поєднанні з ГБО на перебіг БК в доступній нам літературі була відсутня.

Отримані нами результати вказують на те, що лікування кератитів, особливо викликаних грамнегативною мікрофлорою, потребує пошуку нових препаратів, оскільки спостерігається дуже висока стійкість до багатьох застосовуваних антибіотиків.

Незважаючи на узагальнену, на перший погляд, симптоматику БК, існують специфічні клінічні особливості, які можуть характеризувати окремі групи мікроорганізмів, але на які часто не звертають увагу. Оскільки попередній результат мікробіологічного дослідження можна отримати не раніше, ніж через 48–72 години, знання цих клінічних особливостей може допомогти у діагностиці, більш ранньому визначенні етіології збудника та призначенні етіотропного лікування, що важливо для майбутнього прогнозу перебігу та результатів лікування, оцінки ризиків зниження або втрати гостроти зору [27-31,36].

Клінічний перебіг БК, викликаних різними збудниками, у наших пацієнтів в цілому збігався з даними, наведеними в літературі як вітчизняними, так і зарубіжними дослідниками [35, 39, 118-120, 143-144]. Бактеріальний кератит спричинений *Kocuria* spp. це рідкісна інфекція, яка може мати несподіваний клінічний перебіг і можливі серйозні наслідки [162]. Ми описали перебіг кератиту, викликаного *Kocuria varians*, чим доповнили наявну інформацію.

У пацієнтів, у яких БК був викликаний *Pseudomonas putida* та поєднанням *Streptococcus pyogenes* + *Citrobacter braakii* + *Candida albicans*,

наше спостереження дозволило вперше встановити особливості його перебігу, тому що в доступній нам літературі раніше така інформація не зустрічалася.

Таким чином, ми отримали результати, які доповнюють дані щодо клінічного перебігу БК, викликаних цими збудниками.

Вважаємо, що отримані нами дані дозволяють доповнити уявлення про клінічну картину та перебіг БК, викликаних зазначеними збудниками, що може допомогти в постановці правильного діагнозу та призначенні етіотропного лікування вже на ранніх стадіях захворювання.

В організмі людини підтримується рівновага між процесами вільнорадикального окиснення і механізмами захисту від них. При бактеріальних ураженнях рогівки цей баланс порушується та призводить до формування оксидантного стресу з розвитком патофізіологічного каскаду, який є фундаментом формування та прогресування запального процесу [124, 149].

За останні роки, внаслідок розповсюдженого застосування антибактеріальних препаратів з профілактичною і лікувальною метою, відбулася значна зміна етіологічної структури гнійних захворювань рогової оболонки, поява антибіотикорезистентних штамів, при розмноженні яких відбувається прогресування хвороби та посилення оксидативного стресу [114,150].

Сльозова рідина за своїм складом та функціями, відіграє важливу роль в обміні речовин, відповіді імунної системи, антиоксидантному захисті, забезпеченні киснем, поділі клітин лімбальної зони, швидкій реакції на запальні процеси передньої поверхні ока. За даними літератури встановлено, що при БК змінюється активність ферментів сльозової рідини [5].

Для діагностики пошкодження структур рогівки та кон'юнктиви в сльозній рідині ми визначали активність мітохондріальних ферментів МДГ та ЛДГ.

Метаболізм глюкози в роговій оболонці відбувається переважно двома шляхами: через пентозофосфатний шлях та анаеробне окислення. Фермент Г-6-ФДГ є представником пентозофосфатного циклу, а ЛДГ - анаеробного окислення глюкози [151].

Глутатіонпероксидази – це важлива група внутрішньоклітинних антиоксидантних ферментів, основна функція яких полягає в руйнуванні та інактивації токсичних сполук кисню і захисту клітин від оксидантного стресу. Цей фермент має мітохондріальну ізоформу, яка регулює апоптичну відповідь на оксидантний стрес [124].

Порівнюючи отримані результати динаміки показників Г-6-ФДГ між групами можна помітити, що на тлі статистично співставних рівнів усіх вихідних показників ($p > 0,05$), в групах порівняння 2 та основної на 10 день лікування вони були меншими по відношенню до групи порівняння 1 на 13,9% та 20,5% відповідно, а через 1 міс. – на 15,3% та 28,9% при $p < 0,001$.

Слід відзначити, що різниця показників в групах порівняння 2 та основній у динаміці лікування також була статистично значущою: середній рівень активності ферменту в основній групі був нижчим на 7,7% на 10 добу і на 16,1% через 1 міс. лікування порівняно з групою порівняння 2 ($p \leq 0,001$).

Динаміка показників активності МДГ в групах порівняння 2 і основній також була суттєвою ($p < 0,001$). Зокрема, через 10 діб терапії показники зменшились в групі порівняння 2 на 20,9%, в групі основній – на 22,0% відносно початкового рівня, а через 1 міс. відсоток зменшення становив 43,8% і 49,4% відповідно. При цьому в групі основній рівень активності ферменту по закінченню лікування повністю нормалізувався ($p > 0,05$).

Співставлення результатів лікування БК між групами показало, що показники активності МДГ в групі порівняння 2 статистично не відрізнялися від показників групи порівняння 1 на 10 день лікування ($p > 0,05$), але були достовірно меншими (на 10,2%) наприкінці 1 міс. спостереження ($p < 0,001$). Різниця показників в основній групі у динаміці лікування була статистично

значущою порівняно з групою порівняння 1 в обидва терміни спостереження (на 10 день лікування менше на 3,9%, $p < 0,05$, через 1 міс. – на 19,3%, $p < 0,001$), і відрізнялася на 10,1% через 1 міс. лікування порівняно з групою порівняння 2 ($p < 0,001$).

Аналіз показників активності ЛДГ показав дуже високі його рівні у хворих на БК на початку лікування: показники перевищували норму (4,97 (0,75) мкмоль/ хв/л) в групах у середньому в 15 разів ($p < 0,001$). Під впливом комплексної терапії динаміка показників була позитивною в усіх клінічних групах ($p < 0,001$), особливо при додатковому застосуванні ГБО та ліпосомального розчину на основі озону. Зокрема, на 10 день лікування рівень активності лактатдегідрогенази в групі порівняння 1 знизився, в середньому, на 22,8%, в групі порівняння 2 – на 27,7%, в основній групі – на 30,5%. Через 1 міс. терапії відсотки зниження показників активності цього ферменту відносно вихідного рівня становили -45,2%, -55,2%, -58,9% відповідно по групах ($p < 0,001$).

Застосування ГБО у складі комплексної терапії БК достовірно підвищило темпи нормалізації рівнів лактатдегідрогенази: вже через 10 днів лікування середні показники в групах порівняння 2 та основної були меншими по відношенню до групи порівняння 1 на 7,1% та 9,6% відповідно, а через 1 міс. – на 19,1% та 24,8% при $p < 0,001$. При цьому в основній групі рівень активності ферменту по закінченню лікування був на 7,0% нижче, ніж в групі порівняння 2 ($p < 0,01$).

Дослідження активності ГП у хворих з БК, які отримували різні схеми лікування, показало понад удвічі знижені його рівні порівняно з нормою у пацієнтів усіх клінічних груп до початку лікування ($p > 0,05$ між групами) з суттєвим збільшенням показників вже через 10 діб терапії ($p < 0,001$), особливо в групах порівняння 2 (з додатковим призначенням ГБО) та основній (з додатковим призначенням ГБО та ліпосомального розчину на основі озону): активність ферменту у середньому підвищилась на 25,8% в групі порівняння 1, на 38,1% в групі порівняння 2 і на 46,1% в основній

групі. Через 1 місяць відсотки змін активності ГП відносно початкового рівня у пацієнтів виділених клінічних груп становили 60,0%, 69,0%, 80,5% відповідно ($p < 0,001$).

Порівняльний аналіз результатів лікування БК між групами показав, що досліджені показники в групах порівняння 2 та основній достовірно відрізнялися в обидва терміни спостереження як від показників групи порівняння 1 (на 10 день лікування вони були вищими в групі порівняння 2 на 15,2%, в основній - на 23,8%, $p < 0,001$, а через 1 міс. – на 10,9% і 20,3% відповідно, $p < 0,001$), так і між собою (показники в основній групі у ці періоди були вищими, ніж в групі порівняння 2 на 7,5% і 8,5% відповідно, $p < 0,001$).

Біохімічний аналіз вмісту загального білка в слюзовій рідині пацієнтів з БК на момент їхньої госпіталізації показав підвищення його рівня понад норму (15,4(1,26)г/л) в усіх клінічних групах дослідження – від 17,3% в групі порівняння 1 до 19,9% в основній групі при $p < 0,001$. Протягом комплексного лікування БК показники достовірно знижувались в усіх групах ($p < 0,001$) і через 1 місяць терапії не відрізнялись як від рівнів здорових осіб, так і поміж групами ($p > 0,05$).

