ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила»
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Кадубець Соломія Віталіївна

УДК: 617.713-002.3:616.379-008.64

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ БАКТЕРІАЛЬНИХ КЕРАТИТІВ ТА ЇХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ

22 – охорона здоров'я
222 – медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ С.В. Кадубець

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Наукові керівники:
Гудзь Андрій Степанович, доктор медичних наук, професор;
Сергієнко Вікторія Олександрівна, доктор медичних наук, професор

Львів – 2026

АНОТАЦІЯ

Кадубець С.В. Оптимізація діагностики та прогнозування клінічного перебігу бактеріальних кератитів та їх ускладнень при цукровому діабеті 2 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 22 – «охорона здоров'я»; 222 – «медицина». – ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, 2026.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної офтальмології – оптимізації діагностики та прогнозування клінічного перебігу бактеріальних кератитів та їх ускладнень при цукровому діабеті 2 типу на підставі комплексного уточнення морфологічних змін рогівки та дослідження патогенетичної ролі й рівня інтерлейкіну-6 та білка щільних міжклітинних контактів у слізній рідині.

Обґрунтування вибору теми дослідження. Бактеріальний кератит (БК) є вельми поширеним і потенційно серйозним інфекційним захворюванням ока, що становить значний ризик для зору. Бактеріальна інфекція загрожує безсудинній стромі рогівки, і пацієнти можуть мати несприятливі клінічні наслідки, якщо не розпочати негайне та ефективне лікування. Повідомлялося про перфорації рогівки за наявності високоагресивних бактерій, зокрема Pseudomonas aeruginosa та Staphylococcus aureus; такі перфорації можуть виникнути протягом доби.

Цукровий діабет (ЦД) є хронічним розладом, що вражає понад пів мільярда людей у всьому світі, і його поширеність, за прогнозами, збільшиться на 165% у Сполучених Штатах і більш ніж на 50% у глобальному масштабі до 2050 року. Подібне експоненціальне зростання очікується в більшості розвинених країн та країн, що розвиваються.

Відомо, що ЦД призводить до змін на поверхні ока, що спричиняє підвищену частоту захворювань очної поверхні, зокрема синдрому сухого ока, у пацієнтів з діабетом.

Рогівка ока є вразливою до ускладнень, пов'язаних із ЦД, таких як порушення бар'єрної функції, уповільнене загоєння ран і нейропатія, що підвищує ризик розвитку БК у пацієнтів із ЦД. В літературі наявні дані, що у людей із ЦД 2-го типу

частота інфекцій очей зростала на 26% порівняно з контрольною групою відповідного віку. Аналогічно, у людей із ЦД 1-го типу частота інфекцій очей була на 36% вищою, ніж у вікових аналогів. Ще одне ретроспективне масштабне когортне дослідження за участю 238 701 пацієнта з ЦД і такої ж кількості пацієнтів відповідного віку й статі без ЦД показало, що частота виникнення виразок рогівки, спричинених переважно інфекційним кератитом, у пацієнтів із ЦД була у 1,27 раза вищою, ніж у контрольній групі. Ці масштабні популяційні дослідження підтверджують підвищену вразливість і тяжкість перебігу бактеріального кератиту у пацієнтів із ЦД.

З початком повномасштабного вторгнення РФ в Україну проблема лікування бактеріальних кератитів, а також пацієнтів із ЦД 2 типу в країні набуває особливої актуальності, оскільки пацієнти не мають можливості вчасно отримати доступ до офтальмологічної допомоги та патогенетичного лікування внаслідок бойових дій. Такий стан сприяє розвитку ускладнень і впливає на тяжкість цих ускладнень. Нагальною стала оптимізація діагностики та лікування пацієнтів з інфекційними кератитами. Загоєння рогівки з формуванням помутніння безпосередньо залежить від вчасності отримання офтальмологічної допомоги.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології ФПДО ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» і є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер державної реєстрації 01200105324, термін виконання 2020-2025 роки), в яких авторка була співвиконавцем.

Мета дослідження: оптимізація діагностики та прогнозування клінічного перебігу бактеріальних кератитів та їх ускладнень при цукровому діабеті 2 типу на підставі комплексного уточнення морфологічних змін рогівки та дослідження патогенетичної ролі й рівня інтерлейкіну-6 та білка щільних міжклітинних контактів у слізній рідині.

Завдання дослідження:

1. Уточнити етіологічні чинники, особливості клінічного перебігу, частоту ускладнень, динаміку зорових функцій та структуру рогівки за даними ОКТ при бактеріальному кератиті у пацієнтів із ЦД 2 типу та без ЦД в умовах воєнного стану.

2. З'ясувати фактори ризику бактеріального кератиту та його ускладнень у пацієнтів із ЦД 2 типу та без ЦД в умовах воєнного стану.

3. Провести порівняльний аналіз етіологічних чинників, клінічних особливостей перебігу, частоти ускладнень, динаміки зорових функцій та структур рогівки за даними ОКТ при бактеріальному кератиті між пацієнтами із ЦД 2 типу та без ЦД в умовах воєнного стану.

4. Дослідити вміст у слізній рідині IL-6 і ZO-1 у пацієнтів із бактеріальним кератитом з ЦД2 та без нього.

5. Дослідити патогенетичну роль та зв'язок IL-6 і ZO-1 із клінічним перебігом бактеріального кератиту у пацієнтів з ЦД2 та без нього.

6. Дослідити патогенетичну роль та зв'язок IL-6 і ZO-1 із ускладненнями бактеріального кератиту у пацієнтів з ЦД2 та без нього.

Об'єкт дослідження: бактеріальний кератит (МКХ: H16.8).

Предмет дослідження: бактеріальний кератит при цукровому діабеті та без цукрового діабету, етіологія, клінічний перебіг, ускладнення, діагностика, прогнозування, офтальмологічний статус, особливості БК за даними ОКТ рогівки, IL-6 і ZO-1 у слізній рідині та їх патогенетична, діагностична та прогностична значущість.

Методи дослідження: загальноклінічні; офтальмологічні (візометрія, рефрактометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія переднього відрізка ока); мікробіологічні, лабораторні (визначення глюкози крові, HbA1c), метод імуноферментного аналізу та статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів.

Уточнено наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу БК у пацієнтів із ЦД 2 типу в української популяції в умовах воєнного стану. Найпоширенішими факторами ризику та етіологічними чинниками БК були порушення режиму носіння контактних лінз – 28,07%, травма рогівки – 22,81%, хімічні ушкодження –

10,53 %, інфекційний блефарит – 8,77 %, імуносупресивні стани – 7,02 %, синдром сухого ока – 17,54 %, порушення слізної плівки – 5,26 % ($\chi^2 = 18,04$; $df = 6$; $p < 0,05$). Внаслідок БК помутніння рогівки розвинулося у 17,54% випадків, васкуляризація рогівки – 12,28%, передній увеїт – 8,77%, рубцеві зміни рогівки – 7,02%, вторинна глаукома – 7,02%, виразка рогівки та васкуляризоване більмо – 5,26%, перфорація рогівки та рецидив кератиту – 1,75% ($\chi^2 = 15,55$ при $df = 8$, $p < 0,05$). Упродовж 3 місяців лікування НКГЗ статистично значуще збільшилася в 5 разів, МКГЗ в 4 рази ($p<0.001$), поступово зменшувалася: товщина рогівки на 22%, товщина строми на 25%, товщина та ширина інфільтрату на 86% , площа інфільтрату на 91% ($p<0.001$).

Доповнено наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу БК у пацієнтів без ЦД в українській популяції в умовах воєнного стану. Найпоширенішими факторами ризику та етіологічними чинниками БК у пацієнтів без ЦД були інфекційний блефарит – 37,74 %, травма рогівки – 22,64 %, порушення режиму носіння контактних лінз – 20,75%, хімічні ушкодження – 13,21% та застосування стероїдних препаратів – 5,66 % ($\chi^2 = 15,21$; $df = 4$; $p < 0,05$). Внаслідок БК помутніння рогівки розвинулося у 37,74 % випадків, васкуляризація рогівки – у 13,21% випадків, передній увеїт і вторинна глаукома – у 3,77%, виразка рогівки – у 1,89% ($\chi^2 = 39,74$; $p<0,001$). Упродовж 3 місяців лікування НКГЗ та МКГЗ вірогідно збільшувалися у 4 рази ($p<0.001$). Товщина рогівки поступово зменшувалася на 26%, строми – на 27%, інфільтрату – на 93%, ширина інфільтрату – на 89% ($p<0.001$), площа – на 96%.

Встановлено, що медіана концентрації IL-6 у групі бактеріального кератиту із ЦД2 була у 1,8 раза вище порівняно з групою без діабету та у 23,9 раза перевищувала показники контрольної групи ($p=0,02$; $p<0,001$ відповідно). Концентрація ZO-1 була у 1,4 раза вище порівняно з групою бактеріального кератиту без супутнього цукрового діабету та у 4,6 раза вище відносно контрольної групи ($p=0,01$; $p<0,001$ відповідно).

У пацієнтів із БК та ЦД 2 між рівнем IL-6 та ZO-1 встановлено сильний позитивний кореляційний зв’язок із товщиною інфільтрату ($\rho=0.74$, $p<0.001$; $\rho=0.76$; $p<0.001$ відповідно), шириною інфільтрату ($\rho=0.69$, $p<0.001$; $\rho=0.71$, $p<0.001$ відповідно), площею інфільтрату ($\rho=0.66$, $p<0.001$; $\rho=0.69$, $p<0.001$

відповідно).

У пацієнтів із БК без ЦД 2 встановлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем IL-6 та ZO-1 у слізній рідині та товщиною інфільтрату рогівки ($\rho = 0.52$, $p = 0.003$; $\rho = 0.55$, $p = 0.002$ відповідно), шириною інфільтрату ($\rho = 0.48$, $p = 0.006$; $\rho = 0.51$, $p = 0.004$ відповідно), площею інфільтрату ($\rho = 0.45$, $p = 0.009$; $\rho = 0.47$, $p = 0.007$ відповідно).

У пацієнтів із БК та ЦД2 підвищений вміст IL-6 та ZO-1 у слізній рідині був статистично значуще асоційований із розвитком клінічних ускладнень. Підвищення концентрації IL-6 у 1,8 раза ($p<0,001$) та ZO-1 у 1,6 раза ($p<0,001$) було пов'язане з розвитком уповільненої епітелізації рогівки понад 10 діб. Зростання рівня IL-6 у 1,8 раза ($p<0,001$) та ZO-1 у 1,7 раза ($p<0,001$) асоціювалося з формуванням стромального помутніння. Найбільше підвищення концентрацій IL-6 – у 1,8 раза ($p<0,001$) та ZO-1 – у 1,9 раза ($p<0,001$) визначалося у пацієнтів, у яких розвинулося виразкування інфільтрату. Це дозволяє розглядати IL-6 та ZO-1 як потенційні прогностичні маркери розвитку ускладненого перебігу БК у пацієнтів з ЦД2.

У пацієнтів із БК без ЦД2 підвищені концентрації IL-6 та ZO-1 у слізній рідині були статистично значуще асоційовані з розвитком клінічних ускладнень. Підвищення рівня IL-6 у 1,6 раза ($p=0,010$) та ZO-1 у 1,5 раза ($p=0,008$) було пов'язане з уповільненою епітелізацією рогівки понад 10 діб. Зростання концентрації IL-6 у 1,6 раза ($p=0,006$) та ZO-1 у 1,6 раза ($p=0,003$) асоціювалося з формуванням стромального помутніння рогівки. Найбільш виражене підвищення концентрації IL-6 – у 1,7 раза ($p=0,018$) та ZO-1 – у 1,9 раза ($p=0,006$) відзначалося у пацієнтів, у яких надалі розвинулося виразкування інфільтрату. Це дозволяє розглядати IL-6 та ZO-1 як потенційні прогностичні маркери розвитку ускладненого перебігу БК у пацієнтів без ЦД2.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику діагностичні маркери несприятливого клінічного перебігу та розвитку ускладнень БК при ЦД2 на підставі дослідження рівнів IL-6 та ZO-1 у слізній рідині. При значеннях IL-6 430 [310; 610] pg/ml та ZO-1 9,6 [7,2; 13,4] ng/ml, що відповідають медіанним рівням та

міжквартильним інтервалам у пацієнтів із БК та ЦД2, ризик несприятливого клінічного перебігу захворювання та розвитку ускладнень є підвищеним.

Розроблено і впроваджено в клінічну практику діагностичні маркери несприятливого клінічного перебігу та розвитку ускладнень БК без ЦД2 на підставі дослідження рівнів IL-6 та ZO-1 у слізній рідині. При значеннях IL-6 245 [170; 390] pg/ml та ZO-1 6,8 [4,9; 9,5] ng/ml, що відповідають медіанним рівням та міжквартильним інтервалам у пацієнтів із БК без ЦД2, ризик несприятливого клінічного перебігу захворювання та розвитку ускладнень є підвищеним.

Ключові слова: бактеріальний кератит, цукровий діабет 2 типу, інтерлейкін-6, zonula occludens-1, слізна рідина, воєнний стан.

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Гудзь А.С., Кадубець С.В. Особливості етіологічних чинників, клінічного перебігу та частоти ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу в умовах воєнного стану в Україні. Архів офтальмології України. 2025;13(2): 21-27. (Здобувачем проведено клінічне обстеження та спостереження пацієнтів, сформовано базу даних, виконано статистичну обробку та аналіз отриманих результатів; взято участь у формулюванні висновків та підготовці рукопису до публікації).

Сергієнко ВО, Гудзь АС, Кадубець СВ, Давтян ЛЛ, Захаревич ГЄ. Порівняльний аналіз етіологічних чинників та частоти ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та без цукрового діабету в умовах воєнного стану в Україні. Архів офтальмології України. 2025;13(3): 53-57. doi:10.22141/2309-8147.13.3.2025.423. (Здобувачем проведено клінічне обстеження та спостереження пацієнтів, сформовано базу даних, виконано статистичну обробку та порівняльний аналіз отриманих результатів; взято участь в інтерпретації результатів, формулюванні висновків та підготовці рукопису до публікації).

Гудзь АС, Кадубець СВ. Вміст інтерлейкіну-6 та білка щільних контактів ZO-1 у слізній рідині та їх зв’язок із перебігом бактеріального кератиту при цукровому діабеті 2 типу в умовах воєнного стану в Україні. Медична наука України.

