

УДК 617.713-002-022.7-085.4571.835

Застосування ліпосомального розчину на основі озону в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний кератит

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

Дніпровський державний медичний університет;
Дніпро (Україна)

Актуальність. Кератит – запальне захворювання органа зору, що часто призводить до розвитку ускладнень, значного зниження зору та інвалідизації пацієнтів. У структурі збудників частіше визначається агресивна грамнегативна мікрофлора та умовно-патогенні бактерії. Застосування антибактеріальної терапії не завжди гарантує позитивний ефект в лікуванні. Інфекції, спричинені антибіотикорезистентними штамами, частіше вимагають госпіталізації, збільшують тривалість перебування в стаціонарі та призводять до утворення грубих помутнінь рогівки. Однією з причин підвищення резистентності до антибактеріальних препаратів являється формування біоплівки.

Мета: підвищити ефективність лікування бактеріальних кератитів шляхом призначення в комплексну терапію ліпосомального розчину на основі озону.

Матеріал та методи. У дослідженні приймали участь 44 хворих (44 ока) з бактеріальними кератитами у віці від 29 до 75 років. Хворі розділені на 2 групи: основну (21 хворих) і контрольну (23 хворих). Усім хворим призначали антибактеріальну терапію, мідріатики, десенсибілізуючі, тканинні препарати, вітаміни. Додатково в основній групі хворих застосовували ліпосомальний розчин на основі озону в очних краплях по 1 краплі 4 рази на добу.

Результати. Застосування ліпосомального розчину на основі озону дозволило вірогідно зменшити виділення з кон'юнктивальної порожнини, ступінь виразності змішаної ін'єкції кон'юнктиви, набряку та запальної інфільтрації рогівки ($p < 0,001$), зменшити строки перебування у стаціонарі на $3,3 \pm 0,1$ дні.

Висновок. Застосування ліпосомального розчину на основі озону в комплексному лікуванні хворих з бактеріальним кератитом – новий метод лікування, який дозволяє прискорити зниження явищ запалення, епітелізацію рогівки та зменшити строки лікування.

Ключові слова:

бактеріальні кератити,
ліпосомальний розчин на основі озону, комплексне лікування,
клінічні показники в балах

Вступ. Серед збудників інфекційних захворювань рогівки органа зору спостерігається агресивна грамнегативна мікрофлора та умовно-патогенні бактерії роду *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Escherichiae*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiellae* та інші [1, 2].

Інфекційні та травматичні захворювання рогівки вимагають адекватної багатофакторної терапії, здатної забезпечити захист від інфекції та сприяти реепітелізації. Надмірне використання антибіотиків при лікуванні інфекційних захворювань, використання невідповідних режимів дозування та широке використання антибіотиків у сільському господарстві та ветеринарії значно сприяли розвитку стійкості до антибіотиків [3], проблема, яка також спостерігається серед патогенів, які викликають специфічні інфекції в офтальмологічній галузі [4]. Резистентність призводить до змін у бактеріях. Вони набувають здатності виживати у ворожому середовищі. Під впливом антибіотиків чутливі бактерії гинуть, виживає лише той, у кого є генна стійкість, а його потомство може швидко стати домінуючим у всій популяції бактерій. Бактерії, які мають гени стійкості, через ДНК можуть переносити копію цих

генів до інших бактерій. Нестійкі бактерії, які отримують нову ДНК, стають стійкими до певного антибіотика. І вже за наявності антибіотика бактерія виживає і стає резистентною. Розмножуючись стійкі бактерії призводять до прогресування хвороби.

Важливою стратегією протидії зростаючій загрозі резистентності до антибіотиків є розробка нових антимікробних засобів з новим механізмом дії. З них озон все частіше розглядається як варіант лікування кількох типів інфекцій [5].

Через різноманітну етіологію, ризик інфекції та суперінфекції запалення рогівки в сучасній офтальмологічній практиці є проблемою. Поява стійких і мультирезистентних бактеріальних штамів, спонукало дослідників досліджувати нові антимікробні засоби, здатні охоплювати широкий спектр мікроорганізмів. З них ліпосомальна озонована олія продемонструвала антисептичні та репаративні властивості і може бути запропонована для профілактики та лікування гострих та хронічних місцевих інфекцій, як альтернатива міс-

цевим протимікробним препаратом, завдяки своїм антибактеріальним, протигрибковим та противірусним властивостям [5, 7, 8].