Отже, динаміка вмісту загального білка в слюзовій рідині в нашій роботі не відрізнялася проміж трьома групами. Це можна пояснити тим, що, за даними багатьох авторів, вміст білка характеризує наявність і вираженість запального процесу. Показники Г-6-ФДГ, ЛДГ и МДГ залежать від активності мітохондріальних ферментів, показників метаболізму глюкози та рівня розмноження мікроорганізмів. ГП - внутрішньоклітинний антиоксидантний фермент, який приймає участь в інактивації токсичних сполук кисню і захисті клітин від оксидантного стресу [5,114,124,150,151]. При регресі симптомів БК, в першу чергу, спостерігаються зміни з боку активності ферментів та показників метаболізму, тому дослідження цих ферментів є більш інформативним для відстежування динаміки перебігу БК.

За результатами проведеного лікування встановлено, що термін розсмоктування інфільтрату в групі порівняння 2 становив 10,94 (0,79) днів і скоротився на $3,22 \pm 0,19$ (95% ДІ 2,81-3,59) дні, а в основній групі склав 8,27 (0,72) днів та скоротився на $5,89 \pm 0,18$ (95% ДІ 5,53-6,27) днів у порівнянні з групою порівняння 1 (14,16 (0,72) днів) ($p < 0,001$).

При цьому додаткове застосування у комплексній терапії бактеріального кератиту ГБО та ліпосомального розчину на основі озону дозволило додатково скоротити термін розсмоктування інфільтрату на $2,67 \pm 0,19$ (95% ДІ 2,28-3,06) днів в порівнянні з групою порівняння 2, в якій проводили тільки ГБО без інстиляцій ($p < 0,001$).

Процес епітелізації в групі порівняння 1 розпочався на 12,78 (0,79) добу, в групі порівняння 2 – на 7,94 (0,83) добу (раніше на $4,84 \pm 0,20$ днів, 95% ДІ 4,43-5,25 днів, $p < 0,001$), а в основній групі – на 6,15 (0,67) добу (раніше на $6,63 \pm 0,18$ днів, 95% ДІ 6,26-7,0 днів, $p < 0,001$) в порівнянні з групою порівняння 1. Додаткове застосування ліпосомального розчину на основі озону дозволило прискорити початок епітелізації на $1,79 \pm 0,17$ (95% ДІ 1,42-2,16) дні порівняно з групою порівняння 2 ($p < 0,001$) (рис. 11).

Завершення епітелізації відбулось на $4,81 \pm 0,18$ (95% ДІ 4,44-5,18) дні раніше в порівнянні з групою порівняння 1 в групі порівняння 2 та на $8,24 \pm 0,19$ (95% ДІ 7,87-8,61) дні раніше в основній групі ($p < 0,001$).

Достовірною була і різниця у термінах завершення епітелізації в групах порівняння 2 та основній, яка становила $3,43 \pm 0,19$ (95% ДІ 3,06-3,8) дні скорочення при додаванні до ГБО інстиляцій ліпосомального розчину на основі озону ($p < 0,001$).

Активізація процесів стихання запальної реакції і відновлення рогівки при застосуванні в комплексному лікуванні БК додаткової оксигенації місцево та системно дозволила суттєво зменшити термін перебування хворих у стаціонарі. Середній термін перебування у стаціонарі пацієнтів групи порівняння 2 склав 17,76 (0,75) днів, що на $2,8 \pm 0,18$ (95% ДІ 2,44-3,16) дні менше ніж у групі порівняння 1 ($p < 0,001$).

Додаткове застосування ГБО та ліпосомального розчину на основі озону у традиційній схемі лікування БК (основна група) дозволило скоротити строки госпіталізації на $6,23 \pm 0,18$ (95% ДІ 5,86-6,6) дні в порівнянні з групою порівняння 1 ($p < 0,001$) і на $3,43 \pm 0,19$ (95% ДІ 3,04-3,82) дні відносно групи порівняння 2 ($p < 0,001$).

Інформація про дослідження динаміки цих показників у хворих на БК під впливом комплексного лікування, що включає ГБО та ліпосомальний розчин на основі озону в доступній нам літературі була відсутня, що становить наукову новизну нашої роботи.

При дослідженні ферментів антиоксидантної системи та окисно-відновних процесів встановлено їх високу чутливість до запальних змін рогової оболонки та впливу комплексного лікування [128].

Визначення біохімічного складу сльозової рідини у хворих на БК в нашому дослідженні показало достовірне зменшення активності оксидоредуктаз та концентрацій білку і сечовини, та підвищення активності ферментів антиоксидантної системи під впливом комплексного лікування БК. Застосування ГБО та ліпосомального розчину на основі озону достовірно активізувало антиоксидантний захист сльозової рідини та знизило активність оксидоредуктаз, порівняно зі стандартною комплексною терапією БК, чим сприяло швидшому стиханню запального процесу. У проведених нами клінічних дослідженнях вивчено вплив зазначеної методики на особливості перебігу запального процесу у рогівці та доведено ефективність її використання у лікуванні БК (достовірність відмінностей від $p < 0,05$ до $p < 0,001$).

ВИСНОВКИ

1. Бактеріальний кератит – важке запальне захворювання рогової оболонки, яке становить серйозну загрозу для зору, є однією з основних причин рогівкової сліпоти в Україні та світі, особливо у працездатної частини населення, і потребує швидкого початку адекватного лікування. Однак, найпоширеніші на сьогодні групи антибіотиків не завжди забезпечують необхідний ефект, що обумовлено збільшенням кількості резистентних штамів мікроорганізмів внаслідок безконтрольного застосування цих препаратів як з лікувальною метою, так і в народному господарстві, зростанням в Україні потреби в призначенні антибіотиків в умовах воєнних дій, ослабленням імунітету населення на фоні хронічного стресу. Наведені дані свідчать про необхідність пошуку нових способів лікування хворих на бактеріальний кератит.
2. Отримані та доповнені наукові дані про видовий склад мікрофлори, її чутливість до антибіотиків та ліпосомального розчину на основі озону у хворих на бактеріальний кератит.
3. До початку лікування показники рівня оксидоредуктаз в слюзовій рідині у всіх групах достовірно перевищували показники здорових осіб, зокрема: глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – на 341,3% в групі порівняння 1; 346,9% в групі порівняння 2 та 344,3%; в основній групі ($p < 0,001$ для всіх груп); малатдегідрогенази, відповідно, на 104,7%, 109,2% і 108,8% ($p < 0,001$ для всіх груп); лактатдегідрогенази – на 1412,1%, 1398,2% і 1417,7% ($p < 0,001$ для всіх груп); вміст загального білка – на 17,3%, 17,5% та 19,9% ($p < 0,001$ для всіх груп); вміст сечовини – на 61,0%, 63,2% та 59,7% ($p < 0,001$ для всіх груп). Активність антиоксидантної системи (глутатіонпероксидази) виявилася зниженою в усіх клінічних групах, відповідно, на 56,5%; 54,3%; 53,6% ($p < 0,001$ для всіх груп).
4. Доведена ефективність впливу комплексного лікування із включенням гіпербаричної оксигенації в поєднанні з ліпосомальним розчином на основі

озону (основна група) на показники окисно-відновних процесів й антиоксидантної системи в слюзовій рідині хворих на бактеріальний кератит, порівняно з групою, в якій проводилося лише комплексне лікування (порівняння 1), та з групою, де воно доповнювалося гіпербаричною оксигенацією (порівняння 2). Зокрема, у пацієнтів основної групи, виявлене достовірне зниження рівня активності ферментів (у порівнянні з групами порівняння 1 та порівняння 2, відповідно): лактатдегідрогенази (на 10 день лікування – на 30,5% ($p < 0,001$) і на 2,7% ($p < 0,05$); через 1 міс. від початку лікування – на 58,9% ($p < 0,001$) і 7,0% ($p < 0,05$)); глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (на 10 день на 39,6% ($p < 0,001$) і 7,7% ($p < 0,05$), через 1 міс. - на 61,4% ($p < 0,001$) та 16,1% ($p < 0,001$)); малатдегідрогенази (на 10 добу на 22,0% ($p < 0,001$) і 1,6% ($p < 0,05$); через 1 міс. – на 49,4% ($p < 0,001$) і 10,1% ($p < 0,01$)). Показники загального білку та сечовини протягом курсу лікування достовірно знижувались в усіх групах ($p < 0,001$) і через 1 місяць терапії не відрізнялись як від рівня у здорових осіб ($p > 0,05$), так і поміж групами ($p > 0,05$). Підвищення рівня глутатіонпероксидази в основній групі виявилось вищим, ніж в групах порівняння 1 і порівняння 2, відповідно, через 10 діб– на 46,1% ($p < 0,001$) і 7,5% ($p < 0,05$), а через 1 міс.– на 80,5% ($p < 0,001$) та 8,5% ($p < 0,05$).

5. Доведено, що застосування в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит гіпербаричної оксигенації в поєднанні з ліпосомальним розчином на основі озону значно покращує клінічні показники перебігу захворювання, а саме: в основній групі термін розсмоктування інфільтрату скоротився на $5,89 \pm 0,18$ (95% ДІ 5,53-6,27) ($p < 0,001$), початок епітелізації відбувся раніше на $6,63 \pm 0,18$ (95% ДІ 6,26-7,0) днів, а завершення епітелізації на $8,24 \pm 0,19$ (95% ДІ 7,87-8,61) дні ($p < 0,001$), середній термін перебування у стаціонарі зменшився на $6,23 \pm 0,18$ (95% ДІ 5,86-6,6) дні ($p < 0,001$), показник гостроти зору підвищився в 3,6 або на 258% (з 0,19 (0,10) до 0,68 (0,21), тобто на $0,49 \pm 0,04$ од.; $p < 0,001$).