2026;22(2): 5-13. doi: https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.01. (Здобувачем проведено клінічне обстеження та спостереження пацієнтів, сформовано базу клінічних і лабораторних даних, виконано статистичну обробку, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів щодо вмісту IL-6 і ZO-1 та їх зв'язку з клінічним перебігом бактеріального кератиту; взято участь у формулюванні висновків та підготовці рукопису до публікації. Гудзь А.С.: участь у формуванні концепції та методології дослідження, наукове консультування, інтерпретація й узагальнення отриманих результатів, редагування рукопису).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

Hudz AS, Kadubets SV. Clinical course of bacterial keratitis in patients with type 2 diabetes mellitus under martial law in Ukraine. In: Proceedings of the XXXIV International Scientific and Practical Conference "Latest Scientific Trends in the Development of Education"; 2025 Aug 25–27; Krakow, Poland. p. 27-29.

Сергієнко В.О., Гудзь А.С., Кадубець С.В. Взаємозв'язок маркерів локального запалення та епітеліальної бар'єрної дисфункції з клінічним перебігом бактеріального кератиту при цукровому діабеті 2 типу. From Science to Practice: Innovations Across Life Domains: Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Internet Conference; 2026 Jul 2–3; Dnipro, Ukraine; 2026:142–144.

ANNOTATION

Kadubets S.V. Optimization of the Diagnosis and Prediction of the Clinical Course of Bacterial Keratitis and Its Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. – Qualifying Scientific Work on the Rights of a Manuscript.

Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy in Specialty 22 – "Healthcare"; 222 – "Medicine". – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, 2026.

The dissertation is devoted to addressing a relevant task in modern ophthalmology: optimizing the diagnosis and prediction of the clinical course of bacterial keratitis and its complications in patients with type 2 diabetes mellitus based on a comprehensive assessment of morphological changes in the cornea and investigation of the pathogenetic role and tear-fluid levels of interleukin-6 and the tight-junction protein.

Justification of the research topic choice. Bacterial keratitis (BK) is one of the most common and potentially vision-threatening infectious diseases of the eye. Bacterial infection poses a significant threat to the avascular corneal stroma, and delayed initiation of appropriate therapy may result in poor visual outcomes. Corneal perforation caused by highly virulent pathogens, including Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus, has been reported to occur within 24 hours after disease onset.

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder affecting more than half a billion people worldwide. Its prevalence is projected to increase by approximately 165% in the United States and by more than 50% globally by 2050. Similar exponential growth is expected in both developed and developing countries.

Diabetes is known to induce numerous ocular surface abnormalities, resulting in an increased incidence of ocular surface diseases, particularly dry eye disease. The cornea is especially susceptible to diabetes-related complications, including impaired epithelial barrier function, delayed wound healing, and diabetic neuropathy, all of which increase the risk of bacterial keratitis.

Previous studies have demonstrated that patients with type 2 diabetes have a 26% higher incidence of ocular infections than age-matched controls, while patients with type 1 diabetes exhibit a 36% higher incidence. Furthermore, a large retrospective cohort study involving 238,701 patients with diabetes and an equal number of matched controls

without diabetes demonstrated that the incidence of corneal ulcers, predominantly caused by infectious keratitis, was 1.27-fold higher in patients with diabetes. These large population-based studies confirm the increased susceptibility to and greater severity of bacterial keratitis in diabetic patients.

Since the beginning of the full-scale Russian invasion of Ukraine, the management of bacterial keratitis, particularly in patients with type 2 diabetes mellitus, has become increasingly challenging. Ongoing military actions have significantly limited timely access to ophthalmic care and pathogenetically oriented treatment, thereby increasing both the frequency and severity of disease complications. Consequently, optimization of the diagnosis and treatment of infectious keratitis has become an urgent clinical priority. Corneal healing with scar formation is directly dependent on timely ophthalmic intervention.

Connection to Scientific Programs and Research Themes

This dissertation was conducted at the Department of Ophthalmology of the Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, and constitutes a component of the research project "Development of New Methods for the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Refractive, Inflammatory, Dystrophic, and Traumatic Diseases of the Organ of Vision and Their Clinical and Experimental Substantiation" (State Registration No. 01200105324; 2020–2025), in which the author participated as a co-investigator.

Research Objective. To optimize the diagnosis and prediction of the clinical course of bacterial keratitis and its complications in patients with type 2 diabetes mellitus through a comprehensive assessment of corneal morphological changes and investigation of the pathogenetic role and tear fluid concentrations of interleukin-6 (IL-6) and the tight junction protein zonula occludens-1 (ZO-1).

Object of Research. Bacterial keratitis (ICD-10: H16.8).

Subject of Research. Bacterial keratitis in patients with and without diabetes mellitus; etiology, clinical course, complications, diagnosis, prognosis, ophthalmic status, OCT characteristics of the cornea, tear fluid concentrations of IL-6 and ZO-1, and their pathogenetic, diagnostic, and prognostic significance.

Research Tasks:

1. To determine the etiological factors, clinical characteristics, frequency of complications, visual outcomes, and OCT-based corneal structural changes in patients with bacterial keratitis with and without type 2 diabetes mellitus during martial law.
2. To identify the risk factors for bacterial keratitis and its complications in patients with and without type 2 diabetes mellitus under martial law conditions.
3. To compare the etiological factors, clinical manifestations, complication rates, visual outcomes, and OCT characteristics of bacterial keratitis between patients with and without type 2 diabetes mellitus.
4. To determine tear fluid concentrations of IL-6 and ZO-1 in patients with bacterial keratitis with and without type 2 diabetes mellitus.
5. To investigate the pathogenetic role and association of IL-6 and ZO-1 with the clinical course of bacterial keratitis in patients with and without type 2 diabetes mellitus.
6. To investigate the pathogenetic role and association of IL-6 and ZO-1 with the development of complications of bacterial keratitis in patients with and without type 2 diabetes mellitus.

Research Methods. General clinical methods; ophthalmological examinations (visual acuity assessment, refractometry, slit-lamp biomicroscopy, ophthalmoscopy, and anterior segment optical coherence tomography); microbiological investigations; laboratory tests (blood glucose and HbA1c determination); enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); and statistical analysis.

Scientific Novelty. The study expands current knowledge regarding the clinical characteristics of bacterial keratitis in Ukrainian patients with type 2 diabetes mellitus under martial law conditions. The most common risk factors and etiological factors for bacterial keratitis in patients with type 2 diabetes mellitus were non-compliance with contact lens wear recommendations (28.07%), corneal trauma (22.81%), chemical injuries (10.53%), infectious blepharitis (8.77%), immunosuppressive conditions (7.02%), dry eye disease (17.54%), and tear film abnormalities (5.26%) ($\chi^2 = 18.04$; df = 6; $p < 0.05$). The most frequent complications of bacterial keratitis included corneal opacity (17.54%), corneal neovascularization (12.28%), anterior uveitis (8.77%), corneal scarring (7.02%), secondary glaucoma (7.02%), corneal ulceration and vascularized leukoma (5.26%), as well as corneal perforation and recurrent keratitis (1.75%) (χ^2 =

15.55; df = 8; $p < 0.05$). During the three-month treatment period, uncorrected distance visual acuity increased fivefold, while best-corrected distance visual acuity improved fourfold ($p < 0.001$). Simultaneously, corneal thickness decreased by 22%, stromal thickness by 25%, infiltrate thickness and width by 86%, and infiltrate area by 91% ($p < 0.001$).

The study also supplements current knowledge regarding the clinical features of bacterial keratitis in non-diabetic Ukrainian patients during martial law.

Among patients without diabetes mellitus, the most common risk factors and etiological factors included infectious blepharitis (37.74%), corneal trauma (22.64%), non-compliance with contact lens wear (20.75%), chemical injuries (13.21%), and topical corticosteroid use (5.66%) ($\chi^2 = 15.21$; df = 4; $p < 0.05$). The most common complications were corneal opacity (37.74%), corneal neovascularization (13.21%), anterior uveitis and secondary glaucoma (3.77%), and corneal ulceration (1.89%) ($\chi^2 = 39.74$; $p < 0.001$). Over the three-month follow-up period, both uncorrected and best-corrected distance visual acuity improved approximately fourfold ($p < 0.001$). Corneal thickness decreased by 26%, stromal thickness by 27%, infiltrate thickness by 93%, infiltrate width by 89%, and infiltrate area by 96%.

The median tear IL-6 concentration in patients with bacterial keratitis and type 2 diabetes mellitus was 1.8-fold higher than that in patients without diabetes and 23.9-fold higher than in healthy controls ($p = 0.02$ and $p < 0.001$, respectively). Similarly, tear ZO-1 concentration was 1.4-fold higher than in patients with bacterial keratitis without diabetes and 4.6-fold higher than in the control group ($p = 0.01$ and $p < 0.001$, respectively).

Among patients with bacterial keratitis and type 2 diabetes mellitus, strong positive correlations were identified between tear IL-6 and ZO-1 concentrations and infiltrate thickness ($\rho = 0.74$ and 0.76, respectively; $p < 0.001$), infiltrate width ($\rho = 0.69$ and 0.71; $p < 0.001$), and infiltrate area ($\rho = 0.66$ and 0.69; $p < 0.001$).

In contrast, among patients without diabetes mellitus, moderate positive correlations were observed between tear IL-6 and ZO-1 concentrations and infiltrate thickness ($\rho = 0.52$ and 0.55), infiltrate width ($\rho = 0.48$ and 0.51), and infiltrate area ($\rho = 0.45$ and 0.47), all reaching statistical significance.

Elevated tear concentrations of IL-6 and ZO-1 in patients with bacterial keratitis and type 2 diabetes mellitus were significantly associated with the development of clinical complications. A 1.8-fold increase in IL-6 ($p < 0.001$) and a 1.6-fold increase in ZO-1 ($p < 0.001$) were associated with delayed corneal epithelialization exceeding 10 days. A 1.8-fold increase in IL-6 and a 1.7-fold increase in ZO-1 were associated with stromal opacity formation. The highest biomarker levels were observed in patients who subsequently developed infiltrate ulceration, with IL-6 increasing 1.8-fold and ZO-1 increasing 1.9-fold ($p < 0.001$).

These findings suggest that IL-6 and ZO-1 may serve as promising prognostic biomarkers for complicated bacterial keratitis in patients with type 2 diabetes mellitus.
Similarly, in patients without diabetes mellitus, elevated tear concentrations of IL-6 and ZO-1 were significantly associated with delayed epithelialization, stromal opacity, and infiltrate ulceration. A 1.6-fold increase in IL-6 ($p = 0.010$) and a 1.5-fold increase in ZO-1 ($p = 0.008$) was associated with delayed epithelial healing. Increased IL-6 (1.6-fold, $p = 0.006$) and ZO-1 (1.6-fold, $p = 0.003$) were associated with stromal opacity formation. The greatest increases were observed in patients who developed infiltrate ulceration, with IL-6 increasing 1.7-fold ($p = 0.018$) and ZO-1 increasing 1.9-fold ($p = 0.006$). These findings indicate that IL-6 and ZO-1 are potential prognostic biomarkers of complicated bacterial keratitis regardless of diabetic status, although their predictive value is more pronounced in patients with type 2 diabetes mellitus.

Practical Significance of Expected Results. Diagnostic markers of an unfavorable clinical course and the development of complications of bacterial keratitis in patients with type 2 diabetes mellitus were developed and implemented in clinical practice based on the assessment of IL-6 and ZO-1 levels in tear fluid. At IL-6 levels of 430 [310; 610] pg/ml and ZO-1 levels of 9.6 [7.2; 13.4] ng/ml, corresponding to the median levels and interquartile ranges in patients with bacterial keratitis and type 2 diabetes mellitus, the risk of an unfavorable clinical course of the disease and the development of complications is increased.

Diagnostic markers of an unfavorable clinical course and the development of complications of bacterial keratitis in patients without type 2 diabetes mellitus were developed and implemented in clinical practice based on the assessment of IL-6 and ZO-

1 levels in tear fluid. At IL-6 levels of 245 [170; 390] pg/ml and ZO-1 levels of 6.8 [4.9; 9.5] ng/ml, corresponding to the median levels and interquartile ranges in patients with bacterial keratitis without type 2 diabetes mellitus, the risk of an unfavorable clinical course of the disease and the development of complications is increased.

Keywords: bacterial keratitis, type 2 diabetes mellitus, interleukin-6, zonula occludens-1, tear fluid, martial law.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 17
ВСТУП 18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ І ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНИХ КЕРАТИТІВ ТА ЇХ УСКЛАДНЕНЬ (огляд літератури) 26
1.1 Сліпота та слабобачення у світі 26
1.2 Класифікація кератитів 27
1.3 Гістопатологія та патогенез кератитів 29
1.4 Бактеріальні кератити 32
1.5 Лікування кератитів 35
1.6 Кератит та цукровий діабет 2 типу 41
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 46
2.1 Дизайн і матеріали дослідження 46
2.2 Методи офтальмологічних досліджень 49
2.3 Методи лабораторних досліджень 50
2.4 Методи статистичної обробки 51
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ, ЕТІОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ, ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЧАСТОТИ УСКЛАДНЕНЬ БАКТЕРІАЛЬНОГО КЕРАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА БЕЗ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ В УКРАЇНІ 53
3.1 Аналіз факторів ризику, етіологічних чинників, особливостей клінічного перебігу та частоти ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу в умовах воєнного стану в Україні 53
3.2 Аналіз етіологічних чинників, особливостей клінічного перебігу та частоти ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів без цукрового діабету в умовах воєнного стану в Україні 62
РОЗДІЛ 4. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ БАКТЕРІАЛЬНОГО

КЕРАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА БЕЗ ДІАБЕТУ 71
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ВМІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 ТА БІЛКА ЩІЛЬНИХ МІЖКЛІТИННИХ КОНТАКТІВ У СЛІЗНІЙ РІДИНІ, ЇХ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ РОЛІ ТА ЗВ'ЯЗКУ З КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ І УСКЛАДНЕННЯМИ БАКТЕРІАЛЬНОГО КЕРАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА БЕЗ НЬОГО 81
5.1 Аналіз вмісту інтерлейкіну-6 у слізній рідині пацієнтів із бактеріальним кератитом з цукровим діабетом 2 типу 82
5.2 Аналіз вмісту ZO-1 у слізній рідині пацієнтів із бактеріальним кератитом та цукровим діабетом 2 типу 86
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ... 100
ВИСНОВКИ 108
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 112
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 113
ДОДАТКИ 132
Додаток 1. Акти впровадження в наукову і практичну діяльність 132
Додаток 2. Список наукових праць здобувача 137

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БК – бактеріальний кератит;

ВМД – вікова макулярна дегенерація;

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров’я;

ВОТ – внутрішньоочний тиск;

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота;

ІК – інфекційний кератит;

МК – мікробний кератит;

МКГЗ – максимально коригована гострота зору;

МКХ – Міжнародна класифікація хвороб;

МОЗ – Міністерство охорони здоров’я;

НКГЗ – некоригована гострота зору;

ОКТ – оптична когерентна томографія;

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція;

ЦД – цукровий діабет;

ЦД2 – цукровий діабет 2 типу;

HbA1c – глікований гемоглобін;

IL-6 – інтерлейкін-6;

ZO-1 – zonula occludens-1, білок щільних міжклітинних контактів.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Інфекційний кератит (ІК) є одним із основних чинників рогівкової сліпоти як в промислово розвинених, так і у бідних країнах світу. Залежно від географічних, часових і сезонних коливань, бактерії та гриби є найбільш часто залученими організмами до ІК. Варіації в основному пояснюються різницею в кліматі досліджуваного регіону та популяційними факторами ризику, зокрема носінням контактних лінз, травмою та сільськогосподарською діяльністю [5, 6, 7, 8].