Озоніди при контакті з бактеріями відповідальні за пряме окисне пошкодження нуклеїнових кислот та мембранних білків; викликають розрив клітинних мембран, блокування клітинного дихання, припинення активності ферментів; вивільнення OR2 та H2OR2 з дезінфікуючою дією стимулює проліферацію фібробластів та кератинобластів у процесах відновлення тканин; стимулює синтез інтерферону; руйнує і блокує прозапальні фактори – інтерлейкіни; окислює простагландини; покращує місцевий кровообіг та синтез протизапальних молекул; стимулює вивільнення факторів росту PDGF, TGF та VEGF; активує пероксидантні системи, стимулює синтез інтерферона, посилює фагоцитоз [6-8].

Місцева форма O3 збільшує експресію факторів росту, таких як PDGF, TGF- β і VEGF, і, активуючи транскрипційний фактор NF- κ B, вона здатна регулювати запальні реакції і весь процес загоєння ран [9].

Таким чином, ліпосомальна озонована олія може бути корисною альтернативою широкому та не вибірково використанню антибіотиків, що призвело до виникнення стійкості бактерій, особливо у *Staphylococci* sp. Крім того, було помічено, що місцево озонована олія прискорює відновлення гострої шкірної рани на моделях морських свинок, сприяючи синтезу колагену та проліферації фібробластів у місці пошкодження.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування бактеріальних кератитів шляхом призначення в комплексну терапію ліпосомального розчину на основі озону.

Матеріал та методи

У дослідженні приймали участь 44 хворих (44 ока) з бактеріальними кератитами у віці від 29 до 75 років. Чоловіків – 24, жінок – 20. Хворі розділені на 2 групи: основну (21 хворий) і контрольну (23 хворих). Усім хворим призначали антибактеріальну терапію, мідріатики, десенсibiliзуючі, тканинні препарати, вітаміни. Додатково в основній групі хворих застосовували ліпосомальний розчин на основі озону в очних краплях по 1 краплі 4 рази на добу.

Хворим проводили офтальмологічне обстеження за загальноприйнятою методикою: візометрія, біомікроскопія передніх відділів ока за допомогою щільної лампи, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія передніх відділів ока, флюоресцеїнова проба для оцінювання епітелізації рогової оболонки і пахіметрія.

Інтенсивність запальної реакції оцінювали в балах за розробленою нами умовною шкалою за об'єктивними показниками: ступінь виразності змішаної ін'єкції кон'юнктиви, наявність і вид виділень у кон'юнктивальній порожнині, ступінь виразності набряку рогівки, ступінь запальної інфільтрації поверхневих шарів рогівки.

Шкала оцінки клінічних ознак в балах:

I. Ступінь виразності змішаної ін'єкції кон'юнктиви:

- 0 – відповідає фізіологічній нормі;
- 1 – слабо виражена змішана ін'єкція;
- 2 – помірно виражена змішана ін'єкція;
- 3 – виражена змішана ін'єкція.

II. Виділення з кон'юнктивальної порожнини:

- 0 – відсутнє;
- 1 – слизове мінімальне;
- 2 – слизове рясне;
- 3 – слизово-гнійне.

III. Набряк рогівки:

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

IV. Запальна інфільтрація:

- 0 – інфільтрація відсутня;
- 1 – помірна інфільтрація;
- 2 – виражена інфільтрація;
- 3 – дифузна інфільтрація.

Для ідентифікації мікрофлори у всіх хворих (44 особи) при надходженні в стаціонар брався посів з кон'юнктивальної порожнини ока та зони інфільтрації рогівки.

Статистична обробка проводилася з використанням пакету програм статистичного аналізу Statistica v.6.1. Для визначення кількісних ознак розраховували кількість спостережень (n), середнє арифметичне значення (M), стандартну помилку середнього (m), медіану (Me); для якісних ознак – показники інтенсивні, екстенсивні, наочності.

Усі результати динаміки перебігу захворювання, залежно від застосованої схеми лікування, відображено в карті індивідуального обстеження хворого. Усі хворі підписали згоду на проведення дослідження відповідно Гельсінської декларації прав людини.

Результати

Нами проведено мікробіологічне дослідження хворих на бактеріальний кератит: в 22,7% випадків (10 хворих) посів на мікрофлору росту не дав, так як хворі до госпіталізації в стаціонар отримували антибактеріальну терапію за місцем мешкання; в 40,9% випадків (18 хворих) виділена грампозитивна мікрофлора: епідермальний стафілокок, золотистий стафілокок, пневмокок, стрептокок; в 36,4% випадків (16 хворих) виділена грамнегативна мікрофлора: кишкова паличка, протей, синьогнійна паличка.