6. Обґрунтована доцільність включення гіпербаричної оксигенації в поєднанні з ліпосомальним розчином на основі озону в комплексне лікування хворих на бактеріальний кератит.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Проводити лабораторні дослідження кон'юнктивальної порожнини у хворих на бактеріальний кератит при першому зверненні:

- визначення видового складу мікрофлори;
- визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків та ліпосомального розчину на основі озону;
- визначення активності окисно – відновних ферментів: малатдегідрогенази, лактатдегідрогенази, глюкозо–6–фосфатдегідрогенази та глутатіонпероксидази, визначення вмісту білку та сечовини у слъзовій рідині хворих на бактеріальний кератит для оцінки ефективності призначеної терапії.

2. Включати в комплексне лікування хворих на бактеріальний кератит гіпербаричну оксигенацію (тривалість сеансу – 45 хв., тиск – 1,5 ата., кількість сеансів – 10) в поєднанні з інстиляціями в кон'юнктивальний мішок ліпосомального розчину на основі озону по 1 краплі 4 рази на день.

3. Для контролю ефективності призначеного лікування проводити контрольні дослідження мікрофлори з кон'юнктивальної порожнини на 10 день лікування та після його закінчення;

4. З метою контролю перебігу запального процесу проводити дослідження вмісту Г–6–ФДГ, ЛДГ, МДГ, ГП, як найбільш чутливих маркерів запалення, в слъзі пацієнта перед початком лікування, на 10 день та через 1 місяць після початку лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Офтальмологія : підручник / за ред. Г.Д. Жабоедов, Р.Л. Скрипник, О.А. Кіча та інш.— Медицина, 2018. – 296 с.
2. Edward J Holland, Mark J Mannis, W. Barry Lee (2013). *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film*. London: W.B. Saunders. с. 29—33. ISBN 978-1-4557-2876-3.
3. Dohlman, Claes H.; Smolin, Gilbert; Azar, Dimitri T. (2005). Smolin and Thoft's The cornea: scientific foundations and clinical practice. *Hagerstwon, MD: Lippincott Williams & Wilkins*. ISBN 0-7817-4206-4. — с. 8
4. Dua, H. S., Faraj, L. A., Said, D. G., Gray, T., & Lowe, J. (2013). Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*, 120(9), 1778–1785.
<https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2013.01.018>
5. Masoudi S. (2022). Biochemistry of human tear film: A review. *Experimental eye research*, 220, 109101. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109101>
6. Pflugfelder, S. C., & Stern, M. E. (2020). Biological functions of tear film. *Experimental eye research*, 197, 108115.
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108115>
7. Wang, E. Y., Kong, X., Wolle, M., Gasquet, N., Ssekasanvu, J., Mariotti, S. P., Bourne, R., Taylor, H., Resnikoff, S., & West, S. (2023). Global Trends in Blindness and Vision Impairment Resulting from Corneal Opacity 1984-2020: A Meta-analysis. *Ophthalmology*, 130(8), 863–871.
<https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2023.03.012>
8. Pezzullo, L., Streatfeild, J., Simkiss, P., & Shickle, D. (2018). The economic impact of sight loss and blindness in the UK adult population. *BMC health services research*, 18(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-2836-0>
9. Kumar, A., Yun, H., Funderburgh, M. L., & Du, Y. (2022). Regenerative therapy for the Cornea. *Progress in retinal and eye research*, 87, 101011.
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.101011>

10. Alkatan, H. M., & Al-Essa, R. S. (2019). Challenges in the diagnosis of microbial keratitis: A detailed review with update and general guidelines. *Saudi journal of ophthalmology : official journal of the Saudi Ophthalmological Society*, 33(3), 268–276. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2019.09.002>
11. Ting, D. S. J., Gopal, B. P., Deshmukh, R., Seitzman, G. D., Said, D. G., & Dua, H. S. (2022). Diagnostic armamentarium of infectious keratitis: A comprehensive review. *The ocular surface*, 23, 27–39. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2021.11.003>
12. Tuft, S., Somerville, T. F., Li, J. O., Neal, T., De, S., Horsburgh, M. J., Fothergill, J. L., Foulkes, D., & Kaye, S. (2022). Bacterial keratitis: identifying the areas of clinical uncertainty. *Progress in retinal and eye research*, 89, 101031. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.101031>
13. Sagerfors, S., Edslev, S., Lindblad, B. E., Lilje, B., Stegger, M., & Söderquist, B. (2024). In the eye of the ophthalmologist: the corneal microbiome in microbial keratitis. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 262 (5), 1579–1589. <https://doi.org/10.1007/s00417-023-06310-y>
14. Austin A., Lietman T., & Rose-Nussbaumer, J. (2017). Update on the Management of Infectious Keratitis. *Ophthalmology*, 124(11), 1678–1689. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2017.05.012>
15. Henry, C. R., Flynn, H. W., Jr, Miller, D., Forster, R. K., & Alfonso, E. C. (2012). Infectious keratitis progressing to endophthalmitis: a 15-year study of microbiology, associated factors, and clinical outcomes. *Ophthalmology*, 119(12), 2443–2449. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2012.06.030>
16. Sitoula, R. P., Singh, S. K., Mahaseth, V., Sharma, A., & Labh, R. K. (2015). Epidemiology and etiological diagnosis of infective keratitis in eastern region of Nepal. *Nepalese journal of ophthalmology : a biannual peer-reviewed academic*

- journal of the Nepal Ophthalmic Society : NEPJOPH*, 7(1), 10–15.
<https://doi.org/10.3126/nepjoph.v7i1.13124>
17. Krachmer, J.H., Mannis, M.J. and Holland, E.J. (2011) *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management*. 3rd Edition, Elsevier Inc., New York, 1121-1122.
18. Weiner G, Writer C. Confronting Corneal Ulcers. *EyeNet Magazine*. 2012.
<https://www.aao.org/eyenet/article/confronting-corneal-ulcers?july-2012>
19. Fleiszig, S. M. J., Kroken, A. R., Nieto, V., Grosser, M. R., Wan, S. J., Metruccio, M. M. E., & Evans, D. J. (2020). Contact lens-related corneal infection: Intrinsic resistance and its compromise. *Progress in retinal and eye research*, 76, 100804. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.100804>
20. Musa, F., Tailor, R., Gao, A., Hutley, E., Rauz, S., & Scott, R. A. (2010). Contact lens-related microbial keratitis in deployed British military personnel. *The British journal of ophthalmology*, 94(8), 988–993.
<https://doi.org/10.1136/bjo.2009.161430>
21. Салдан, Ю. Й., Назарчук, О. А., & Назарчук, Г. Г. (2014). Ретроспективний аналіз етіологічної структури гнійно-запальних захворювань переднього відрізка ока, 6, 60-5.
22. Ung, L., Bispo, P. J. M., Shanbhag, S. S., Gilmore, M. S., & Chodosh, J. (2019). The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance. *Survey of ophthalmology*, 64(3), 255–271.
<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.12.003>
23. Stapleton, F., Keay, L., Edwards, K., Naduvilath, T., Dart, J. K., Brian, G., & Holden, B. A. (2008). The incidence of contact lens-related microbial keratitis in Australia. *Ophthalmology*, 115(10), 1655–1662.
<https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2008.04.002>
24. Jeng, B. H., Gritz, D. C., Kumar, A. B., Holsclaw, D. S., Porco, T. C., Smith, S. D., Whitcher, J. P., Margolis, T. P., & Wong, I. G. (2010). Epidemiology of ulcerative keratitis in Northern California. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 128(8), 1022–1028. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.144>

25. Климнюк С. І. Практична мікробіологія: Посібник/ С. І. Климнюк та ін.; Тернопіль: Укрмедкнига, 2004, 94 - 100.
26. Dong, Q., Brulc, J. M., Iovieno, A., Bates, B., Garoutte, A., Miller, D., Revanna, K. V., Gao, X., Antonopoulos, D. A., Slepak, V. Z., & Shestopalov, V. I. (2011). Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52(8), 5408–5413. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6939>
27. Wen, X., Miao, L., Deng, Y., Bible, P. W., Hu, X., Zou, Y., Liu, Y., Guo, S., Liang, J., Chen, T., Peng, G. H., Chen, W., Liang, L., & Wei, L. (2017). The Influence of Age and Sex on Ocular Surface Microbiota in Healthy Adults. *Investigative ophthalmology & visual science*, 58(14), 6030–6037. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22957>
28. Rijenko S. A. (2001) New probiotic – A – Bacterinum/ Monograph/ General editor: professor G. N. Krementchuts'kyi/ Dniepropetrovsk/ "Porogui"/ 2001. 252 p.
29. Сакович, В. М., Алексєєва, О. В., (2024). Стан мікрофлори кон'юнктивальної порожнини ока у хворих на бактеріальний кератит. *Перспективи та інновації науки (Серія «Психологія», Серія «Педагогіка», Серія «Медицина»)*, (2), 1194–1204. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2\(36\)-1194-1204](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2(36)-1194-1204)
30. Алексєєва, О. В. (2024). Особливості перебігу бактеріального кератиту в залежності від виду збудника. *Перспективи та інновації науки (Серія «Психологія», Серія «Педагогіка», Серія «Медицина»)*, (3), 1118-1128. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3\(37\)-1118-1127](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3(37)-1118-1127)
31. Zemba, M., Dumitrescu, O. M., Dimirache, A. E., Branisteanu, D. C., Balta, F., Burcea, M., Moraru, A. D., & Gradinaru, S. (2022). Diagnostic methods for the etiological assessment of infectious corneal pathology (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 23(2), 137. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11060>