ІК, який іноді називають «виразкою рогівки», є станом, що спричиняє погіршення зору зумовлене кількома ушкодженнями, включаючи травму, інфекції, дегенерацію та запалення шарів рогівки. ІК є потенційно небезпечним для зору захворюванням очей. Зазвичай це пов’язано з раптовим дискомфортом в очах, зниженням зору, виразкою рогівки або інфільтрацією строми рогівки [165].

Захворюваність на ІК оцінюється в 2,5 – 799 випадків на 100 000 населення/рік [1, 2, 3, 4]. Рогівкова сліпота становить 5% усіх випадків сліпоти у світі і є третьою за поширеністю причиною після катаракти та глаукоми. Крім того, за оцінками, помутніння рогівки та виразки призводять до приблизно 1,5-2,0 мільйонів випадків рогівкової сліпоти на одне око щорічно, що вказує на значний і невирішений вплив на здоров’я людини [2, 9].

Бактеріальний кератит (БК) є дуже поширеним і потенційно серйозним очним інфекційним станом, який становить значний ризик для зору [4, 162, 163, 164, 167].

Бактеріальна інфекція становить значний ризик для безсудинної строми рогівки, і пацієнти можуть мати несприятливі клінічні результати, якщо не розпочати негайне та ефективне лікування. Повідомлялося про перфорації рогівки за наявності високоагресивних бактерій, включаючи Pseudomonas aeruginosa та Staphylococcus aureus; ці перфорації можуть виникнути протягом доби [10].

Цукровий діабет (ЦД) є хронічним розладом, що вражає понад пів мільярда людей у всьому світі, і його поширеність, за прогнозами, збільшиться на 165% у Сполучених Штатах і більш ніж на 50% у глобальному масштабі до 2050 року. Подібне експоненціальне зростання очікується в більшості розвинених і країн, що розвиваються [11].

Відомо, що ЦД призводить до змін на поверхні ока, що спричиняє підвищену частоту захворювань очної поверхні, зокрема синдрому сухого ока, у пацієнтів з діабетом [12, 13, 14, 15].

Рогівка ока є вразливою до ускладнень, пов'язаних із ЦД, таких як порушення бар'єрної функції, уповільнене загоєння ран і нейропатія, що підвищує ризик розвитку БК у пацієнтів із ЦД [16]. В літературі наявні дані, що у людей із ЦД 2-го типу частота інфекцій очей зростала на 26% порівняно з контрольною групою відповідного віку. Аналогічно, у людей із ЦД 1-го типу частота інфекцій очей була на 36% вищою, ніж у вікових аналогів [17]. Ще одне ретроспективне масштабне когортне дослідження за участю 238 701 пацієнта з ЦД і такої ж кількості пацієнтів відповідного віку й статі без ЦД показало, що частота виникнення виразок рогівки, спричинених переважно інфекційним кератитом, у пацієнтів із ЦД була у 1,27 раза вищою, ніж у контрольній групі. Ці масштабні популяційні дослідження підтверджують підвищену вразливість і тяжкість перебігу бактеріального кератиту у пацієнтів із ЦД [18, 159, 160, 161].

З початком повномасштабного вторгнення РФ в Україну проблема лікування бактеріальних кератитів, а також пацієнтів із ЦД 2 типу в країні набуває особливої актуальності, оскільки пацієнти не мають можливості вчасно отримати доступ до офтальмологічної допомоги та патогенетичного лікування внаслідок бойових дій. Такий стан сприяє розвитку ускладнень, та впливає на тяжкість цих ускладнень. Нагальною стала оптимізація діагностики та лікування пацієнтів з інфекційними кератитами. Загоєння рогівки з формуванням помутніння безпосередньо залежить від вчасності отримання офтальмологічної допомоги [158, 166].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології ФПДО ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» і є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер державної реєстрації 01200105324, термін виконання 2020-2025 роки), в якій авторка була співвиконавцем.

Мета дослідження: оптимізація діагностики та прогнозування клінічного перебігу бактеріальних кератитів та їх ускладнень при цукровому діабеті 2 типу на підставі комплексного уточнення морфологічних змін рогівки та дослідження патогенетичної ролі й рівня інтерлейкіну-6 та білка щільних міжклітинних контактів у слізній рідині.

Завдання дослідження:

1. Уточнити етіологічні чинники, особливості клінічного перебігу, частоту ускладнень, динаміку зорових функцій та структуру рогівки за даними ОКТ при бактеріальному кератиті у пацієнтів із ЦД 2 типу та без ЦД в умовах воєнного стану.
2. З'ясувати фактори ризику бактеріального кератиту та його ускладнень у пацієнтів із ЦД 2 типу та без ЦД в умовах воєнного стану.
3. Провести порівняльний аналіз етіологічних чинників, клінічних особливостей перебігу, частоти ускладнень, динаміки зорових функцій та структур рогівки за даними ОКТ при бактеріальному кератиті між пацієнтами із ЦД 2 типу та без ЦД в умовах воєнного стану.
4. Дослідити вміст у слізній рідині IL-6 і ZO-1 у пацієнтів із бактеріальним кератитом з ЦД2 та без нього.
5. Дослідити патогенетичну роль та зв'язок IL-6 і ZO-1 із клінічним перебігом бактеріального кератиту у пацієнтів з ЦД2 та без нього.
6. Дослідити патогенетичну роль та зв'язок IL-6 і ZO-1 із ускладненнями бактеріального кератиту у пацієнтів з ЦД2 та без нього.

Об'єкт дослідження: бактеріальний кератит (МКХ: H16.8).

Предмет дослідження: бактеріальний кератит при цукровому діабеті та без цукрового діабету, етіологія, клінічний перебіг, ускладнення, діагностика, прогнозування, офтальмологічний статус, особливості БК за даними ОКТ рогівки, IL-6 і ZO-1 у слізній рідині та їх патогенетична, діагностична та прогностична значущість.

Методи дослідження: загальноклінічні; офтальмологічні (візометрія, рефрактометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія переднього відрізка ока); мікробіологічні, лабораторні (визначення глюкози крові,

HbA1c), метод імуноферментного аналізу та статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів.

Уточнено наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу БК у пацієнтів із ЦД 2 типу в українській популяції в умовах воєнного стану. Найпоширенішими факторами ризику та етіологічними чинниками БК були порушення режиму носіння контактних лінз – 28,07%, травма рогівки – 22,81%, хімічні ушкодження – 10,53 %, інфекційний блефарит – 8,77 %, імуносупресивні стани – 7,02 %, синдром сухого ока – 17,54 %, порушення слізної плівки – 5,26 % ($\chi^2 = 18,04$; $df = 6$; $p < 0.05$). Внаслідок БК помутніння рогівки розвинулося у 17,54% випадків, васкуляризація рогівки – 12,28%, передній увеїт – 8,77%, рубцеві зміни рогівки – 7,02%, вторинна глаукома – 7,02%, виразка рогівки та васкуляризоване більмо були – 5,26%, перфорація рогівки та рецидив кератиту – 1,75% ($\chi^2 = 15,55$ при $df = 8$, $p < 0,05$). Упродовж 3 місяців лікування НКГЗ статистично значуще збільшилася в 5 разів, МКГЗ в 4 рази ($p<0.001$), поступово зменшувалася: товщина рогівки на 22%, товщина строми на 25%, товщина та ширина інфільтрату на 86% , площа інфільтрату на 91% ($p<0.001$).

Доповнено наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу БК у пацієнтів без ЦД з української популяції в умовах воєнного стану. Найпоширенішими факторами ризику та етіологічними чинниками БК у пацієнтів без ЦД були інфекційний блефарит – 37,74 %, травма рогівки – 22,64 %, порушення режиму носіння контактних лінз – 20,75%, хімічні ушкодження – 13,21% та застосування стероїдних препаратів – 5,66 % ($\chi^2 = 15,21$; $df = 4$; $p < 0,05$). Внаслідок БК помутніння рогівки розвинулося у 37,74 % випадків, васкуляризація рогівки – 13,21% випадків, передній увеїт і вторинна глаукома – 3,77%, виразка рогівки – 1,89% ($\chi^2 = 39,74$; $p<0,001$). Упродовж 3 місяців лікування НКГЗ та МКГЗ вірогідно збільшувалася в 4 рази ($p<0.001$). Товщина рогівки поступово зменшувалася на 26%, строми – на 27%, інфільтрату – на 93%, ширина інфільтрату – на 89% ($p<0.001$), площа – на 96%.

Встановлено, що медіана концентрації IL-6 у групі бактеріального кератиту із ЦД2 була у 1,8 раза вище порівняно з групою без діабету та у 23,9 раза перевищувала показники контрольної групи ($p=0,02$; $p<0,001$ відповідно).

Концентрація ZO-1 була у 1,4 раза вище порівняно з групою бактеріального кератиту без супутнього цукрового діабету та у 4,6 раза вище відносно контрольної групи (p=0,01; p<0,001 відповідно).

У пацієнтів із БК та ЦД 2 між рівнем IL-6 та ZO-1 та встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок із товщиною інфільтрату (ρ=0.74, p<0.001; ρ=0.76; p<0.001 відповідно), шириною інфільтрату (ρ=0.69, p<0.001; ρ=0.71, p<0.001 відповідно), площею інфільтрату (ρ=0.66, p<0.001; ρ=0.69, p<0.001 відповідно).

У пацієнтів із БК без ЦД 2 встановлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем IL-6 та ZO-1 у слізній рідині та товщиною інфільтрату рогівки (ρ = 0.52, p = 0.003; ρ = 0.55, p = 0.002 відповідно), шириною інфільтрату (ρ = 0.48, p = 0.006; ρ = 0.51, p = 0.004 відповідно), площею інфільтрату (ρ = 0.45, p = 0.009; ρ = 0.47, p = 0.007 відповідно).

Доповнено наукові дані щодо патогенетичних чинників БК при ЦД2. Встановлено, що підвищений вміст IL-6 та ZO-1 у слізній рідині був статистично значуще асоційований із розвитком клінічних ускладнень. Підвищення концентрації IL-6 у 1,8 раза (p<0,001) та ZO-1 у 1,6 раза (p<0,001) було пов'язане з розвитком уповільненої епітелізації рогівки понад 10 діб. Зростання рівня IL-6 у 1,8 раза (p<0,001) та ZO-1 у 1,7 раза (p<0,001) асоціювалося з формуванням стромального помутніння. Найбільше підвищення концентрацій IL-6 – у 1,8 раза (p<0,001) та ZO-1 – у 1,9 раза (p<0,001) визначалося у пацієнтів, у яких розвинулося виразкування інфільтрату. Це дозволяє розглядати IL-6 та ZO-1 як потенційні прогностичні маркери розвитку ускладненого перебігу БК у пацієнтів з ЦД2.

У пацієнтів із БК без ЦД2 підвищені концентрації IL-6 та ZO-1 у слізній рідині були статистично значуще асоційовані з розвитком клінічних ускладнень. Підвищення рівня IL-6 у 1,6 раза (p=0,010) та ZO-1 у 1,5 раза (p=0,008) було пов'язане з розвитком уповільненої епітелізації рогівки понад 10 діб. Зростання концентрації IL-6 у 1,6 раза (p=0,006) та ZO-1 у 1,6 раза (p=0,003) асоціювалося з формуванням стромального помутніння. Найбільш виражене підвищення IL-6 – у 1,7 раза (p=0,018) та ZO-1 – у 1,9 раза (p=0,006) відзначалося у пацієнтів, у яких надалі розвинулося виразкування інфільтрату. Це дозволяє розглядати IL-6 та ZO-

1 як потенційні прогностичні маркери розвитку ускладненого перебігу БК у пацієнтів без ЦД2.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблено і впроваджено в клінічну практику діагностичні маркери несприятливого клінічного перебігу та розвитку ускладнень БК при ЦД2 на підставі дослідження рівнів IL-6 та ZO-1 у слізній рідині. При значеннях IL-6 430 [310; 610] pg/ml та ZO-1 9,6 [7,2; 13,4] ng/ml, що відповідають медіанним рівням та міжквартильним інтервалам у пацієнтів із БК та ЦД2, ризик несприятливого клінічного перебігу захворювання та розвитку ускладнень є підвищеним.

Розроблено і впроваджено в клінічну практику діагностичні маркери несприятливого клінічного перебігу та розвитку ускладнень БК без ЦД2 на підставі дослідження рівнів IL-6 та ZO-1 у слізній рідині. При значеннях IL-6 245 [170; 390] pg/ml та ZO-1 6,8 [4,9; 9,5] ng/ml, що відповідають медіанним рівням та міжквартильним інтервалам у пацієнтів із БК без ЦД2, ризик несприятливого клінічного перебігу захворювання та розвитку ускладнень є підвищеним.