Таблиця 1 відображає динаміку клінічних показників у пацієнтів основної та контрольної груп до і після лікування, з даних якої видно, що ступінь виразності виділень з кон'юнктивальної порожнини до початку лікування в середньому становила 2 бали (медіана) в обох групах, що відповідно до критеріїв оцінки свідчить про переважання рясних слизових виділень. Після

Таблиця 1. Динаміка змін клінічних показників (бали) у хворих з бактеріальними кератитами в основній і контрольній групах до і після лікування

Показники	Статистичні характеристики	Основна група, n=21		Контрольна група, n= 23	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Виділення з кон'юнктивальної порожнини	M ± m	1,95 ± 0,06	0,11 ± 0,02	1,83 ± 0,10	0,20 ± 0,03
	Me	2	0	2	0
Ступінь вираженості змішаної ін'єкції	M ± m	2,03 ± 0,04	0,19 ± 0,02	1,82 ± 0,10	0,56 ± 0,04
	Me	2	0	2	1
Запальна інфільтрація	M ± m	2,03 ± 0,04	0,31 ± 0,04	1,90 ± 0,08	0,50 ± 0,05
	Me	2	0	2	0
Набряк рогівки	M ± m	2,04 ± 0,06	0,80 ± 0,05	1,87 ± 0,06	1,26 ± 0,07
	Me	2	1	2	1

Примітка: $p < 0,001$ у всіх випадках порівняння показників у динаміці в кожній групі за критерієм Стюдента та Вілкоксона для залежних вибірок; n – кількість хворих.

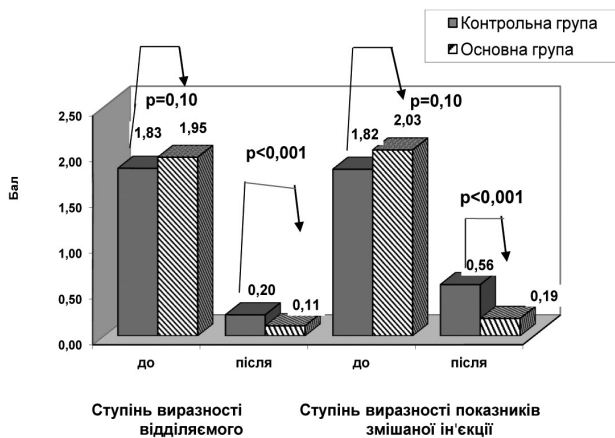


Рис. 1. Ступінь виразності показників виділень і змішаної ін'єкції кон'юнктиви хворих з бактеріальним кератитом у динаміці лікування при різних схемах терапії (р між групами оцінено за критерієм Стюдента для незалежних вибірок)

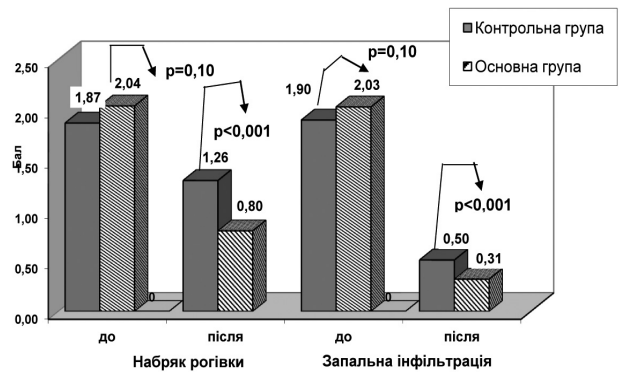


Рис. 2. Ступінь виразності показників набряку рогівки і запальної інфільтрації у хворих з бактеріальним кератитом у динаміці лікування при різних схемах терапії (р між групами оцінено за критерієм Стюдента для незалежних вибірок)

проведеного лікування виділення з кон'юнктивальної порожнини практично відсутні (медіана дорівнює 0 балів). В кожній групі зміни показника були високо-достовірними ($p < 0,001$).

Ступінь виразності виділень з кон'юнктивальної порожнини до початку лікування в основній і контрольній групах склала ($1,95 \pm 0,06$) і ($1,83 \pm 0,10$) бала відповідно ($p = 0,10$). Після комплексної терапії із застосуванням ліпосомального розчину на основі озону виразність показника зменшилася до ($0,11 \pm 0,02$) бала і достовірно відрізнялася від такої в контрольній групі – ($0,20 \pm 0,03$) бала ($p < 0,001$) (табл. 1, рис. 1).

В обох групах ступінь виразності змішаної ін'єкції кон'юнктиви до лікування була переважно помірно вираженою (у середньому 2 бали), без достовірних відмінностей між ними ($p = 0,10$). В результаті проведеної терапії показник в основній групі достовірно знизився ($p < 0,001$) до рівня фізіологічної норми ($0,19 \pm 0,02$

бала; медіана – 0 балів). У контрольній групі ступінь виразності змішаної ін'єкції кон'юнктиви теж істотно зменшився ($p < 0,001$), проте більше відповідав критеріям слабкої гіперемії ($0,56 \pm 0,04$ бала; медіана – 1 бал), ніж нормі. Після лікування відмінності між групами були достовірними, $p < 0,001$ (рис. 1).