32. Shin, H., Price, K., Albert, L., Dodick, J., Park, L., & Dominguez-Bello, M. G. (2016). Changes in the Eye Microbiota Associated with Contact Lens Wearing. *mBio*, 7(2), e00198. <https://doi.org/10.1128/mBio.00198-16>
33. Zhang, H., Zhao, F., Hutchinson, D. S., Sun, W., Ajami, N. J., Lai, S., Wong, M. C., Petrosino, J. F., Fang, J., Jiang, J., Chen, W., Reinach, P. S., Qu, J., Zeng, C., Zhang, D., & Zhou, X. (2017). Conjunctival Microbiome Changes Associated With Soft Contact Lens and Orthokeratology Lens Wearing. *Investigative ophthalmology & visual science*, 58(1), 128–136. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20231>
34. Willcox, M. D., & Holden, B. A. (2001). Contact lens related corneal infections. *Bioscience reports*, 21(4), 445–461. <https://doi.org/10.1023/a:1017991709846>
35. Dalmon, C., Porco, T. C., Lietman, T. M., Prajna, N. V., Prajna, L., Das, M. R., Kumar, J. A., Mascarenhas, J., Margolis, T. P., Whitcher, J. P., Jeng, B. H., Keenan, J. D., Chan, M. F., McLeod, S. D., & Acharya, N. R. (2012). The clinical differentiation of bacterial and fungal keratitis: a photographic survey. *Investigative ophthalmology & visual science*, 53(4), 1787–1791. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8478>
36. Lin, H., & Peddada, S. D. (2020). Analysis of compositions of microbiomes with bias correction. *Nature communications*, 11(1), 3514. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17041-7>
37. Ormerod, L. D., & Smith, R. E. (1986). Contact lens-associated microbial keratitis. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 104(1), 79–83. <https://doi.org/10.1001/archopht.1986.01050130089027>
38. Bartimote, C., Foster, J., Watson, S. (2019) The Spectrum of Microbial Keratitis: An Updated Review The Open Ophthalmology Journal. 13(1)100-130. <https://doi.org/10.2174/1874364101913010100>
39. Khoo, P., Cabrera-Aguas, M. P., Nguyen, V., Lahra, M. M., & Watson, S. L. (2020). Microbial keratitis in Sydney, Australia: risk factors, patient outcomes, and seasonal variation. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* =

- Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 258(8), 1745–1755. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04681-0>
40. Teweldemedhin, M., Gebreyesus, H., Atsbaha, A. H., Asgedom, S. W., & Saravanan, M. (2017). Bacterial profile of ocular infections: a systematic review. *BMC ophthalmology*, 17(1), 212. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0612-2>
41. Šoša I. (2024). Ocular Surface Fluid: More than a Matrix. *Toxics*, 12(7), 513. <https://doi.org/10.3390/toxics12070513>
42. Pieczyński, J., Szulc, U., Harazna, J., Szulc, A., & Kiewisz, J. (2021). Tear fluid collection methods: Review of current techniques. *European journal of ophthalmology*, 31(5), 2245–2251. <https://doi.org/10.1177/1120672121998922>
43. Bachhuber, F., Huss, A., Senel, M., & Tumani, H. (2021). Diagnostic biomarkers in tear fluid: from sampling to preanalytical processing. *Scientific reports*, 11(1), 10064. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89514-8>
44. Wong, R. L., Gangwani, R. A., Yu, L. W., & Lai, J. S. (2012). New treatments for bacterial keratitis. *Journal of ophthalmology*, 2012, 831502. <https://doi.org/10.1155/2012/831502>
45. Romanowski, J. E., Nayyar, S. V., Romanowski, E. G., Jhanji, V., Shanks, R. M. Q., & Kowalski, R. P. (2021). Speciation and Antibiotic Susceptibilities of Coagulase Negative Staphylococci Isolated from Ocular Infections. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(6), 721. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060721>
46. Fintelman RE, Hoskins EN, Leitman TM, Keenan JD, Gaynor BD, Cevallos V, *et al.* Topical fluoroquinolone use as a risk factor for *in vitro* fluoroquinolone resistance in ocular cultures. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 399 -402
47. Konno M. Nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Infect Chemother* 1995; 1: 30–9
48. Sagerfors, S., Ejdermik-Lindblad, B., & Söderquist, B. (2020). Infectious keratitis: isolated microbes and their antibiotic susceptibility pattern during 2004–2014 in Region Örebro County, Sweden. *Acta ophthalmologica*, 98(3), 255–260. <https://doi.org/10.1111/aos.14256>

49. Hiramatsu, K., Cui, L., Kuroda, M., & Ito, T. (2001). The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in microbiology*, 9(10), 486–493. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(01\)02175-8](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(01)02175-8)
50. Asbell, P. A., Sanfilippo, C. M., Sahm, D. F., & DeCory, H. H. (2020). Trends in Antibiotic Resistance Among Ocular Microorganisms in the United States From 2009 to 2018. *JAMA ophthalmology*, 138(5), 439–450. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.0155>
51. Miller D. (2017). Update on the Epidemiology and Antibiotic Resistance of Ocular Infections. *Middle East African journal of ophthalmology*, 24(1), 30–42. https://doi.org/10.4103/meajo.MEAJO_276_16
52. Sharma S. (2011). Antibiotic resistance in ocular bacterial pathogens. *Indian journal of medical microbiology*, 29(3), 218–222. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.83903>
53. Green, M., Apel, A., & Stapleton, F. (2008). Risk factors and causative organisms in microbial keratitis. *Cornea*, 27(1), 22–27. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318156caf2>
54. Bispo, P. J. M., Sahm, D. F., & Asbell, P. A. (2022). A Systematic Review of Multi-decade Antibiotic Resistance Data for Ocular Bacterial Pathogens in the United States. *Ophthalmology and therapy*, 11(2), 503–520. <https://doi.org/10.1007/s40123-021-00449-9>
55. Петренко О. В. Формування мікробних біоплівки при травматичних пошкодженнях допоміжного апарату ока / О. В. Петренко, М. М. Дранко, В. М. Голубнича, Л. В. Грицай // Офтальмол. журн. — 2019. — № 6. — С. 39–43. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh201963943>
56. Недашківська В. В. Біоплівки та їх роль в інфекційних захворюваннях / В. В. Недашківська, М. Л. Дронова, Н. О. Вринчану // Укр. науково-мед. молодіжн. журнал. — 2016. — №4(98). — С. 11–19. <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/2727>
57. Петренко О. М. Вивчення здатності збудників флегмон м'яких тканин до формування біоплівки / О. М. Петренко, Б. Г. Безродний, О. Л. Бондарчук //

Хірургія України. - 2016. - № 1. - С. 85-89. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/KhU_2016_1_16.

58. Сідашенко О. Методи вивчення динаміки формування біоплівки умовно-патогенними бактеріями / О. Сідашенко, О. Воронкова, О. Сірокваша, А. Вінніков // Вісник Львівського університету. Сер. : Біологічна. - 2014. - Вип. 65. - С. 20-33. http://nbuv.gov.ua/UJRN/VLNU_biol_2014_65_4.