Впровадження в практику. Основні теоретичні здобутки отримані в результаті дослідження, впроваджено в навчальний процес та наукову роботу кафедри офтальмології ФПДО ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», кафедри офтальмології дорослих та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Практичні рекомендації розроблені на підставі проведеного дослідження впроваджені в лікувальну роботу ДУ «Інститут ока МОЗ України», ТОВ «Ексімер Київ», медичному центрі «Офтальміка» м. Харків, офтальмологічному центрі «Ukrainian Vision Center» м. Київ, ТОВ «Офтальмологічна клініка «Візекс» м. Львів.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею здобувача.

Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належить здобувачеві.

Мета, завдання та методологія дослідження обговорені і остаточно сформульовані разом із науковими керівниками д.мед.н., професором Гудзь А.С. та д.мед.н., професором Сергієнко В.О.

Дисертант самостійно провела інформаційний та патентний пошук, аналіз наукової літератури.

Клінічні спостереження за пацієнтами автор проводила самостійно.

Лабораторні дослідження були виконані в науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини (директор – к.мед.н., старший дослідник - Клись Ю.Г., науковий консультант - д.мед.н., професор Натрус Л.В.) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, відповідно до договору про наукове співробітництво.

Дисертантом особисто створена комп'ютерна база даних пацієнтів та проведений аналіз її показників. Статистична обробка результатів клінічних та лабораторних досліджень виконана здобувачем самостійно.

Остаточне обговорення та узагальнення результатів дослідження, формулювання положень наукової новизни, практичної значущості та висновків проведено разом з науковими керівниками д.мед.н., професором Гудзь А.С. та д.мед.н., професором Сергієнко В.О.

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

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були представлені та заслухані на науково-практичній конференції Proceedings of the XXXIV International Scientific and Practical Conference "Latest Scientific Trends in the Development of Education"; 2025 Aug 25–27; Krakow, Poland, науково-практичній конференції 2nd International Scientific and Practical Internet Conference; 2026 Jul 2–3; Dnipro, Ukraine.

Публікації. Основні результати дисертації опубліковані у 5 наукових працях, які відповідають вимогам Постанови Кабінету міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», зокрема 3 статті в журналах з «Переліку наукових фахових видань України, дозволених для публікації результатів дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та

ступеня доктора філософії», з них 2 статті – у виданні, яке входить до наукометричної бази SCOPUS; 2 роботи – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, де засвідчена апробація матеріалів дисертації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою, на 137 сторінках друкарського тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, в т.ч. розділу обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 30 таблицями, 6 рисунками. Список літератури займає 21 сторінку та включає 174 джерела.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ І ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНИХ КЕРАТИТІВ ТА ЇХ УСКЛАДНЕНЬ (огляд літератури)

1.1 Сліпота та слабобачення у світі

Порушення зору вражають 2,2 мільярда людей у всьому світі з прогнозованим збільшенням на 55 відсотків протягом наступних 30 років. ВООЗ визначає легке порушення зору як будь-який показник нижче 6/12 (0,3 LogMAR), помірний як будь-який показник гірше 6/18 (0,477 LogMAR), важке порушення зору як менше 6/60 (1,0 LogMAR) і сліпоту як менше 3/60 (1,3 LogMAR) на краще око. Звіти свідчать про те, що у 2015 році в усьому світі, за оцінками, 36 мільйонів людей були сліпими, 217 мали помірні та важкі порушення зору, а 188 мільйонів мали легкі порушення зору [19, 20, 21].

У всьому світі найпоширенішими причинами погіршення зору є некоригована аномалія рефракції, катаракта, діабетична ретинопатія, глаукома та вікова макулярна дегенерація, але існують великі відмінності в найбільш поширених причинах між країнами та континентами [22].

За даними літератури найпоширенішою причиною порушення зору та сліпоти в Англії та Уельсі, Ізраїлі, Північній Ірландії, Республіці Ірландії, Норвегії, Шотландії та Австралії є вікова макулярна дегенерація (ВМД). В Японії, Китаї та Тайвані такими причинами є захворювання сітківки, глаукома та міопічна макулярна дегенерація. У Тринідаді на першому місці розташувалася глаукома за якою йдуть відшарування сітківки, травма, катаракта, ВМД та дистрофії сітківки. В Індії основними причинами сліпоти були вроджені аномалії, які складали – 22%, аномалії рефракції – 19% та пігментний ретиніт – 18%, ВМД і глаукома становили лише 5% від усіх причин [23, 24, 25, 26].

За даними різних дослідників захворюваність на мікробний кератит (МК) складає 3,3–52,1 на 100 000, а його частота становить 3,3% [2, 4, 27, 28].

На 18,3% збільшився рівень захворюваності на хвороби очей та їх придаткового апарату в Україні за останні десятиліття. Зросла частка цього виду патології і у структурі загальної захворюваності – з 7,1 до 7,2%. [29].

За даними українських вчених, катаракта є найбільш частою причиною запобіжної сліпоти. В Україні поширеність катаракти становить понад 1,3 тис. осіб на 100 тис. населення. Вікова катаракта в структурі захворювань очей займає одне з провідних місць в світі і дорівнює 42%. Також актуальною медико-соціальною проблемою в Україні є глаукома. В Україні – 1,02 млн пацієнтів з глаукомою, з них понад 70 тис. сліпих внаслідок цієї патології. В останні роки в індустріально розвинених регіонах у зв'язку з погіршенням екологічної обстановки актуальною проблемою офтальмології стають алергічні захворювання очей, від яких страждає від 4 до 32% населення. У структурі очної патології значну частку займає синдром «сухого ока». Це захворювання зустрічається у 9–18% населення. Більше 10% в структурі офтальмологічної патології становлять травми ока [29, 30]. Запальні захворювання очей, які протікають у формі запалення повік, слізних шляхів, кон'юнктиви, рогівки, судинної оболонки або сітківки, в Україні одні із найпоширеніших. В 80% випадків вони призводять до тимчасової втрати працездатності. Від таких захворювань щорічно порушується зір у 2,8 млн. українців. [29, 30].

Лікування інфекційних захворювань очей є актуальною проблемою усіх країн світу, і продовжує займати одне з основних місць в загальній структурі захворюваності. Особливе місце в структурі сліпоти займає патологія рогівки. Часте залучення передньої поверхні ока до різних патологічних процесів обумовлено тим, що вона знаходиться в постійному контакті із зовнішнім середовищем. Третина цих патологічних процесів належить до інфекційних. Запальні захворювання органу зору займають провідне місце 34,5 – 40,2 % серед причин звернення за кваліфікованою допомогою офтальмолога. Серед них особливе місце займають кератити. У загальній структурі захворювань рогівки, бактеріальні кератити складають від 13 до 47 %, вірусні кератити від 20-50 % [31, 32, 33, 34].

1.2 Класифікація кератитів.

Кератит – це клінічне захворювання, при якому запальні клітини проникають у різні шари рогівки у відповідь на шкідливі подразники, екзогенні інфекційні агенти або аутоантигени. Запальна реакція може призвести до гнійного розплавлення епітелію та строми рогівки з утворенням виразок. Це призводить не тільки до втрати прозорості рогівки, але й загрожує цілісності ока. Такі випадки можуть призвести до рогівкової сліпоти [35].

Залежно від етіологічного збудника кератити можна класифікувати на інфекційні та неінфекційні.

Інфекційні кератити мають наступні форми:

- бактеріальний кератит (включаючи інфекції викликані Pseudomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Moraxella, Nocardia та атипові мікобактерії);
- протозойний кератит (включаючи акантомебний кератит);
- кератит який викликають ооміцети (Pythium keratitis). Ооміцети морфологічно дуже схожі на гриби, однак, на відміну від грибів, клітинна стінка тут містить (1-3), (1-6) бета-D глюкан;
- грибковий кератит (кератити викликані Aspergillus, Fusarium, Candida (дріжджі), Cladosporium, Alternaria, Curvularia та Microsporidia);
- вірусний кератит (кератити викликані вірусом простого герпесу (HSV), вірусом герпесу зостер (HZV), аденовірусом та ін.);
- кератити збудниками яких є гельмінти (онхоцеркальний кератит або склерозуючий кератит [35, 36].

Неінфекційні кератити розподіляються на:

- кератити викликані місцевими причинами, до яких відносяться трихіаз, гігантські сосочки, стороннє тіло в sulcus subtarsalis верхньої повіки;
- периферичний виразковий кератит, який розвивається на фоні системних запальних хвороб сполучної тканини, таких як ревматоїдний артрит, гранулематоз з поліангіїтом, вузликовий поліартеріїт, рецидивуючий поліхондрит, системний червоний вовчак та інші;
- нейротрофічна виразка рогівки (стани після перенесеного герпес зостер, пошкодження трійчастого нерва внаслідок операції або пухлини);
- ксерофтальмія [35, 37].

1.3 Гістопатологія та патогенез кератитів.

Інфекції рогівки часто починаються з виразкування епітелію. Після цього відбувається стромальна інфільтрація поліморфно-ядерними та лімфомононуклеарними клітинами, що, у свою чергу, спричиняє руйнування Боуменової оболонки і в кінцевому результаті некроз строми. У важких випадках можлива перфорація десцеметової оболонки. Гнійні інфекції призводять до інфільтратів у передніх двох третинах строми та утворенню абсцесу. При хронічних інфекціях рогівки відбувається регенерація епітелію, васкуляризація, набряк, гігантоклітинна реакція, міофібробластична трансформація та ремоделювання строми (рубцювання), а також круглоклітинна інфільтрація. При інфекційному кератиті інфекція провокує залучення поліморфноядерних лейкоцитів і макрофагів. Гідролази та протеази, що вивільняються цими запальними клітинами, головним чином відповідають за розплавлення строми рогівки та некроз. У грамнегативних інфекціях ендотоксин відіграє основну роль і сприяє запальній відповіді [38].

Перебіг аденовірусного кератиту або кератокон’юнктивіту має 3 стадії. На 1 стадії, яка триває 7-10 днів розвивається дифузний точковий епітеліальний кератит. 2 стадія характеризується тим, що через 7 днів з’являються субепітеліальні і передні стромальні інфільтрати. NK-клітини першими починають діяти і далі залучають клітинно-опосередкований імунітет. На 3 стадії формуються стійкі субепітеліальні та передні стромальні інфільтрати [39].

Інфекція рогівки рухливими хробаками (Onchocerca Volvulus) сама по собі не викликає сліпоти, однак, коли вони гинуть після хіміотерапії або природним шляхом, вони викликають запалення та викликають точкові помутніння рогівки. Повторні епізоди призводять до повного помутніння рогівки та призводять до сліпоти.

При периферичному виразковому кератиті точна етіологія процесу не ясна, але доведено, що важливу роль відіграє як клітинний, так і гуморальний імунітет. У відповідь на антиген рогівки імунний комплекс відкладається на периферії рогівки [40].

Ксерофтальмія це багатофакторне захворювання поверхні ока, що характеризується втратою гомеостазу слізної плівки. Нестійкість слізної плівки й гіперосмолярність, запалення й пошкодження очної поверхні та нейросенсорні аномалії відіграють важливу етіологічну роль. Вітамін А необхідний для підтримки та цілісності епітеліальної оболонки поверхні ока. Втрата епітеліального покриву з подальшим розрідженим некрозом рогівки призводить до кератомаляції [41].

Аденовірусний кератит часто супроводжується кон'юнктивітом, тому точна термінологія – епідемічний аденовірусний кератокон'юнктивіт (аденовірус людини типів 8, 19, 37 і 54). Захворювання зазвичай має односторонній характер, однак пізніше воно стає двостороннім. Відзначається переважно фолікулярна реакція, яка може бути пов'язана з кон'юнктивальними крововиливами. Іноді запалення може бути досить сильним, що призводить до утворення псевдомембран. Клінічно розвивається епітеліопатія рогівки, яка проявляється у вигляді точкових ерозій рогівки, які протягом тижня перетворюються із множинних точкових до нумулярних передніх стромальних інфільтратів [42, 43]. Преаурикулярна лімфаденопатія є важливою знахідкою при аденовірусному кератокон'юнктивіті. При фарингокон'юнктивальному варіанті (аденовірус людини типів 3, 4 і 7) у пацієнта можуть спостерігатися системні прояви, такі як фарингіт та лихоманка. Субепітеліальні та передні стромальні інфільтрати рогівки на ранній стадії захворювання вважаються результатом активної реплікації вірусу, однак у хронічній стадії інфільтрати є результатом імунологічної реакції. У хронічній стадії також можна побачити симблефарон. Пацієнти на цій стадії часто скаржаться на світлобоязнь, відблиски, ореоли. [42, 44].

Кератит, викликаний простим герпесом (HSV) може проявлятися у вигляді епітеліального захворювання, стромального кератиту та ендотеліїту. Прояви герпетичного ураження рогівки бувають у вигляді множинних точкових ерозій, дендритних та географічних виразок. Рання везикулярна стадія часто пропускається через пізнє звернення в офтальмологічну клініку. Розірвані везикули зливаються разом, утворюючи дендрити з кінцевою цибулиною. Невідповідне та невибіркове застосування місцевих стероїдів може призвести до утворення географічної виразки. При епітеліальних захворюваннях вірус бере активну участь

у виникненні виразки. Ураження епітелію вірусом герпесу зазвичай є одностороннім, але двостороннє захворювання частіше спостерігається в імунодефіциті та у пацієнтів з атопією в анамнезі. Стромальний герпетичний кератит може бути або вторинним по відношенню до епітеліального захворювання через безперервне поширення, або імуноопосередкованим. Якщо стромальний кератит розвивається внаслідок захворювання епітелію, наявний верхній епітеліальний дефект. Однак первинне ураження строми проявляється як локалізований набряк строми з ознаками попередніх подібних епізодів або без них. Після розсмоктування це призводить до утворення рубця. Васкуляризовані лейкоми є розпізнавальними ознаками, їх також називають «рубцями-відбитками» з поверхневою або глибокою васкуляризацією або без неї. Ендотеліїт внаслідок герпетичного ураження проявляється у вигляді локалізованого або дифузного набряку строми з рогівковими преципітатами, що лежать під ним. Некротичний стромальний герпетичний кератит є варіантом, де вірусне навантаження та запальний компонент відіграють роль одночасно. Проявляється стромальним інфільтратом рогівки з великим колагенолізом і витонченням рогівки. Якщо вчасно не почати лікування, ймовірна перфорація рогівки [45,46, 47, 48].