При оцінюванні ступеню виразності таких клінічних показників, як набряк рогівки і запальна інфільтрація (табл. 1, рис. 2), визначили їх позитивну динаміку у пацієнтів обох груп. Якщо на момент госпіталізації для хворих була характерна виражена інфільтрація (медіана становила 2 бали), то після лікування у більшості (62,8%) пацієнтів інфільтрація повністю регресувала. Показник в основній групі знизився до ($0,31 \pm 0,04$) бала, а в контрольній – до ($0,50 \pm 0,05$) бала ($p < 0,001$ між групами).

Ступінь набряку рогівки в обох групах перед початком лікування у середньому відповідала 2 балам,

тобто відзначався локальний набряк епітелію з переходом на поверхневі шари строми. Після лікування у більшості пацієнтів набряклість зникала (30,7%) або зберігався локальний набряк епітелію рогівки в зоні запалення (35,1%). Як і в попередніх випадках, ступінь набряку рогівки був достовірно нижчим у пацієнтів основної групи – $(0,80 \pm 0,05)$ бала проти $(1,26 \pm 0,07)$ бала ($p < 0,001$) в контрольній групі.

При проведенні мікробіологічного дослідження після лікування посів росту не дав у всіх зразках.

Слід відмітити, що термін перебування в стаціонарі пацієнтів основної групи був $11,6 \pm 0,5$ днів, контрольної – $14,9 \pm 0,6$ днів. Таким чином, застосування ліпосомального розчину на основі озону в комплексному лікуванні бактеріальних кератитів дозволило зменшити термін перебування в стаціонарі пацієнтів з бактеріальним кератитом на $3,3 \pm 0,1$ дні.

Обговорення

Застосування ліпосомального розчину на основі озону в комплексному лікуванні хворих з бактеріальним кератитом – новий метод лікування, який використаний нами вперше. Метод вірогідно ($p < 0,001$) дозволяє зменшити запальну реакцію в кон'юнктиві і рогівці, прискорити епітелізацію рогівки та зменшити строки лікування. Встановлена терапевтична ефективність використання ліпосомального розчину на основі озону в лікуванні бактеріальних кератитів дозволяє рекомендувати даний метод в практичній офтальмології.

Література

1. Ohashi LY, Dogru MV, Tsubota KF et al. Laboratory findings in tear fluid analysis. *Ophthalmology*. 2010; 36: 17–28.
2. Miller D. Update on the epidemiology and antibiotic resistance of ocular infections. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2017; 24(1): 30-42.
3. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *PT*. 2015; 40: 277–283.

4. Ting DSJ, Ho CS, Cairns J, et al. 12-year analysis of incidence, microbiological profiles and in vitro antimicrobial susceptibility of infectious keratitis: the Nottingham Infectious Keratitis Study. *Br J Ophthalmol*. 2021. 105 (3): 328–333.
5. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res*. 2017; 7(3):212–219.
6. Celenza G, Iorio R, Cracchiolo S, et al. Antimycotic activity of ozonized oil in liposome eye drops against *Candida* spp. *Transl Vis Sci Technol*. 2020; 9: 4.
7. Spadea L, Tonti E, Spaterna A, Marchegiani A. Use of ozone-based eye drops: a series of cases in veterinary and human spontaneous ocular pathologies. *Case Rep Ophthalmol*. 2018; 9: 287–298.
8. Cagini C, Mariniello M, Messina M, et al. The role of ozonized oil and a combination of tobramycin/dexamethasone eye drops in the treatment of viral conjunctivitis: a randomized clinical trial. *Int Ophthalmol*. 2020; 40: 3209–3215.
9. Kim HS, Noh SU, Han YW, et al. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *J Korean Med Sci*. 2009; 24: 368–374.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Алексеева Олена Віталіївна - sandra.gurza13@gmail.com

Внесок кожного автора в роботу: Сакович В. М. – розробка концепції, проектування, проведення досліджень інтерпретація даних, підготовка та написання рукопису; Алексеева О. В. – розробка концепції, збір даних, аналіз даних, підготовка рукопису.

Відмова від відповідальності: заявлені та представлені у статті міркування є виключно авторськими, а не є офіційною позицією фонду чи установи.

Джерела підтримки: відсутні.

Декларація про конфлікт інтересів: усі автори не мають конфлікту інтересів

Надійшла 24.06.2022