59. Percival, S. L., McCarty, S. M., & Lipsky, B. (2015). Biofilms and Wounds: An Overview of the Evidence. *Advances in woundcare*, 4(7), 373–381. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0557>

60. Люта В.А., Кононов О.В. *Мікробіологія з технікою мікробіологічних досліджень, вірусологія та імунологія: Підручник (Для ВНЗ I–III рівнів акредитації). 2-е вид.] Київ: Медицина; 2018. 576 с.*

61. Grzybowski, A., Brona, P., & Kim, S. J. (2017). Microbial flora and resistance in ophthalmology: a review. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 255(5), 851–862. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3608-y>

62. Asbell, P. A., Sanfilippo, C. M., Pillar, C. M., DeCory, H. H., Sahm, D. F., & Morris, T. W. (2015). Antibiotic Resistance Among Ocular Pathogens in the United States: Five-Year Results From the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms (ARMOR) Surveillance Study. *JAMA ophthalmology*, 133(12), 1445–1454. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.3888>

63. Asbell, P. A., Sanfilippo, C. M., Sahm, D. F., & DeCory, H. H. (2020). Trends in Antibiotic Resistance Among Ocular Microorganisms in the United States From 2009 to 2018. *JAMA ophthalmology*, 138(5), 439–450. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.0155>

64. Su, Y., Yrastorza, J. T., Matis, M., Cusick, J., Zhao, S., Wang, G., & Xie, J. (2022). Biofilms: Formation, Research Models, Potential Targets, and Methods for Prevention and Treatment. *Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)*, 9(29), e2203291. <https://doi.org/10.1002/advs.202203291>

65. Egger, S. F., Huber-Spitzy, V., Alzner, E., Scholda, C., & Vecsei, V. P. (1999). Corneal wound healing after superficial foreign body injury: vitamin A and dexpanthenol versus a calf blood extract. A randomized double-blind study. *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschriftfur Augenheilkunde*, 213(4), 246–249. <https://doi.org/10.1159/000027429>
66. Graça, M. F. P., Miguel, S. P., Cabral, C. S. D., & Correia, I. J. (2020). Hyaluronic acid-Based wound dressings: A review. *Carbohydrate polymers*, 241, 116364. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116364>
67. Barequet, I. S., Harizman, N., Ziv, H., & Rosner, M. (2014). Healing rate of corneal erosions: comparison of the effect of chloramphenicol eye drops and ointment and high-concentration hyaluronic acid in an animal model. *Cornea*, 33(10), 1080–1082. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000215>
68. Zhong, J., Deng, Y., Tian, B., Wang, B., Sun, Y., Huang, H., Chen, L., Ling, S., & Yuan, J. (2016). Hyaluronate Acid-Dependent Protection and Enhanced Corneal Wound Healing against Oxidative Damage in Corneal Epithelial Cells. *Journal of ophthalmology*, 2016, 6538051. <https://doi.org/10.1155/2016/6538051>
69. Риков С. О. Фіксована комбінація гіалуронової кислоти й декспантенолу в покращенні стану передньої поверхні ока після хірургії катаракти / С. О. Риков, Л. І. Денисюк, Л. П. Тутченко, М. В. Сковрон, М. Г. Лисенко, С. І. Косуба // Архів офтальмології України. - 2019. - Т. 7, № 3. - С. 43-48. http://nbuv.gov.ua/UJRN/aroft_2019_7_3_9.
70. Lam, G., Fontaine, R., Ross, F. L., & Chiu, E. S. (2017). Hyperbaric Oxygen Therapy: Exploring the Clinical Evidence. *Advances in skin & woundcare*, 30(4), 181–190. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000513089.75457.22>
71. Gill, A. L., & Bell, C. N. (2004). Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 97(7), 385–395. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hch074>
72. Brugniaux, J. V., Coombs, G. B., Barak, O. F., Dujic, Z., Sekhon, M. S., & Ainslie, P. N. (2018). Highs and lows of hyperoxia: physiological, performance,

- and clinical aspects. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 315(1), R1–R27.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00165.2017>
73. Damiani, E., Donati, A., & Girardis, M. (2018). Oxygen in the critically ill: friend or foe?. *Current opinion in anaesthesiology*, 31(2), 129–135.
<https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000559>
74. Cannellotto, M., YasellsGarcía, A., & Landa, M. S. (2024). Hyperoxia: Effective Mechanism of Hyperbaric Treatment at Mild-Pressure. *International journal of molecular sciences*, 25(2), 777. <https://doi.org/10.3390/ijms25020777>
75. Hyldegaard, O., & Hedetoft, M. (2020). *Ugeskrift for laeger*, 182(44), V06200463.
76. Eliseeva E. V. (2010) Giperbaricheskaya oksigenatsiya v oftalmologii. Uchebnoe posobie [Hyperbaric oxygenation in Ophthalmology]. Karaganda, 48p.
77. Oguz, H., & Sobaci, G. (2008). The use of hyperbaric oxygen therapy in ophthalmology. *Survey of ophthalmology*, 53(2), 112–120.
<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2007.12.002>
78. Butler, F. K., Jr, Hagan, C., & Murphy-Lavoie, H. (2008). Hyperbaric oxygen therapy and the eye. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, 35(5), 333–387.
79. Memar, M. Y., Yekani, M., Alizadeh, N., & Baghi, H. B. (2019). Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 109, 440–447. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.142>
80. de Smet, G. H., Kroese, L. F., Menon, A. G., Jeekel, J., van Pelt, A. W., Kleinrensink, G. J., & Lange, J. F. (2017). Oxygen therapies and their effects on wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 25(4), 591–608.
81. Memar, M. Y., Ghotaslou, R., Samiei, M., & Adibkia, K. (2018). Antimicrobial use of reactive oxygen therapy: Current insights. *Infection and drug resistance*, 567–576.

82. Jensen, P. Ø., Møller, S. A., Lerche, C. J., Moser, C., Bjarnsholt, T., Ciofu, O., & Kolpen, M. (2019). Improving antibiotic treatment of bacterial biofilm by hyperbaric oxygen therapy: Not just hot air. *Biofilm*, 1, 100008.
83. Shinomiya, N. (2020). Molecular mechanisms of hyperbaric oxygen therapy. *Hyperbaric Oxygenation Therapy: Molecular Mechanisms and Clinical Applications*, 3-20.
84. Lin, L. J., Chen, T. X., Wald, K. J., Tooley, A. A., Lisman, R. D., & Chiu, E. S. (2020). Hyperbaric oxygen therapy in ophthalmic practice: An expert opinion. *Expert Review of Ophthalmology*, 15(2), 119-126.
85. Zhou, D., Fu, D., Yan, L., & Xie, L. (2023). The Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Surgical Site Infections: A Narrative Review. *Medicina*, 59(4), 762. <https://doi.org/10.3390/medicina59040762>
86. Smith, N. L., Wilson, A. L., Gandhi, J., Vatsia, S., & Khan, S. A. (2017). Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical gasresearch*, 7(3), 212–219. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215752>
87. Spadea, L., Tonti, E., Spaterna, A., & Marchegiani, A. (2018). Use of Ozone-Based Eye Drops: A Series of Cases in Veterinary and Human Spontaneous Ocular Pathologies. *Casereportsinophthalmology*, 9(2), 287–298. <https://doi.org/10.1159/000488846>
88. Cagini, C., Mariniello, M., Messina, M., Muzi, A., Balducci, C., Moretti, A., Levorato, L., & Mencacci, A. (2020). The role of ozonized oil and a combination of tobramycin/dexamethasone eye drops in the treatment of viral conjunctivitis: a randomized clinical trial. *International ophthalmology*, 40(12), 3209–3215. <https://doi.org/10.1007>
89. Celenza, G., Iorio, R., Cracchiolo, S., Petricca, S., Costagliola, C., Cinque, B., Segatore, B., Amicosante, G., & Bellio, P. (2020). Antimycotic Activity of Ozonized Oil in Liposome Eye Drops against *Candida* spp. *Translationalvision science & technology*, 9(8), 4. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.8.4>

90. Kim, H. S., Noh, S. U., Han, Y. W., Kim, K. M., Kang, H., Kim, H. O., & Park, Y. M. (2009). Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *Journal of Korean medical science*, 24(3), 368–374. <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.3.368>
91. Bailey, P. S.(2012). Ozonation in Organic Chemistry, Volume 1 Olefinic Compounds. New York: Academic Press eBook ISBN: 9780323157483 <https://books.google.com.ua/books?id=4MluNnz7uzEC>
92. Zerillo, L., Polvere, I., Varricchio, R., Madera, J. R., D'Andrea, S., Voccola, S., Franchini, I., Stilo, R., Vito, P., & Zotti, T. (2022). Antibiofilm and repair activity of ozonated oil in liposome. *Microbial biotechnology*, 15(5), 1422–1433. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13949>
93. Passidomo, F., Pignatelli, F., Addabbo, G., & Costagliola, C. (2021). Topical Liposomal Ozonated Oil in Complicated Corneal Disease: A Report on Three Clinical Cases. *International medical case reports journal*, 14, 327–332. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S311839>
94. Pérez-Santonja, J. J., Güell, J. L., Gris, O., Vázquez Dorrego, X. M., Pellicer, E., & Benítez-Del-Castillo, J. M. (2022). Liposomal Ozonated Oil in Ocular Infections: A Review of Preclinical and Clinical Studies, Focusing on Its Antiseptic and Regenerative Properties. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 16, 1953–1962. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S360929>
95. Grandi, G., Cavallo, R., Zanutto, E., Cipriani, R., Panico, C., Protti, R., Scapagnini, G., Davinelli, S., & Costagliola, C. (2022). *In vitro* antimicrobial activity of ozonated oil in liposome eyedrop against multidrug-resistant bacteria. *Openmedicine (Warsaw, Poland)*, 17(1), 1057–1063. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0495>
96. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). (2007). *The ocular surface*, 5(2), 127 - 128. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70081-2](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70081-2)

97. Cornaglia G, CourcolR, Herrmann J-L, Kahlmeter G, Peigue-Lafeuille H, Vila J. ESCMID: European manual of clinical microbiology. 1-st ed. 2012. 472 p.
98. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MIC sandzone diameters. Version 11.0 [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 15]. Available from: <http://www.eucast.org>
99. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Intrinsic resistance and unusual phenotypes. Expert rules. Version 3.3 [Internet]. 2021. [cited 2023 Nov 15]. Available from: <http://www.eucast.org>
100. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Guidance Documents [Internet]. [cited 2023 Nov 15]. Available from: <http://www.eucast.org>
101. Книга кодів до наборів визначення антибіотикочутливості [Internet]. Available from:<https://www.erbalachema.com>.
102. Von H. U.Bergmeyer. Methoden der enzymatischen analyse. Auflage. BandI. - Akademie.- Verlag: Berlin, 1984.- pp.1324-1338.
103. Ighodaro, O. M., &Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dis-mutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287–293.<https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>
104. Венгер Л. В. Можливості лазерної кореляційної спектрометрії (ЛКС) слюзи в діагностиці офтальмопатології / Венгер Л.В., Кресюн В. Й., Тимчишин О. Л. // Науковий вісник національного медичного університету ім. А.А. Богомольця.- 2009.-№ 2.- С. 85-87.
105. Венгер Л. В. Діагностика запального процесу в травмованому оці методом лазерної кореляційної спектрометрії (ЛКС) слюзи і розробка алгоритма клінічної інтерпретації її результатів/ Венгер Л.В., Носкин Л.А.,

Кресюн В. Й., Тимчишин О. Л.// Науковий вісник національного медичного університету ім. А.А. Богомольця.- 2009.-№ 3.- С. 76-81.