Герпес зостер кератит проявляється однобічними висипаннями на чолі та повіках асоційованих з висипаннями, що досягають кінчика носа (симптом Хатчінсона), що свідчить про ймовірне залучення відповідного ока. Дуже характерними є дендритоподібні ураження рогівки з відсутністю кінцевих цибулин. Ці ураження викликані прямою інвазією до епітеліальних клітин. Також це може проявлятися як ураження строми, що відповідає ділянкам епітеліальних псевдодендритів, або глибоке ураження строми. Ізольоване ураження строми в основному є імунологічною реакцією. Це може бути або не бути пов’язаним з реакцією передньої камери. Супутній трабекуліт проявляється підвищенням внутрішньоочного тиску. Чутливість рогівки значно зменшується після герпесу зостер, що призводить до рецидивуючої ерозії рогівки в хронічній фазі. Епітеліопатія може призвести до стійких дефектів епітелію та подальшого виразкування строми. Цю виразку називають «нейротрофічною виразкою». Таким чином, відсутність кінцевих цибулин і слабке поглинання флюоресцеїну дном

виразки відрізняють герпес зостер кератит від кератиту викликаному вірусом простого герпесу [49, 50, 51].

Протозойний кератит (Acanthamoeba) дуже часто спостерігається на фоні впливу ґрунту або забрудненої води. Однак у розвинених країнах було встановлено, що порушення режиму носіння контактних лінз має сильний зв'язок з акантамебним кератитом. Спектр клінічних проявів може варіюватися від поверхневого точкового кератиту та псевдодендритів до периневриту на ранніх стадіях. Кільцеві інфільтрати дуже характерні для цього кератиту, однак, ця картина присутня не у всіх випадках. При прогресуванні захворювання інфільтрати поширюються від передніх до середніх та глибоких шарів рогівки, і їх стає неможливо відрізнити від бактеріального або грибкового кератиту [52, 53].

Пітіозний кератит (Pythium insidiosum) викликається ооміцетом, окремою філогенетично пов'язаною лінією грибоподібних еукаріотичних мікроорганізмів. Ураження рогівки часто нагадують грибковий інфільтрат, і при ретельному огляді виявляються сухі на вигляд інфільтрати рогівки, більш щільні по периферії всього інфільтрату. Ураження рогівки схожі на шпилькову головку, і щупальцеві розширення основного вогнища [54].

1.4 Бактеріальні кератити.

БК є найпоширенішою причиною інфекційного кератиту у багатьох розвинених країнах.

Кератит, викликаний грампозитивними мікроорганізмами (стафілококовий кератит) може бути спричинений безпосередньою інвазією в організм або через стафілококовий антиген. Індукований стафілококовим антигеном кератит зазвичай вражає периферичну рогівку, звідси й назва «крайовий кератит». Крайовий кератит незмінно асоціюється зі стафілококовим блефаритом. Ураження рогівки зазвичай починаються в положеннях на 10, 2, 4 та 8 годині, де край повіки стикається з лімбом. Між лімбом і виразковим вогнищем завжди є чиста ділянка, на відміну від крайового кератиту на фоні вірусу простого герпесу. Найпоширенішою причиною стрептококового кератиту є закупорка носослізної протоки. Таким чином, у випадках виразки рогівки слід оцінювати прохідність слізної протоки або регургітацію при натисканні на слізний мішок. На ранніх стадіях грампозитивної

інфекції манжетка клітинної інфільтрації спостерігається навколо рогівкового вогнища інфекції і не є дифузною, на відміну від синьогнійного кератиту [35].

На ранніх стадіях кератиту, спричиненого Pseudomonas, спостерігається виражена дифузна клітинна інфільтрація рогівки, що поширюється далеко за межі вогнища інфекції. Pseudomonas – грамнегативна бактерія з переважно зеленувато-жовтим інфільтратом рогівки та вираженим колагенолізом. Симптоми більш гострі і швидко прогресують. Розплавлення рогівки може прогресувати до перфорації рогівки або ендофтальміту, якщо не вжити заходів на ранніх стадіях [35].

Nocardia кератит характеризується зернистими поверхневими до середини строми інфільтратами рогівки з візерунком, подібним до вінка, часто в середині периферичної рогівки. Nocardia є слабо кислотостійкою бактерією. В анамнезі такого кератиту може бути травма або внутрішньоочна хірургія з інфільтратами рогівки, які зазвичай починаються поруч із місцем хірургічного розрізу [55, 56].

Атипові мікобактерії є кислотостійкими бактеріями, що викликають кератит із затяжним перебігом. В анамнезі може бути травма сторонніми тілами рогівки або операція на рогівці (LASIK). Початок кератиту у випадках травми може варіюватися від днів до тижнів, однак випадки після LASIK зазвичай мають середній час появи 3,4 тижні. Захворювання має наростаючий і слабший перебіг. Інфільтрат рогівки має типовий вигляд тріснутого вітрового скла з променистими лініями в середній третині строми рогівки [35, 57].

БК рідко виникає за відсутності будь-якого сприятливого фактора. Виявлення факторів ризику ВК є важливим, оскільки це дозволяє клініцистам керувати виявленими факторами ризику, щоб зменшити ризик рецидиву інфекції, і допомагає отримати певне уявлення про збудники, що лежать в основі, тим самим керуючи вибором антимікробного лікування, особливо за відсутності позитивних результатів мікробіологічного посіву [58].

За даними світової літератури фактори ризику інфекційного кератиту значно відрізняються в різних дослідженнях [1]. Порушення режиму носіння контактних лінз є одним із найпоширеніших факторів ризику інфекційного кератиту в розвинених країнах, тоді як у країнах, що розвиваються, цим фактором є травма [1, 59, 60, 61].

Ряд дослідників при проведенні багатоцентрових досліджень, вивчаючи фактори ризику та результати БК у 2003–2006 рр в Англії виявили, що найпоширенішим фактором ризику є захворювання поверхні рогівки, його частота складала 50%. Порушення режиму носіння контактних лінз було другим значущим фактром із частотою – 32%. У 2007–2010 роках дослідники виявили, що найпоширенішими факторами ризику розвитку БК були захворювання поверхні ока, які складали 33%, порушення режиму носіння контактних лінз – 26,5% і попередні операції на очах – 20,2%. Подібний розподіл факторів ризику залишається однаковими протягом останніх двох десятиліть [58, 62].

Інші дослідники інфекційного кератиту у Австралії повідомляли, що найпоширенішими факторами ризику були порушення режиму носіння контактних лінз – 63% та місцеве використання стероїдів – 24%. Отримання кращих знань про специфічні для регіону популяційні фактори ризику дозволяє розробити більш цілеспрямовану профілактичну стратегію та зосередити увагу на дослідженнях для зменшення захворюваності та тягаря інфекційного кератиту. Стан імуносупресії (включно з діабетом) був третім найпоширенішим фактором ризику БК. Це можна пояснити загальним зниженням імунітету, особливо на поверхні ока, сприянні росту мікробів (при гіперглікемії) та наявності недіагностованих захворювань поверхні ока, таких як хвороба сухого ока та нейротрофічна кератопатія, які зазвичай пов’язані з діабетом [1, 60, 63, 64].

Розвиток БК, який пов’язаний з використанням контактних лінз, найчастіше викликається P. aeruginosa, що узгоджується з результатами багатьох світових досліджень. Це спостереження також підтверджує гіпотезу щодо підвищення поширеності БК, пов’язаного із P. aeruginosa, протягом літнього сезону через збільшення порушення режиму носіння контактних лінз. З іншого боку, грампозитивні бактерії, включаючи Staphylococci spp., які є звичайними коменсалами поверхні ока, частіше виявляються у випадках БК спричинених захворюваннями поверхні ока, попередньою операцією на очах та використанням місцевих стероїдів [4, 6, 65].

А даними деяких авторів багато випадків БК легкого ступеня тяжкості (тобто малий розмір виразки без наявності гіпопіону). Ймовірно, це пояснюється тим

фактом, що більшість пацієнтів звертається за медичною допомогою протягом першого тижня після появи очних симптомів. Це також може пояснити меншу (16%) потребу в додаткових хірургічних втручаннях порівняно з іншими дослідженнями. Індійське дослідження інфекційного кератиту показало, що лише 0,02% їхніх пацієнтів звернулися протягом першого тижня очних симптомів, а 12% когорти звернулися через 1 місяць після появи симптомів. Примітно, що 43% пацієнтів з БК потребували хірургічного втручання, що значно більше, ніж в інших дослідженнях. Середня тривалість очних симптомів становила 7 днів, причому 72% випадків викликані травмою рогівки. Неоднорідність оперативності звернення пацієнтів за медичною допомогою, ймовірно, пов'язана з різницею в культурі, рівні освіти та медичної обізнаності, причинами/факторами ризику, і доступністю медичних закладів [58, 59].

1.5 Лікування кератитів.

При бактеріальному кератиті пацієнтам емпірично починають застосовувати місцеві антибіотики широкого спетру дії, доки не будуть отримані звіти про культуру. Місцеві препарати із цефазоліном, ванкоміцином, фторхінолонами, тобраміцином або гентаміцином забезпечують повне покриття як проти грампозитивних, так і грамнегативних мікроорганізмів. При кератиті, спричиненому метицилінрезистентним Staphylococcus aureus (MRSA), місцевий ванкоміцин є препаратом вибору. Лінезолід 0,2% для місцевого застосування також можна використовувати для MRSA [66].

Якщо мазки при фарбуванні за Грамом показують грамнегативні палички, а в культурі росту Pseudomonas aeruginosa, пацієнту щогодини починають застосовувати місцеві фторхінолони. Лікування змінюється після отримання звіту про культуру та чутливість. Пероральний доксициклін додається, щоб зупинити прогресування колагенолізу. Для резистентних штамів використовується місцевий іміпенем-циластатин (1%) або колістин (0,19%) [67, 68].

При Nocardia кератиті мазки з рогівки піддають звичайному фарбуванню за Грамом і кислотостійкому 1% фарбуванню. Nocardia – це грампозитивна аеробна паличка з тонкими бісерними нитками, що демонструють широке розгалуження під кутом 90°. Nocardia добре росте на звичайних культуральних середовищах, хоча

повільніше, ніж інші організми. Місцевий збагачений амікацин (2,5%) є лікуванням вибору. Попереднє лікування місцевими стероїдами погіршує прогноз [69, 70, 71].

При кератиті викликаному атиповими мікобактеріями для ідентифікації мікроорганізму в мазках використовується фарбування за Цилем Нільсеном. Місцевий амікацин (4%) є лікуванням вибору. Кларитроміцин (2%) є другою лінією лікування. Однак можна використовувати також фторхінолони (ципрофлоксацин 0,3%) [72].

Клініцист повинен мати серйозну підозру для встановлення діагнозу протозойний кератит (Acanthamoeba) на основі анамнезу та клінічних ознак. Попереднє місцеве застосування стероїдів може збільшити вихід мікроорганізмів у мазках і культурі, однак це погіршує прогноз. Оскільки клінічна картина часто нагадує вірусний кератит, попереднє лікування противірусними препаратами може змінити клінічну картину. При фарбуванні за Грамом кісти видно як множинні двостінні кісти з внутрішньою багатогранною оболонкою. Бігуаніди та пентамідин є основою лікування. Монотерапія одним препаратом досить ефективна. Дослідження свідчать про синергічний ефект бігуаніду і пентамідину. Роль вориконазолу ще досліджується. Також була описана роль ендосимбіонтних бактерій (Pseudomonas aeruginosa) у розвитку акантамебного кератиту. Роль додавання левофлоксацину до схеми лікування протозойними препаратами може полегшити лікування резистентних випадків. У випадках, коли немає відповіді на лікування, допустимим варіантом є глибока передня пошарова кератопластика. У випадках з перфорацією наскрізна кератопластика є єдиним варіантом, але з поганим прогнозом [73, 74].

При кератиті спричиненому ооміцетом *Pythium insidiosum* спостерігаються широкі асептовані або рідко септовані стрічкоподібні філаменти при фарбуванні за Грамом та 10% гідроксидом калію з 0,1% кальцофлуором білим. Індукція зооспор допомагає в ідентифікації, а секвенування внутрішнього транскрибованого спейсера рибосомної ДНК дає змогу підтвердити ідентифікацію збудника. Фарбування йодом-калієм-йодидом-сірчаною кислотою було описано як ще один спосіб фарбування, який вважається винятковим для Pythium insidiosum і може допомогти в ранній діагностиці. Для встановлення діагнозу проводяться різні

дослідження за допомогою конфокальної мікроскопії, однак результати неперекопливі. Погодинне місцеве застосування лінезоліду (0,2%) разом із місцевим (1% кожні 2 години) і пероральним азитроміцином (500 мг щодня протягом 3 днів на тиждень) було визнано ефективним у лікуванні кератиту [75, 76, 77].

Для діагностики мікроспоридіального кератиту спори мікроспоридій забарвлюють розчином за Грамом, сріблом і 10% гідроксидом калію з 0,1% білим кальцофлуором. Варіант кератокон'юнктивіту має самообмежувальний перебіг. Для зменшення відчуття стороннього тіла можна додати місцеві зволожувальні препарати. Видалення ураженого епітелію також може застосовуватися для раннього усунення уражень рогівки. Глибокий стромальний мікроспоридіальний кератит характеризується недостатньою відповіддю на консервативне лікування пероральним альбендазолом (400 мг двічі на день протягом 3-4 тижнів) і місцево фумагіліном (місцево, 70 мкг/мл, 2 краплі кожні 2 години протягом 4 днів, а потім по 2 краплі 4 рази на день). Терапевтична наскрізна кератопластика є методом вибору [78, 79].