106. Weichselbaum T. E. (1946). An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *American journal of clinical pathology*, 10, 40–49.

107. Richterich, R., & Colombo, J.R. (1978). *Klinische Chemie, Theorie, Praxis, Interpretationen* (4th ed) Basel.

108. Talke, H., & Schubert, G. E. (1965). Enzymatischeharnstoffbestimmung in blut und serum imoptischen test nachwarburg [Enzymatic urea determination in the blood and serum in the warburg optical test]. *Klinische Wochenschrift*, 43, 174–175. <https://doi.org/10.1007/BF01484513>

109. Tiffany, T. O., Jansen, J. M., Burtis, C. A., Overton, J. B., & Scott, C. D. (1972). Enzymatic kinetic rate and end-point analyses of substrate, by use of a GeMSAEC fast analyzer. *Clinicalchemistry*, 18(8), 829–840.

110. Sampson, E. J., Baird, M. A., Burtis, C. A., Smith, E. M., Witte, D. L., & Bayse, D. D. (1980). A coupled-enzyme equilibrium method for measuring urea in serum: optimization and evaluation of the AACC study group on urea candidate reference method. *Clinicalchemistry*, 26(7), 816–826.

111. Li, J. J., Yi, S., & Wei, L. (2020). Ocular Microbiota and Intraocular Inflammation. *Frontiers in immunology*, 11, 609765. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.609765>

112. McDermott A. M. (2013). Antimicrobial compounds in tears. *Experimental eye research*, 117, 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.07.014>

113. Ting, D. S. J., Ho, C. S., Cairns, J., Elsahn, A., Al-Aqaba, M., Boswell, T., Said, D. G., & Dua, H. S. (2021). 12-year analysis of incidence, microbiological profiles and in vitro antimicrobial susceptibility of infectious keratitis: the

Nottingham Infectious Keratitis Study. *The British journal of ophthalmology*, 105(3), 328–333. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316128>

114. Ventola C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P &T : a peer-reviewed journal for formulary management*, 40(4), 277–283.

115. Ferreira, C. S., Figueira, L., Moreira-Gonçalves, N., Moreira, R., Torrão, L., & Falcão-Reis, F. (2018). Clinical and Microbiological Profile of Bacterial Microbial Keratitis in a Portuguese Tertiary Referral Center-Where Are We in 2015? *.Eye & contact lens*, 44(1), 15–20. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000298>

116. Banawas S. S. (2022). Systematic Review and Meta-Analysis on the Frequency of Antibiotic-Resistant *Clostridium* Species in Saudi Arabia. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(9), 1165. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091165>

117. Sagerfors, S., Ejdervik-Lindblad, B., & Söderquist, B. (2020). Infectious keratitis: isolated microbes and their antibiotic susceptibility pattern during 2004–2014 in Region Örebro County, Sweden. *Acta ophthalmologica*, 98(3), 255–260. <https://doi.org/10.1111/aos.14256>

118. van der Meulen, I. J., van Rooij, J., Nieuwendaal, C. P., Van Cleijnenbreugel, H., Geerards, A. J., & Remeijer, L. (2008). Age-related risk factors, culture outcomes, and prognosis in patients admitted with infectious keratitis to two Dutch tertiary referral centers. *Cornea*, 27(5), 539–544. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318165b200>

119. Shah, A., Sachdev, A., Coggon, D., & Hossain, P. (2011). Geographic variations in microbial keratitis: an analysis of the peer-reviewed literature. *The British journal of ophthalmology*, 95(6), 762–767. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.169607>

120. Keay, L., Edwards, K., Naduvilath, T., Taylor, H. R., Snibson, G. R., Forde, K., & Stapleton, F. (2006). Microbial keratitis predisposing factors and morbidity. *Ophthalmology*, 113(1), 109–116. <https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2005.08.013>
121. Masoudi S. (2022). Biochemistry of human tear film: A review. *Experimental eye research*, 220, 109101. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109101>
122. Сакович, В. М., & Острікова, Т. О. (2018). Бальна оцінка ефективності лікування хворих на травматичний кератит. *Архів офтальмології України*, (6, № 3), 46-50.
123. Kelly, D. S., Sabharwal, S., Ramsey, D. J., & Morkin, M. I. (2023). The effects of female sex hormones on the human cornea across a woman's life cycle. *BMC ophthalmology*, 23(1), 358. <https://doi.org/10.1186/s12886-023-03085-y>
124. Ковальова О., & Пасієшвілі, Т. (2021). Біологічне та медичне значення антиоксидантної системи захисту організму людини. *Медицина сьогодні і завтра*, 90(1), 21-32. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.01.03>
125. Aruoma O. I. (1998). Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 75(2), 199–212. <https://doi.org/10.1007/s11746-998-0032-9>
126. Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science : IJBS*, 4(2), 89–96.
127. Bendich, A., D'Apollito, P., Gabriel, E., & Machlin, L. J. (1984). Interaction of dietary vitamin C and vitamin E on guinea pig immune responses to mitogens. *The Journal of nutrition*, 114(9), 1588–1593. <https://doi.org/10.1093/jn/114.9.1588>
128. Алексєєва О. В., Сакович В. М., (2024). Аналіз активності стану окисно – відновлювальних процесів та антиоксидантної системи в процесі лікування

хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки, 8(42), 975–989. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-975-989](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-975-989)

129. Blokhina, O., Virolainen, E., & Fagerstedt, K. V. (2003). Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Annals of botany*, 91 Spec No(2), 179–194. <https://doi.org/10.1093/aob/mcf118>

130. Frei, B., Stocker, R., & Ames, B. N. (1988). Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(24), 9748–9752. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.24.9748>

131. Burton, G. W., & Ingold, K. U. (1984). beta-Carotene: an unusual type of lipid antioxidant. *Science (New York, N.Y.)*, 224(4649), 569–573. <https://doi.org/10.1126/science.6710156>

132. Sies, H., Stahl, W., & Sundquist, A. R. (1992). Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 669, 7–20. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1992.tb17085.x>

133. Kadam, S., Shai, S., Shahane, A., & Kaushik, K. S. (2019). Recent Advances in Non-Conventional Antimicrobial Approaches for Chronic Wound Biofilms: Have We Found the 'Chink in the Armor'?. *Biomedicines*, 7(2), 35. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7020035>

134. Wang, C., Niu, X., Bao, S., Shen, W., & Jiang, C. (2024). Distribution Patterns and Antibiotic Resistance Profiles of Bacterial Pathogens Among Patients with Wound Infections in the Jiaying Region from 2021 to 2023. *Infection and drug resistance*, 17, 2883–2896. <https://doi.org/10.2147/IDR.S470401>

135. Zhang, C., Gong, Y. L., Luo, X. Q., Liu, M. X., & Peng, Y. Z. (2018). *Zhonghua shao shangzazhi = Zhonghua shao shangzazhi = Chinese journal of burns*, 34(11), 802–808. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.11.016>

136. Alabdullatif, M., &Alrehaili, J. (2020). Three Years of Evaluation to Determine Reduction of Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria by the Saudi National Action Plan. *Infection and drug resistance*, 13, 3657–3667. <https://doi.org/10.2147/IDR.S265000>
137. Cimşit, M., Uzun, G., &Yildiz, S. (2009). Hyperbaric oxygen therapy as an anti-infective agent. *Expert review of anti-infective therapy*, 7(8), 1015–1026. <https://doi.org/10.1586/eri.09.76>
138. Hafner, S., Beloncle, F., Koch, A., Radermacher, P., &Asfar, P. (2015). Hyperoxia in intensive care, emergency, and peri-operative medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? A 2015 update. *Annals of intensive care*, 5(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0084-6>
139. Magder S. (2006). Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life?. *Critical care (London, England)*, 10(1), 208. <https://doi.org/10.1186/cc3992>
140. В. М. Сакович, С. І. Волок, О. В. Алексєєва, О. В. Іщенко « Клінічний випадок бактеріального кератиту, викликаного збудником *Kocuria varians*» Офтальмологічний журнал, 2023. №3 (512) стор. 71-73 <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202337173>
141. Сакович В. М. Застосування ліпосомального розчину на основі озону в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит / В. М. Сакович, О. В. Алексєєва // Офтальмол. журн. — 2022. — № 5. — С. 19-22. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202251922>
142. Алексєєва О.В., Сакович В. М. Застосування гіпербаричної оксигенації в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки (Серія «Психологія», Серія «Педагогіка», Серія «Медицина»), 2025, № 1 (47), С. 2031- 2042. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)-2031-2042](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47)-2031-2042).

143. Venugopal, A., Andhare, P., Rao, A. V., Gunasekaran, R., & Ravindran, M. (2024). Clinical perspective and outcome of culture-negative microbial keratitis: A retrospective study. *Indian journal of ophthalmology*, 72(8), 1130–1135. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_2794_23
144. Ting, D. S. J., Ho, C. S., Deshmukh, R., Said, D. G., & Dua, H. S. (2021). Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. *Eye (London, England)*, 35(4), 1084–1101. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01339-3>
145. Whitcher, J. P., Srinivasan, M., & Upadhyay, M. P. (2001). Corneal blindness: a global perspective. *Bulletin of the World Health Organization*, 79(3), 214–221.
146. Kim, C. K., Karslioglu, M. Z., Zhao, S. H., & Lee, O. L. (2024). Infectious Keratitis in Patients Over 65: A Review on Treatment and Preserving Eyesight. *Clinical interventions in aging*, 19, 1393–1405. <https://doi.org/10.2147/CIA.S467262>
147. Raman, G., Avendano, E. E., Chan, J., Merchant, S., & Puzniak, L. (2018). Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7, 1-14.
148. Elfadadny, A., Ragab, R. F., AlHarbi, M., Badshah, F., Ibáñez-Arancibia, E., Farag, A., Hendawy, A. O., De Los Ríos-Escalante, P. R., Aboubakr, M., Zakai, S. A., & Nageeb, W. M. (2024). Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies. *Frontiers in microbiology*, 15, 1374466. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1374466>
149. Gupta, R. K., Patel, A. K., Shah, N., Chaudhary, A. K., Jha, U. K., Yadav, U. C., Gupta, P. K., & Pakuwal, U. (2014). Oxidative stress and antioxidants in

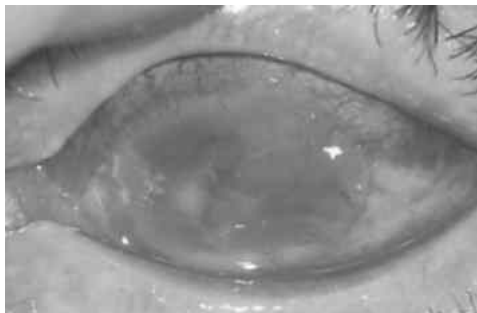
- disease and cancer: a review. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 15(11), 4405–4409. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.11.4405>
150. Chen, Y., Zhou, Z., & Min, W. (2018). Mitochondria, Oxidative Stress and Innate Immunity. *Frontiers in physiology*, 9, 1487. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01487>
 151. Kahan I. L., Ottovay E. Lactate dehydrogenase of tears and corneal epithelium // Exp. Eye Res. — 1975. — Vol. 20. — P. 129–133.
 152. Bergmeyer H. U. (ed). Methoden der enzymatischen Analyse. Berlin, 1986, pp. 2198–2203.
 153. Bron A. J. (2001). Diagnosis of dry eye. *Survey of ophthalmology*, 45 Suppl 2, S221–S226. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(00\)00201-0](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(00)00201-0)
 154. Bron, A. J., Evans, V. E., & Smith, J. A. (2003). Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*, 22(7), 640–650. <https://doi.org/10.1097/00003226-200310000-00008>
 155. Julio, G., Merindano, M. D., Canals, M., Caum, C., & Ralló, M. (2012). Indicators of progressive corneal exposure to dry eye conditions. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 89(7), 1042–1049. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e31825da352>
 156. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Subcommittee. Basic and Clinical Science Course. External Disease and Cornea: Section 8, 2017-2018. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2017:55-56.
 157. Stern, M. E., Gao, J., Siemasko, K. F., Beuerman, R. W., & Pflugfelder, S. C. (2004). The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Experimental eye research*, 78 (3), 409–416. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2003.09.003>

158. Cabrera-Aguas M., Khoo P., Watson S.L. Infectious keratitis: A review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2022;50(5): 543-562. <https://doi.org/10.1111/ceo.14113>
159. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1614 від 03.08.2021 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/ закладах надання соціальних послуг/ соціального захисту населення». <https://zakon.rada.gov.ua/laws/card/z1318-21>
160. Алексеева О.В., Сакович В. М. Застосування гіпербаричної оксигенації в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»), 2025, № 1 (47), С. 2031- 2042 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)-2031-2042](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47)-2031-2042)
161. Dave, V.P., Joseph, J., Pathengay, A. *et al.* Clinical presentations, management outcomes, and diagnostic dilemma in *Kocuria* endophthalmitis. *J Ophthalm Inflamm Infect* **8**, 21 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12348-018-0163-6>
162. Pedro-Aguilar, L., Ramirez-Miranda, A., Bautista-de Lucio, V. M., Navas, A., Ortiz-Casas, M., & Graue-Hernandez, E. O. (2016). Epidemiology and Outcomes of *Kocuria* Keratitis. *Eye & contact lens*, 42(5), e20–e24. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000173>
163. Inada, N., Shoji, J., & Yamagami, S. (2017). Atopic keratoconjunctivitis complicated by *Kocuria koreensis* keratitis: the first case. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 13, 6. <https://doi.org/10.1186/s13223-017-0178-9>
164. Videkar AK, Pranathi B, Gadde M, Nooreen N. *Kocuria* varians – An emerging cause of ocular infections. *J Med Sci Res*. 2019; 7(1):14-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.17727/JMSR.2019/7-4>

165. Kathiresan K. (2003). Polythene and plastic-degrading microbes in an Indian mangrove soil. *Revista de biologia tropical*, 51(3-4), 629–633. PMID: 15162769
166. de Castro, V. L., Jonsson, C. M., Silva, C. M., & de Holanda Nunes Maia, A. (2010). Assessing the safety of *Pseudomonas putida* introduction in the environment: an overview of ecotoxicological tests. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*, 56(3), 300–305. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.09.019>
167. Yu, M., Xie, F., Xu, C., Yu, T., Wang, Y., Liang, S., Dong, Q., & Wang, L. (2024). Characterization of cytotoxic *Citrobacter braakii* isolated from human stomach. *FEBS open bio*, 14(3), 487–497. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13770>

Зображення переднього відрізка ока хворих на бактеріальний кератит в залежності від збудника

- Збудник – *Staphylococcus aureus*



- Збудник – *Staphylococcus epidermidis*

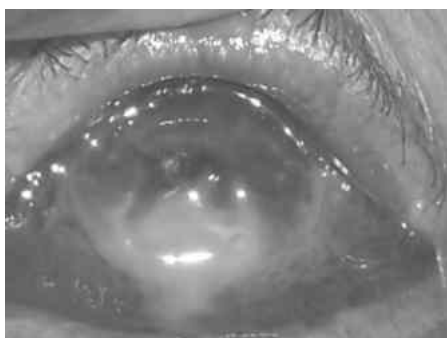


- Збудник - метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*





- Збудник – *Staphylococcus haemolyticus*



- Збудник – *Streptococcus pneumoniae*



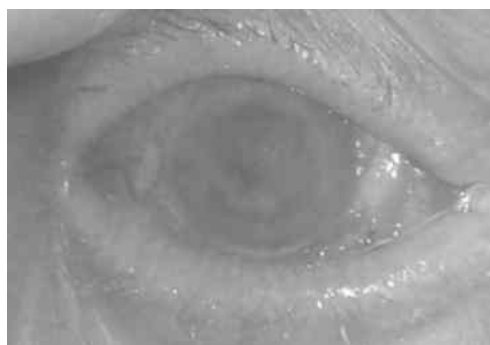
- Збудник – *Streptococcus pyogenes*



- Збудник - *Klebsiella varians*



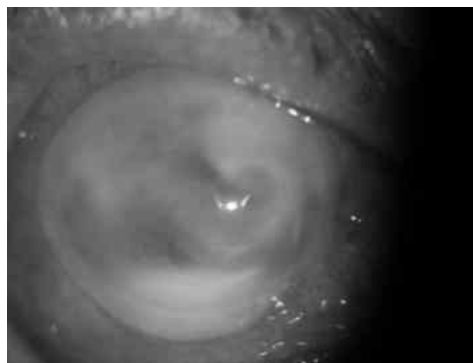
- Збудник - *Pseudomonas aeruginosa*



- Збудник - *Escherichia coli*



- Збудник - *Klebsiellae pneumoniae*



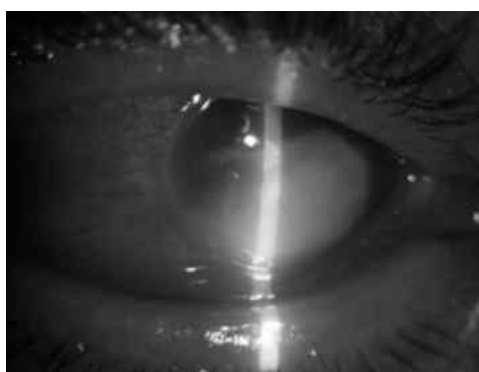
- Збудник – *Pseudomonas putida*



- Збудник – *Staphylococcus epidermidis* + *Staphylococcus aureus*



- Збудник – *Staphylococcus epidermidis* + *Candida albicans*



- Збудник – *Streptococcus pyogenes* + *Citrobacter braakii* + *Candida albicans*

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університету
д.мед.н., професор
Олександр ГУДАР'ЯН

[Підпис]
29.01.2025 р.

Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: Удосконалення лікування хворих на бактеріальний кератит з використанням гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону.

2. Установа-розробник, автор: Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044), автор – Алексєєва Олена Віталіївна.

3. Джерело інформації: Сакович В. М. Застосування ліпосомального розчину на основі озону в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит / В. М. Сакович, О. В. Алексєєва // Офтальмол. журн. — 2022. — № 5. — С. 19-22. <http://doi.org/10.31288/ofthalmolzh202251922>

Сакович В. М., Алексєєва О. В., (2024). Стан мікрофлори кон'юнктивальної порожнини ока у хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки, 2(36), 1194–1204. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2\(36\)-1194-1204](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2(36)-1194-1204)

Алексєєва О. В., Сакович В. М., (2024). Аналіз активності стану окисно – відновлювальних процесів та антиоксидантної системи в процесі лікування хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки, 8(42), 975–989. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-975-989](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-975-989)

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Дніпровський державний медичний університет, кафедра офтальмології.

5. Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять та в лікувально-діагностичній роботі.

6. Термін впровадження: протягом 2023-2024 навчального року, Протокол №12 засідання кафедри офтальмології від 22.01.2025.

7. Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів, студентів та лікарів-інтернів.

Відповідальний за впровадження:
Асистент кафедри офтальмології
Дніпровського державного
медичного університету
д.мед.н., професор



«Затверджую»

В.о. генерального директора

КП «Дніпропетровська обласна

клінічна офтальмологічна лікарня»

д. мед. н. професор Валерій СЕРДЮК



2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження. Удосконалення лікування хворих на бактеріальний кератит з використанням гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону.

Установа-розробник, автор. Дніпровський державний медичний університет МОЗ України (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044), кафедра офтальмології, Алексєєва Олена Віталіївна.

Джерело інформації.

Сакович В. М. Застосування ліпосомального розчину на основі озону в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит / В. М. Сакович, О. В. Алексєєва // Офтальмол. журн. — 2022. — № 5. — С. 19-22.

Сакович В. М., Алексєєва О. В., (2024). Стан мікрофлори кон'юнктивальної порожнини ока у хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки, 2(36), 1194–1204.

Алексєєва О. В., Сакович В. М., (2024). Аналіз активності стану окисно – відновлювальних процесів та антиоксидантної системи в процесі лікування хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки, 8(42), 975–989.

Базова установа, яка проводить впровадження. КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня»

Форми впровадження. Матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі

Термін впровадження. 2023-2024 роки.

Зауваження та пропозиції. Зауважень немає. Рекомендовано до включення в лікувально-діагностичний процес закладів охорони здоров'я.

Завідувач відділення офтальмології №1
КП «ДОКОЛ»

Сергій ВОЛОК

«Затверджую»
Директор ТОВ «Офтальмологі Груп»
Люсіне МАЗУР

01 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження. Удосконалення лікування хворих на бактеріальний кератит з використанням гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону.

Установа-розробник, автор. Дніпровський державний медичний університет МОЗ України (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044), кафедра офтальмології, Алексєєва Олена Віталіївна.

Джерело інформації.

Сакович В. М. Застосування ліпосомального розчину на основі озону в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит / В. М. Сакович, О. В. Алексєєва // Офтальмол. журн. — 2022. — № 5. — С. 19-22.

Сакович В. М., Алексєєва О. В., (2024). Стан мікрофлори кон'юнктивальної порожнини ока у хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки, 2(36), 1194–1204.

Алексєєва О. В., Сакович В. М., (2024). Аналіз активності стану окисно – відновлювальних процесів та антиоксидантної системи в процесі лікування хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки, 8(42), 975–989.

Базова установа, яка проводить впровадження. ТОВ «Офтальмологі Груп»

Форми впровадження. Матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі

Термін впровадження. 2023-2024 рр.

Зауваження та пропозиції. Рекомендовано для застосування в лікувально-діагностичній роботі

Медичний директор
ТОВ «Офтальмологі Груп»



Люсіне МАЗУР

«Затверджую»

Заступник директора
з науково-освітньої роботи
д. мед.н., проф. Зборовська О.В.
ДУ "Інститут очних хвороб і тканинної
терапії ім. В.П.Філатова НАМН України"

«» 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження. Удосконалення лікування хворих на бактеріальний кератит з використанням гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону.

Установа-розробник, автор. Дніпровський державний медичний університет МОЗ України (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044), кафедра офтальмології, Алексєєва Олена Віталіївна.

Джерело інформації.

Сакович В. М. Застосування ліпосомального розчину на основі озону в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит / В. М. Сакович, О. В. Алексєєва // Офтальмол. журн. — 2022. — № 5. — С. 19-22.

Сакович В. М., Алексєєва О. В., (2024). Стан мікрофлори кон'юнктивальної порожнини ока у хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки, 2(36), 1194–1204.

Алексєєва О. В., Сакович В. М., (2024). Аналіз активності стану окисно – відновлювальних процесів та антиоксидантної системи в процесі лікування хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки, 8(42), 975–989.

Базова установа, яка проводить впровадження. ДУ "Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України"

Форми впровадження. Матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження. 2023-2024 рр.

Зауваження та пропозиції. Рекомендовано для застосування в освітній і лікувально-діагностичній роботі.

Старший науковий співробітник відділу
запальної патології ока, д.мед.н, проф.

Наталія КОНОВАЛОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та інновацій
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України
д. мед. н., професор Сергій ЗЕМСКОВ



Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: Удосконалення лікування хворих на бактеріальний кератит з використанням гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону.

2. Установа-розробник, автор: Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044), автор – Алексєєва Олена Віталіївна.

3. Джерело інформації: Сакович В. М. Застосування ліпосомального розчину на основі озону в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит / В. М. Сакович, О. В. Алексєєва // Офтальмол. журн. — 2022. — № 5. — С. 19-22. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202251922>

Сакович В. М., Алексєєва О. В., (2024). Стан мікрофлори кон'юнктивальної порожнини ока у хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки, 2(36), 1194–1204. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2\(36\)-1194-1204](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2(36)-1194-1204)

Алексєєва О. В., Сакович В. М., (2024). Аналіз активності стану окисно – відновлювальних процесів та антиоксидантної системи в процесі лікування хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки, 8(42), 975–989. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-975-989](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-975-989)

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра офтальмології та оптометрії післядипломної освіти.

5. Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять та в лікувально-діагностичній роботі.

6. Термін впровадження: протягом 2023 - 2024 навчального року, Протокол №1 засідання кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти від 13.01.2025.

7. Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів, студентів та лікарів-інтернів.

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри офтальмології та
оптометрії післядипломної освіти
Національного медичного університету
ім. О. О. Богомольця МОЗ України
д.мед.н., професор

Ірина ШАРГОРОДСЬКА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Одеського національного
медичного університету
д.мед.н., професор
Світлана КОТЮЖИНСЬКА



Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: Удосконалення лікування хворих на бактеріальний кератит з використанням гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону.

2. Установа-розробник, автор: Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044), автор – Алексєєва Олена Віталіївна.

3. Джерело інформації: Сакович В. М. Застосування ліпосомального розчину на основі озону в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит / В. М. Сакович, О. В. Алексєєва // Офтальмол. журн. — 2022. — № 5. — С. 19-22.

Сакович В. М., Алексєєва О. В., (2024). Стан мікрофлори кон'юнктивальної порожнини ока у хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки, 2(36), 1194–1204.

Алексєєва О. В., Сакович В. М., (2024). Аналіз активності стану окисно – відновлювальних процесів та антиоксидантної системи в процесі лікування хворих на бактеріальний кератит. Перспективи та інновації науки, 8(42), 975–989.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Одеський національний медичний університет, кафедра загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології і офтальмології.

5. Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять та в лікувально-діагностичній роботі.

6. Термін впровадження: протягом 2023-2024 навчального року, Протокол № 2 засідання кафедри загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології і офтальмології від

7. Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів, студентів та лікарів-інтернів.

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри загальної, дитячої
та військової хірургії з курсом урології і
офтальмології Одеського національного
медичного університету д.мед.н, проф.

Наталія КОНОВАЛОВА