При діагностиці ниткоподібного грибкового кератиту проводиться звичайна мікроскопія з використанням 10% гідроксиду калію з 0,1% білим кальцофлуором виявляє гіалінові/пігментовані, септовані (Aspergillus, Fusarium)/асептатні (Mucor, Rhizopus) грибкові нитки. Переважними культуральними середовищами для росту грибів є агар Саборо та картопляний декстрозний агар. Місцеве застосування натаміцину (5%) є препаратом вибору при ниткоподібному грибковому кератиті. Місцевий вориконазол (1%) додається як доповнення до натаміцину при аспергільному кератиті, який не відповідає на лікування одним натаміцином. Вориконазол не призначають як основний препарат при грибковому кератиті. Системний протигрибковий засіб додається при великих і глибоких виразках рогівки. Згідно з дослідженням MUTT II, застосування перорального вориконазолу не має значного значення порівняно з плацебо при тяжкому грибковому кератиті. Проте він мав певну роль у фузаріозному кератиті. Повторна обробка поверхневої виразки рогівки є важливою складовою лікування. Вона не тільки зменшує грибкове навантаження, але й сприяє проникненню гідрофільного натаміцину в

строму рогівки. Не можна ігнорувати роль інтрастромального вориконазолу для невідповідних уражень. Місцевий амфотерицин-В (0,15%) є препаратом вибору при кандидозному кератиті. Терапевтична наскрізна кератопластика показана при загрозі перфорації або перфорованій виразці рогівки, що не піддається накладенню тканинного клею [80, 81, 82].

Подвійне фарбування рожево-бенгальським та флюоресцеїном є дуже важливим клінічним інструментом для встановлення діагнозу епітеліального ураження рогівки вірусом простого герпесу. Фарбування флуоресцеїном робить дендрити та географічні виразки більш очевидними, забарвлюючи основу виразки, а бенгальський рожевий забарвлює клітини по краях виразки, які інфіковані вірусом. Діагноз герпетичного ураження рогівки виставляється переважно за клінічною картиною. У сумнівних випадках проводиться зішкріб рогівки на полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) на ДНК вірусу простого герпесу. Місцеве противірусне лікування (ацикловір 3% - 5 разів на день) є основою лікування епітеліальних уражень. При стромальному кератиті та ендотеліїті місцеві стероїди є основою лікування. Однак пероральний противірусний препарат (ацикловір 400 мг 5 разів на день) також додається, щоб запобігти подальшому рецидиву. При некротизуючому стромальному кератиті, викликаному вірусом простого герпесу, лікування має бути розпочато якомога раніше, щоб уникнути розплавлення рогівки та подальшої перфорації. Навантажувальну дозу противірусного препарату як місцево (3%), так і перорально (ацикловір 400 мг 5 разів на день) призначають протягом перших трьох днів. Місцеві стероїди додають на третій день. У випадках сильного витончення або перфорації накладають тканинний клей (ціаноакрилатний клей) та одягають контактні лінзи. Бажано розпочинати місцеве застосування стероїдів після нанесення тканинного адгезиву, щоб уникнути подальшого лізису строми, спричиненого стероїдами. Для профілактики рецидиву кератиту протягом року призначають профілактичну дозу пероральних противірусних препаратів (ацикловір 400 мг двічі на день) [83, 84, 85, 86, 87, 88].

Діагноз герпес зостер кератиту також встановлюється на підставі клінічної картини. Ураження шкіри, пов’язані з дендритоподібними ураженнями рогівки, дуже характерні для цієї форми кератиту. На відміну від уражень вітряної віспи,

ураження шкіри знаходяться на одній стадії. Кінці дендритних утворень звужуються, на відміну від дендритних виразок при епітеліальному кератиті при вірусі простого герпесу. Псевдодендрити виникають через набряклі епітеліальні клітини, тому вони не сприймають флуоресцеїнове фарбування. Пероральний ацикловір (800 мг 5 разів на день протягом 1 тижня) дуже ефективний у лікуванні на ранніх стадіях. Рецидивуючі епітеліальні ерозії слід в основному лікувати за допомогою мастил та антибіотиків. Нейротрофічні виразки лікуються за допомогою сироватки, трансплантації амніотичної оболонки та тарзорафії. Роль довгострокової профілактики пероральними противірусними препаратами не ясна і потребує оцінки [89].

Діагноз аденовірусного кератокон'юнктивіту в основному клінічний. Однак, якщо є сумніви, це можна підтвердити за допомогою методів ПЛР. Враховуючи заразний характер захворювання, дотримання особистої гігієни відіграє дуже важливу роль у запобіганні його передачі. Місцеве застосування 1% повідон-йоду в поєднанні з 0,1% дексаметазоном показало хороші результати. Роль стероїдів на ранніх стадіях є суперечливою. Місцеве застосування циклоспорину 2% при додаванні на гострій стадії в поєднанні з місцевими стероїдами призводило до інгібування субепітеліальних інфільтратів [90, 91, 92].

Пацієнти з виразками, пов'язаними з трихіатичними віями, ентропіоном або дистихіазом, потребують ранньої корекції патології. Діагноз переважно клінічний. Електроліз кореневого фолікула вій, процедури вивертання повік або процедури розщеплення повік, відповідно, повинні виконуватися без шкоди для загального анатомічного співвідношення [93].

Щиткова виразка — це виразка внаслідок механічного впливу гігантських сосочків. Діагноз очевидний за виворотом повік. Місцеві стероїди разом із місцевим циклоспорином (0,05%) і мастильними речовинами є достатніми для контролю захворювання. Контроль очної алергії сам по собі допомагає покращити стан щиткових виразок. У рефрактерних випадках допомагає супратарзальна ін'єкція тріамцинолону. Однак хірургічне висічення гігантських сосочків і аутологічного трансплантата кон'юнктиви або трансплантата слизової оболонки також було описано у рефрактерних випадках [93, 94].

Пацієнти з виразками рогівки, пов’язаними з чужорідним тілом sulcus subtarsalis, потребують негайного видалення стороннього тіла під місцевою анестезією за допомогою щілинної лампи або під мікроскопом в операційній.

Кератити на фоні ревматоїдного артриту діагностуються переважно серологічними методами, однак такі клінічні ознаки, як деформація пальців, є натяковими. Важливими серологічними маркерами є фактор RA та антитіла до циклічних цитрулінованих пептидів (анти-CCP). Анти-CCP антитіла допомагають поставити ранній діагноз. Причина кератиту імунологічна. Місцеві та пероральні стероїди є основою початкового лікування. Пацієнту під наглядом ревматолога призначають пероральний або підшкірний метотрексат. Перфоровані виразки рогівки лікуються або ціаноакрилатним клеєм, або багатошаровим трансплантатом амніотичної мембрани, за умови, що перфорацію можна закрити. При великих перфораціях виконується або трансплантація рогівкового клаптю, або наскрізна кератопластика з одночасною імуносупресією [95, 96, 97, 98].

Гранулематоз з поліангіїтом діагностується при проведенні серологічного тесту. Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла є серологічним маркером. Гранулематоз не тільки збільшує захворюваність, але й є небезпечним для життя станом, якщо його не лікувати. Тому важлива рання діагностика та якнайшвидший початок лікування. Пульс-терапія циклофосфаном є основною. Місцеві стероїди разом із пероральними імунодепресантами (стероїдами) можна використовувати для лікування периферичного виразкового кератиту [99].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ при лікуванні ксерофтальмії потрібно якомога раніше додавати вітамін А [35].

Загалом, виразки рогівки заживають довше. Бактеріальні виразки загоюються порівняно раніше, ніж грибкові, а акантомебний кератит може зайняти місяці для повної ремісії. Рубцювання рогівки є найпоширенішим результатом після виразки рогівки. Перфоровані виразки рогівки часто мають гірший прогноз. Застосування попередніх місцевих стероїдів при грибковому кератиті та акантомебному кератиті погіршує прогноз [35].

1.6 Кератит та цукровий діабет 2 типу.

Завдяки стрімкому економічному розвитку, різким змінам способу життя та старінню населення ЦД 2 типу став провідною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, особливо в країнах, що розвиваються. Згідно з останніми даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), у 2021 році глобальна поширеність ЦД 2 у дорослих становила 536,6 мільйона людей (10,5%), а до 2045 року у всьому світі житимуть 783,2 мільйона людей (12,2%) з діабетом [141].

Рогівка є найщільніше іннервованою тканиною в людському організмі [100]. Структура нервів рогівки відіграє ключову роль у підтримці здорової поверхні ока. У людини нерви рогівки проникають у рогівку через стромальний шар, далі розгалужуються і спрямовуються до епітелію. Ці нерви виглядають як довгі пучки з тонкими відгалуженнями та нервовими закінченнями. Вони беруть участь у різних гомеостатичних функціях рогівки, таких як моргання, вивільнення нейропептидів, нейротрофінів та факторів росту [101]. Здоров'я рогівки та її патологічні стани значною мірою залежать від іннервації, оскільки вона забезпечує захисні та трофічні функції. Рогівка в 300–600 разів чутливіша, ніж шкіра. Нерви рогівки виконують захисну функцію, регулюючи цілісність епітелію рогівки та процес загоєння ран [102, 103, 104].

Одним із найпоширеніших порушень, пов'язаних із гіперглікемічним середовищем, є дисфункція або пошкодження нервів, що зазвичай називають діабетичною периферичною нейропатією. Це один із найбільш досліджуваних станів через його частоту у пацієнтів із ЦД. Дослідження показали, що ЦД змінює нерви рогівки [105, 106, 107]. Було виявлено значне зменшення кількості та морфологічні зміни субепітеліальних нервових волокон рогівки. На ранніх стадіях ЦД спостерігаються морфологічні зміни нервів рогівки, а тривалий вплив гіперглікемічних умов призводить до потовщення пучків нервових волокон, головним чином через накопичення кінцевих продуктів глікозування (AGEs). Тривалість ЦД також відіграє важливу роль у деградації нервів. Таким чином, дисфункція нервів рогівки є важливим фактором патології діабетичних захворювань рогівки [101, 108].

Прозорість і гомеостаз рогівки значною мірою підтримуються епітелієм, і у разі травми чи інфекції швидке відновлення епітеліального шару та загоєння є

надзвичайно важливими. Цукровий діабет (ЦД) збільшує вразливість до спонтанних травм рогівки, таких як ерозії та виразки епітелію [109]. У пацієнтів із ЦД будь-яке пошкодження/травма епітелію рогівки заживає довше, а епітеліальні ураження зберігаються протягом тривалого часу. Епітеліальні дефекти зазвичай стійкі до стандартного лікування. Епітеліальні дефекти спричинені діабетичною кератопатією, що не загоїлися можуть призводити до серйозних порушень зору [110, 11, 112].

Регуляція загоєння епітеліальних ран рогівки при ЦД є каскадом процесів, що координується численними факторами росту та цитокінами, які модулюють сигнальні шляхи. Серед основних компонентів: TGF-β, EGF, HGF, OGF, IGF, NGF, KGF, PDGF, тимозин-β4, IL-6 і IL-10. Вони впливають на міграцію, проліферацію, диференціацію, виживання та апоптоз клітин, з акцентом на їхню роль як потенційних терапевтичних мішеней для загоєння епітеліальних ран [112, 113, 114].

Накопичення кінцевих продуктів глікозування (AGEs), що спостерігається в діабетичній рогівці, порушує міграцію епітеліальних клітин, необхідну для репарації рогівки, що може призводити до уповільнення загоєння та розвитку рецидивуючих ерозій [115].

Ерозії рогівки є поширеним клінічним ускладненням у пацієнтів із діабетичною кератопатією. Вперше вони були описані у 1872 році та характеризувалися спонтанним порушенням цілісності епітелію рогівки [116]. У пацієнтів із ЦД ерозії рогівки важче піддаються лікуванню внаслідок порушення процесів репарації. Уповільнена реепітелізація та порушення бар'єрної функції епітелію підвищують вразливість рогівки до інфекцій, що, у свою чергу, може призводити до персистуючих ерозій і набряку рогівки. У пацієнтів із ЦД частіше спостерігається тяжче ураження рогівки внаслідок ерозивного процесу, що в окремих випадках може супроводжуватися відшаруванням базальної мембрани епітелію або розвитком рецидивуючих ерозій [117]. Ерозії рогівки пов'язані з іншими станами рогівки, такими як дисфункція епітелію рогівки, інфільтрація строми, дистрофії базальної мембрани епітелію та помутніння рогівки. Дослідження також показали, що ерозивні ураження можуть супроводжуватися

стоншенням рогівки внаслідок дезорганізації її строми, що порушує впорядкованість колагенових фібрил та структуру позаклітинного матриксу. Таким чином, ерозії рогівки є важливим клінічним проявом діабетичної кератопатії [115, 118].

В світовій літературі наявні дані досліджень, які вказують на те, що порушений імунітет у середовищі гіперглікемії може призводити до підвищеної частоти та тяжкості бактеріальних інфекцій [119, 120]. Хронічні ускладнення діабету, такі як нейропатія, периферичні судинні захворювання та підвищена експресія прозапальних цитокінів, також пов'язані з мікробними інфекціями, що викликають виразки на шкірі та рогівці. Деякі дослідники порівнювали вплив ЦД1 та ЦД2 на шляхи запрограмованої смерті клітин у відповідь на інфекування синьогнійною паличкою (Pseudomonas aeruginosa). За результатами досліджень науковці прийшли до висновку, що апоптоз і некроптоз відіграють критичні та протилежні ролі у регулюванні вродженого імунітету, а підвищений некроптоз сприяє більшій частоті та тяжкості бактеріального кератиту у рогівках мишей із ЦД1 та ЦД2. Націлювання на некроптоз може бути перспективним підходом для покращення результатів лікування БК у пацієнтів із діабетом [121, 122, 123].

Синьогнійна паличка є умовно-патогенним мікроорганізмом, здатним інфікувати рогівку при порушенні її бар'єрної функції [124]. Інвазивні патогени розпізнаються рецепторами розпізнавання патогенів, такими як рецептори Toll-подібного типу (TLR), які ідентифікують молекулярні структури, асоційовані з патогенами [125]. TLR активують вроджену імунну відповідь, зокрема експресію запальних цитокінів, таких як IL-1β, IL-17, а також антимікробних пептидів, наприклад, β-дефенсинів і CRAMP [126, 127, 128]. Експресовані цитокіни залучають клітини вродженого імунітету, такі як нейтрофіли і макрофаги, які беруть участь у знищенні патогенів. Однак, якщо інфекція не контролюється належним чином за патогенних умов, таких як діабет або хвороби сухого ока, це може призвести до надмірної запальної відповіді, що підвищує ризик руйнування тканин і ускладнень, надмірна запальна відповідь господаря та фактори вірулентності патогена можуть спричиняти руйнування тканин і утворення виразок. Наприклад, нейтрофіли є ключовими для усунення бактерій, але постійне

та/або надмірне залучення нейтрофілів спостерігалося в ушкоджених діабетичних рогівках, що призводило до затримки загоєння ран і серйозної дегенерації чутливих нервів [129, 130, 131, 132].

Активація TLR також бере участь у регуляції процесів запрограмованої клітинної смерті, включаючи апоптоз і некроптоз.Апоптоз є каспазозалежною, нелітичною та зазвичай імунологічно «мовчазною» формою клітинної смерті. Апоптоз є важливим механізмом захисту господаря і ефективним засобом усунення патогенів. На противагу цьому, некроптоз є літичною формою запрограмованої клітинної смерті, що здійснюється через шлях рецепторно-взаємодіюча протеїнкіназа (RIPK)1–RIPK3–(кіназний домен змішаної лінії, як псевдокіназа) MLKL. Інгібування гену CASP8, ключового модулятора зовнішнього апоптозу, призводить до фосфорилювання та активації RIPK1. Фосфорильований RIPK1 активує RIPK3, який, у свою чергу, фосфорилює MLKL. Фосфорильований MLKL утворює олігомерні пори у плазматичній мембрані, вивільняючи внутрішньоклітинні компоненти, такі як білок високої рухливості HMGB1, IL-1α і IL-33, які діють як алярміни. Ці молекули активують запальні рецептори, ініціюючи шкідливу запальну відповідь. Гіперглікемія посилює некроптоз, але пригнічує зовнішній апоптоз in vivo. Виходячи з цього, ми припускаємо, що гіперглікемія посилює мікробний кератит шляхом стимуляції некроптозу, що сприяє надмірній запальній відповіді та ушкодженню рогівки [133, 134, 135, 136, 137, 138, 139].

Отже, гіперглікемія сприяє швидкому прогресуванню та руйнуванню тканин при БК. Також дослідження вказують на те, що підвищений рівень глюкози є спільним механізмом як при ЦД 1 типу так і при ЦД 2 типу [121, 140].

Резюме

Отже, проведений аналіз літератури показав, що особливе місце в структурі сліпоти займає патологія рогівки. Рогівкова сліпота становить 5% усіх випадків сліпоти у світі і є третьою за поширеністю причиною після катаракти та глаукоми. Крім того, за оцінками, помутніння рогівки та виразки призводять до приблизно 1,5-2,0 мільйонів випадків рогівкової сліпоти на одне око щорічно, що вказує на значний і невирішений вплив на здоров’я людини. Запальні захворювання органу

зору займають провідне місце 34,5 – 40,2% серед причин звернення за кваліфікованою допомогою офтальмолога. Серед них особливе місце займають кератити. У загальній структурі захворювань рогівки, бактеріальні кератити складають від 13 до 47 %. Особливе значення ця проблема має у пацієнтів із ЦД 2 типу. Гіперглікемія при ЦД 2 типу сприяє швидкому прогресуванню та руйнуванню тканин при БК. Проблема лікування БК при ЦД 2 типу особливо актуальна в Україні з початком повномасштабного вторгнення РФ в країну оскільки пацієнти не мають можливості вчасно отримати доступ до офтальмологічної допомоги та патогенетичного лікування внаслідок бойових дій. Такий стан сприяє розвитку ускладнень, та впливає на тяжкість цих ускладнень. Оптимізація діагностики та лікування пацієнтів з бактеріальними кератитами при ЦД 2 типу є актуальною задачею сучасної офтальмології.

РОЗДІЛ 2
ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Дизайн і матеріали дослідження.

Загальна характеристика роботи.

Було проведено проспективне порівняльне когортне мультицентрове дослідження. Центри дослідження: ТОВ «Офтальмологічна клініка «Візекс» м. Львів, ТОВ «Новий Зір» м. Львів, центр хірургії ока професора Загурського м. Луцьк, офтальмологічний центр «Vizis Exclusive» (ПП «Світ здоров'я)» м. Мукачево.

До дослідження було включено 138 пацієнтів (138 очей), які перебували на лікуванні протягом 2024–2026 років.

Всі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., а також з дозволу комісії з біоетики ДНТ «Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького» (протокол № 12 від 16.12.2024 р.).

Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Діагноз бактеріального кератиту встановлювався на основі комплексної офтальмологічної оцінки, яка включала: клінічне обстеження з використанням щілинної лампи: виявлення інфільтрату строми рогівки, гіперемії кон'юнктиви, наявності епітеліального дефекту з флюоресцеїновим забарвленням, гіпопіона (за наявності); збір анамнезу та оцінка факторів ризику (травма, порушення режиму носіння контактних лінз, хірургічні втручання, супутні захворювання); бактеріологічне дослідження матеріалу з поверхні виразки рогівки, взятого стерильним шпателем до початку антибактеріальної терапії, з подальшим посівом на живильні середовища (м'ясо-пептонний агар, шоколадний агар). Ідентифікація збудника за морфологічними ознаками колоній, мікроскопією (фарбування за Грамом) та, за потреби, за допомогою автоматизованих систем.

Пацієнти були розподілені на 3 групи спостережень:

1 група спостереження (n=57 очей) – пацієнти з української популяції із клінічно та лабораторно підтвердженим бактеріальним кератитом і верифікованим діагнозом цукрового діабету 2 типу, встановленим відповідно до критеріїв ВООЗ та підтвердженим лікарем-ендокринологом. У цих пацієнтів проводили дослідження етіологічних чинників та частоти ускладнень бактеріального кератиту в умовах воєнного стану в Україні, а також проводили візометрію (дослідження некоригованої та максимально коригованої гостроти зору), тонометрію, біомікроскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію. На 28 очах цієї групи для оцінки активності локального запального процесу та стану епітеліального бар'єра рогівки здійснювали забір слізної рідини з подальшим визначенням концентрацій інтерлейкіну-6 (IL-6) та zonula occludens-1 (ZO-1). Отримані клінічні та лабораторні показники аналізували залежно від тяжкості перебігу бактеріального кератиту та розвитку ускладнень рогівки.

2 група спостереження (n=53 ока) – пацієнти з української популяції із клінічно та лабораторно підтвердженим бактеріальним кератитом без цукрового діабету 2 типу. У цих пацієнтів проводили дослідження етіологічних чинників та частоти ускладнень бактеріального кератиту в умовах воєнного стану в Україні, а також проводили візометрію (дослідження некоригованої та максимально коригованої гостроти зору), тонометрію, біомікроскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію. На 32 очах цієї групи для оцінки активності локального запального процесу та стану епітеліального бар'єра рогівки здійснювали забір слізної рідини з подальшим визначенням концентрацій IL-6 та ZO-1. Отримані клінічні та лабораторні показники аналізували залежно від тяжкості перебігу бактеріального кератиту та розвитку ускладнень рогівки.

Група контролю (n=28 очей) – практично здорові особи без клінічних ознак запальних захворювань очної поверхні, патології рогівки, цукрового діабету та інших системних захворювань, які могли впливати на стан слізної плівки та рогівкового епітелію. Особи контрольної групи були зіставні з пацієнтами основних груп за віком та статтю. На очах цієї групи також здійснювали забір слізної рідини з подальшим визначенням концентрацій IL-6 та ZO-1.

Критерії включення у дослідження:

– вік пацієнтів 18 років і старше;

– наявність клінічно підтвердженого бактеріального кератиту, встановленого на підставі характерної клінічної картини;

– кератити бактеріальної етіології з типовою клінічною картиною, позитивною відповіддю на антибактеріальну терапію яка в подальшому була підтверджена результатами бактеріоскопічного або бактеріологічного дослідження;

– наявність діагностованого цукрового діабету 2 типу, встановленого ендокринологом відповідно до наказу МОЗ України від 24.07.2024 р. № 1300 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу у дорослих»;

– прийом лише таблетованих цукрознижуючих препаратів;

– відсутність порушень вуглеводного обміну та встановленого цукрового діабету в анамнезі (для групи порівняння);

– можливість проведення повного офтальмологічного обстеження відповідно до протоколу дослідження;

– можливість отримання біологічного матеріалу (слізної рідини) для лабораторного дослідження;

– надання пацієнтом письмової інформованої згоди на участь у дослідженні та обробку персональних даних (для проспективної частини);

– доступність повної клінічної документації та результатів обстеження (для ретроспективної частини);

– перебування пацієнта на території України в період дії воєнного стану (починаючи з 24.02.2022 р.) та можливість завершення клінічного спостереження.

Критерії виключення з дослідження:

– вік менше 18 років;

– цукровий діабет 1, 3 4 та 5 типів або інші порушення вуглеводного обміну, що не відповідають критеріям ЦД 2 типу;

– кератити небактеріальної етіології: вірусний, грибковий, акантамебний, паразитарний, аутоімунний або нейротрофічний;

– змішана етіологія кератиту, якщо неможливо чітко встановити провідний бактеріальний чинник;

– проникаюча травма ока або кератит, пов’язаний із бойовою травмою;

– попередні оперативні втручання на рогівці, трансплантація рогівки або тяжкі травми переднього відрізка ока протягом останніх 6 місяців;

– декомпенсовані супутні соматичні захворювання, які можуть суттєво впливати на перебіг запального процесу чи процеси регенерації (злоякісні новоутворення, системні аутоімунні захворювання, тяжка ниркова або печінкова недостатність);

– прийом системної імуносупресивної терапії або глюкокортикостероїдів до моменту включення в дослідження;

– тяжкі психічні розлади, деменція, порушення свідомості або інші стани, що унеможливлюють адекватний контакт із пацієнтом та дотримання протоколу;

– відсутність можливості динамічного спостереження за пацієнтом;

– неповна клінічна документація або відсутність необхідних лабораторних/інструментальних даних;

– відмова пацієнта від участі у дослідженні або неможливість отримати інформовану згоду.

2.2 Методи офтальмологічних досліджень.

Вивчення скарг та анамнезу захворювання та життя.

Дослідження гостроти зору та маніфестної рефракції.

Візометрію проводили за таблицею Снелена з урахуванням нескоригованої гостроти зору вдалину (НКГЗ) та з максимальної коригованої гостроти зору (МКГЗ). Рефрактометрію та кератометрію виконували за допомогою автооптометричної системи з використанням авторефрактометра.

Контроль внутрішньоочного тиску. Проводили тонометром iCare (Icare Finland Oy, Фінляндія).

Зовнішній огляд очного яблука та придаткового апарату.

Дослідження переднього відрізка ока.

Біомікроскопію переднього відрізка ока виконували за допомогою щілинної лампи. Досліджували передню поверхню рогівки та її основні властивості. Також досліджували властивості передньої камери ока, райдужки, зіниці, кришталика та скловидного тіла.

Дослідження очного дна

За допомогою щілинної лампи та лінз для офтальмоскопії (Super Pupil XL,Volk Optical, USA) виконували огляд очного дна.

Оптична когерентна томографія переднього відрізка ока

Оптична когерентна томографія рогівки проводилася з використанням спектрального томографа Optovue RTVue XR Avanti (Optovue Inc., Fremont, CA, USA), оснащеного модулем Cornea/Anterior Segment (CAM-L). Дослідження включало візуалізацію рогівки в режимі переднього сегмента ока з отриманням поперечних зрізів у високій роздільній здатності (5 мкм по глибині, 15 мкм по горизонталі), централізоване сканування рогівки в горизонтальній і вертикальній площині з оцінкою товщини рогівки (ССТ) в зоні інфільтрату та периферії; наявності змін у структурах строми та епітелію; глибини інфільтрації та можливого набряку.

Зображення зберігалися у форматі .jpg та .pdf, після чого проводився якісний та кількісний аналіз з використанням програмного забезпечення Optovue.

Ширину та площу інфільтрату оцінювали як окремі морфометричні параметри за даними ОКТ рогівки. Ширину інфільтрату визначали як його максимальний лінійний розмір у межах досліджуваного В-скану. Під площею інфільтрату розуміли площу його поперечного перерізу на центральному В-скані ОКТ, визначену за допомогою програмного забезпечення томографа. Таким чином, показник площі характеризував площу інфільтративного ураження в площині ОКТ-зрізу та визначався незалежно від показника ширини інфільтрату.

Обстеження проводили в динаміці: при первинному зверненні, на 3-тю та 10-ту добу, через 1 і 3 місяці від початку лікування для оцінки ефективності терапії та моніторингу розвитку ускладнень.

2.3 Методи лабораторних досліджень.

Збір слізної рідини.

Збір слізної рідини проводили у пацієнтів з бактеріальним кератитом, поєднаним з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), а також у здорових добровольців контрольної групи. Для стимуляції сльозоутворення та стандартизації забору зразків, у кон’юнктивальний мішок кожного ока закапували по 60 мкл стерильного

0,9% фізіологічного розчину (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна) кімнатної температури. Через 30 секунд слізну рідину збирали за допомогою стерильного скляного капіляра (тип Drummond Microcap®, Sigma-Aldrich) та переносили у стерильні пластикові мікропробірки об'ємом 0,5 мл (DNase/RNase-free, Eppendorf® або аналог) з герметичними кришками. Одразу після перенесення слізної рідини у мікропробірки їх герметично закривали, маркували та безпосередньо поміщали в низькотемпературну морозильну камеру (типу Arctiko або аналог), де зразки заморожували та зберігали при температурі −70 °C до моменту проведення імуноферментних досліджень.

Концентрацію ZO-1 визначали за допомогою імуноферментного набору Human tight junction protein 1 (ZO1) ELISA Kit (MyBioSource, Inc., США) за протоколом виробника. Перед проведенням аналізу проводили стандартизацію зразків за вмістом загального білка (не менше 5 мг/мл). Результати ідентифікували у одиницях нг/мл шляхом порівняння оптичної щільності дослідних зразків зі стандартними розчинами відомої концентрації (діапазон детекції 1,56–100 нг/мл).

Визначення концентрації IL-6 виконували методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням високочутливого комерційного набору High Sensitivity Human Interleukin 6 (IL6) ELISA Kit (Cat. No. MBS2019894, MyBioSource, Inc., Сан-Дієго, США). У лунки планшета, попередньо сенсибілізовані специфічними антитілами до людського IL-6, вносили стандарти та дослідні зразки. Проводили інкубацію з реагентами. Після промивання додавали «Detection Reagent A» (біотинільовані антитіла) та згодом «Detection Reagent B» (кон'югат авідін-пероксидази хрону). Виконували колориметричну детекцію: для візуалізації результату використовували субстрат TMB (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine). Після появи забарвлення реакцію зупиняли додаванням стоп-розчину (1mol/L H_2SO_4). Інтенсивність забарвлення вимірювали на мікропланшетному рідері при довжині хвилі 450 нм. Концентрацію IL-6 розраховували шляхом інтерполяції значень оптичної щільності дослідних зразків на калібрувальну криву, побудовану за стандартними розчинами з відомою концентрацією антигену. Результати виражали у пікограмах на мілілітр (пг/мл). Використання високочутливої тест-системи дозволило проводити детекцію IL-6 у

діапазоні з мінімальним порогом чутливості, що відповідає сучасним вимогам до вивчення локального цитокінового профілю.

2.4 Методи статистичної обробки.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився з використанням програмного забезпечення Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США) та IBM SPSS Statistics 27.0.

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу. Нормальність розподілу кількісних показників оцінювали за критерієм Шапіро–Вілка. Кількісні показники з нормальним розподілом представляли у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення (M±SD), а за ненормального розподілу – у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу Me [Q1; Q3]. Для порівняння середніх значень у двох незалежних групах використовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок, а для порівняння пов’язаних показників – парний t-критерій Стьюдента. Для оцінки динаміки показників при повторних вимірюваннях застосовували дисперсійний аналіз із повторними вимірюваннями (Repeated Measures ANOVA). З огляду на достатній обсяг вибірки та стійкість дисперсійного аналізу до помірних відхилень від нормальності розподілу, такі відхилення не розглядали як критичне обмеження для застосування параметричного аналізу. Для порівняння трьох і більше незалежних груп за ненормального розподілу використовували критерій Kruskal–Wallis test з подальшим post hoc аналізом Данна. Для аналізу якісних і категоріальних даних застосовували критерій χ^2 Пірсона, а за малих очікуваних частот – точний критерій Фішера. Взаємозв’язок між кількісними показниками оцінювали за допомогою рангового кореляційного аналізу Спірмена (ρ). Статистично значущими вважали відмінності при $p<0,05$.

РОЗДІЛ 3
АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ, ЕТІОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ, ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЧАСТОТИ УСКЛАДНЕНЬ БАКТЕРІАЛЬНОГО КЕРАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА БЕЗ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ В УКРАЇНІ

В даному розділі наводиться аналіз особливостей клінічного перебігу та факторів ризику бактеріального кератиту у 57 пацієнтів (57 очей) із цукровим діабетом 2 типу. Ці пацієнти склали 1 групу спостереження.

Також наводиться аналіз особливостей клінічного перебігу та факторів ризику бактеріального кератиту у 53 пацієнтів (53 ока) без цукрового діабету. Ці пацієнти склали 2 групу спостереження.

3.1 Аналіз факторів ризику, етіологічних чинників, особливостей клінічного перебігу та частоти ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу в умовах воєнного стану в Україні.

У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу спостерігалася схожа клінічна картина, однак із більш вираженими проявами. При зверненні всі пацієнти (57 очей) скаржилися на біль, почервоніння, затуманення зору, виділення гнійного характеру, світлобоязнь. Етіологічним чинником розвитку бактеріального кератиту на 16 очах (28,07%) було порушення режиму носіння контактних лінз, на 13 очах (22,81%) – травма рогівки, хімічні пошкодження – на 6 очах (10,53%), синдром сухого ока на 10 очах (17,54%), інфекційний блефарит на 5 очах (8,77%), порушення слізної плівки на 3 очах (5,26%), імуносупресивний стан на 4 очах (7,02%).

Хронічна гіперглікемія, виявлена у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (HbA1c в середньому 8,2±1,1%), ймовірно сприяла зниженню активності фагоцитуючих клітин та пригніченню місцевої імунної відповіді, що можна розглядати як імуносупресивний стан. Наявність рецидивних інфекцій шкіри та слизових оболонок в анамнезі додатково підтверджувала ослаблення імунологічного захисту.

В таблиці 3.1 наведені етіологічні чинники розвитку бактеріального кератиту на очах пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (1 група спостереження) (в%, P ± m).

Таблиця 3.1

Етіологічні чинники та фактори ризику розвитку бактеріального кератиту на очах пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (1 група спостереження), (в%, P ± m)

Етіологічні чинники (n=57)	Кількість очей (в%, P ± m)	Статистична значущість відмінностей (p)
Порушення режиму носіння контактних лінз	16 (28,07 ± 5,88)	$\chi^2 = 18,04$; df = 6; $p < 0,05$
Травма рогівки	13 (22,81 ± 5,51)	
Хімічні пошкодження	6 (10,53 ± 4,05)	
Синдром сухого ока	10 (17,54 ± 4,88)	
Інфекційний блефарит	5 (8,77 ± 3,72)	
Порушення слізної плівки	3 (5,26 ± 2,96)	
Імуносупресивний стан	4 (7,02 ± 3,35)	

Примітка: вірогідність міжгрупових порівнянь, p<0,05 розрахована за допомогою χ2 – критерій Пірсона.

Як видно з табл. 3.1, серед пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу етіологічна структура бактеріального кератиту також була нерівномірною ($\chi^2 = 18,04$; df = 6; $p < 0,05$). Найпоширенішим чинником виявилося порушення режиму носіння контактних лінз – 28,07 % випадків. Друге місце посідає травматичне ураження рогівки – 22,81 %. Досить часто відмічалися випадки синдрому сухого ока (17,54 %) та хімічних ушкоджень (10,53 %). Менш поширеними були інфекційний блефарит (8,77 %), імуносупресивні стани (7,02 %) та порушення слізної плівки (5,26 %). Таким чином, у пацієнтів з діабетом спостерігається більше комплексних або змішаних причин, що зумовлює складніший перебіг захворювання.

При зверненні НКГЗ в середньому становила 0,09±0,08, МКГЗ – 0,13±0,12. Внутрішньоочний тиск був нормальним на 52 очах (91,23%), підвищений на 3 очах (5,26%), гіпотонія зафіксована на 2 очах (3,51%), що було пов’язано з активним увеїтом та зниженням секреції внутрішньоочної рідини внаслідок дисфункції циліарного тіла.

При біомікроскопії очі були значно подразнені, з вираженою кон’юнктивальною ін’єкцією, слизово-гнійними виділеннями. Рогівка була

профарбована флюоресцеїном, визначався значний набряк. Інфільтрат у 42 очах (73,68%) локалізувався в оптичній зоні, у 15 (26,32%) – парацентрально або на периферії. Чутливість рогівки збережена на 54 очах (94,74%), на 3 очах (5,26%) відсутня.

Передня камера – середньої глибини, волога прозора на 54 очах (94,74%). На 3 очах (5,26 %) з'явилися ознаки переднього увеїту у вигляді преципітатів на ендотелії рогівки та помірної кількості клітин у передній камері. Реакція зіниці на світло – в'яла, правильної форми на 55 очах (96,49%), на 2 очах (3,51%) кругова задня синехія. Глибокі структури ока були недоступні для огляду через виражений рогівковий набряк.

При проведенні ОКТ-рогівки: середня загальна товщина рогівки складала – 770,2 ± 65,1 мкм, середня товщина строми – 690,6 ± 68,1 мкм, середня товщина інфільтрату – 402,1 ± 82,5 мкм, середня ширина інфільтрату – 1750,2 ± 170,2 мкм, середня площа інфільтрату складала – 0,58 ± 0,18 мм^2.

Пацієнтам були призначені інстиляції антибактеріальних крапель, мідріатиків, гіпотензивних крапель. Також проводилися субкон'юнктивальні ін'єкції антибактеріальних препаратів.

При огляді 57 пацієнтів (57 очей) на 3 добу лікування відзначалося помірне зменшення болю та фотофобії, однак у більшості випадків (49 очей, 85,96%) зберігалися слизово-гнійні виділення. НКГЗ в середньому становила 0,12 ± 0,09, МКГЗ – 0,18 ± 0,13. Внутрішньоочний тиск був нормальним на 54 очах (94,74%), підвищений на 3 очах (5,26%).

При біомікроскопії кон'юнктивальна ін'єкція залишалася вираженою, слизово-гнійні виділення зменшилися. Рогівка була профарбована флюоресцеїном, визначався значний набряк. Інфільтрат у 42 очах (73,68%) локалізувався в оптичній зоні, у 15 (26,32%) – парацентрально або на периферії. Чутливість рогівки збережена на 54 очах (94,74%), на 3 очах (5,26%) відсутня. На 3 очах (5,26%) діагностовано виразку рогівки.

Передня камера – середньої глибини, волога прозора на 54 очах (94,74%). На 5 очах (8,77%) з'явилися ознаки переднього увеїту у вигляді преципітатів на

ендотелії рогівки та помірної кількості клітин у передній камері. Реакція зіниці на світло – в'яла, правильної форми на 55 очах (96,49%), на 2 очах (3,51%) кругова задня синехія. Глибокі структури ока були недоступні для огляду через виражений рогівковий набряк.

При проведенні ОКТ-рогівки: середня загальна товщина рогівки складала – 740,1 ± 62,3 мкм, середня товщина строми – 660,3 ± 66,8 мкм, середня товщина інфільтрату – 355,4 ± 79,1 мкм, середня ширина інфільтрату – 1500,1 ± 162,3 мкм, середня площа інфільтрату складала – 0,48 ± 0,16 мм^2.

Пацієнтам було продовжено інстиляції антибактеріальних крапель, мідріатиків, гіпотензивних крапель. Також проводилися субкон'юнктивальні ін'єкції антибактеріальних препаратів.

На 10 добу оглянуто 57 пацієнтів (57 очей). Клінічний стан 54 пацієнтів (54 ока – 94,74%) суттєво покращився. Біль зник у 70,2% пацієнтів, фотофобія – у 68,4%, слизово-гнійні виділення спостерігалися лише на 18 очах (31,6%). НКГЗ в середньому становила 0,18 ± 0,10, МКГЗ – 0,26 ± 0,14. Внутрішньоочний тиск був нормальним на 53 очах (92,98%), підвищений на 4 очах (7,02%).

При біомікроскопії кон'юнктивальна ін'єкція помірна, виділення залишилися на 3 очах (5,26%). Набряк рогівки зменшився. Інфільтрат зменшився в розмірах та щільності, спостерігається зменшення перифокального набряку на 54 очах (94,74%), на 3 очах (5,26%) – виразка рогівки. На 35 очах (61,4%) зберігався в оптичній зоні, на 22 (38,6%) – парацентрально або периферично. На 7 очах (12,28%) початкові ознаки поверхневої васкуляризації рогівки. Рогівка прозоріша, профарбовування флюоресцеїном мінімальне. Реакція зіниці покращується. Починає частково проглядатися кришталик.

При проведенні ОКТ-рогівки: середня загальна товщина рогівки складала – 710,6 ± 59,7 мкм, середня товщина строми – 630,1 ± 63,2 мкм, середня товщина інфільтрату – 290,6 ± 71,3 мкм, середня ширина інфільтрату – 1100,5 ± 153,4 мкм, середня площа інфільтрату складала – 0,36 ± 0,13 мм^2.

Пацієнтам було продовжено інстиляції антибактеріальних крапель, мідріатиків, гіпотензивних крапель. Також проводилися субкон'юнктивальні

ін’єкції антибактеріальних препаратів.

Через 1 місяць оглянуто 57 очей. 45 пацієнтів (45 очей) скаржилися на зниження гостроти зору, «туман» перед оком, відчуття стороннього тіла. Інші пацієнти скарг не мали. У більшості випадків спостерігалося клінічне покращення: інфільтрат значно зменшився або заміщувався рубцевою тканиною. Прозорість рогівки підвищувалася, зберігалася гіперпігментація та часткове помутніння у центральній зоні в частині випадків. Зір частково відновлювався залежно від локалізації ураження. НКГЗ становила 0,28 ± 0,11, МКГЗ – 0,38 ± 0,15. Показники ВОТ перебували в межах норми у всіх очах. У 4 очах (7,02%) нормалізація ВОТ досягалася призначенням гіпотензивних крапель, у цих пацієнтів діагностовано вторинну увеальну глаукому (далі по тексту та у таблицях – «вторинна глаукома»).

При біомікроскопії на всіх очах кон’юнктива спокійна, ін’єкції немає. Інфільтрат у стадії розсмоктування або рубцювання. На 35 очах (61,4%) в оптичній зоні, на 22 (38,6%) – парацентрально або периферично. Межі інфільтрату чіткі, центральна зона частково прозора. На 10 очах (17,54%) спостерігалося формування помутнінь різної інтенсивності в оптичній зоні. На 3 очах (5,26%) де була виразка рогівки сформувалося васкуляризоване більмо, рубцеві зміни рогівки були на 4 очах (7,02%), периферична васкуляризація рогівки на 7 очах (12,28%). Профарбовування флюоресцеїном відсутнє. Рогівкова чутливість знижена в зоні помутніння. Рефлекс з очного дна частково відновлений.

За даними ОКТ-рогівки: товщина рогівки – 650,3 ± 54,8 мкм, строми – 580,5 ± 56,1 мкм, інфільтрату – 170,3 ± 58,2 мкм, ширина – 700,3 ± 120,1 мкм, площа – 0,18 ± 0,08 мм².

З метою стимуляції репаративних процесів рогівки всім пацієнтам призначали інстиляції комбінованого офтальмологічного розчину, що містить 0,1% натрію гіалуронат та 2% декспантенол, по 1 краплі 3 рази на добу протягом 1 місяця. Надалі призначали безконсервантний офтальмологічний розчин, що містить 0,15% натрію гіалуронат, рибофлавін (вітамін B_2) та комплекс амінокислот (гліцин, L-лейцин, L-лізин і L-пролін), по 1 краплі 4 рази на добу протягом 3-ох місяців.

При огляді 57 очей через 3 місяці. НКГЗ склала 0,42 ± 0,13, МКГЗ – 0,54 ± 0,17.

ВОТ нормальний на всіх очах. На 4 очах (7,02%) нормалізація ВОТ досягалася призначенням гіпотензивних крапель, у цих пацієнтв діагностовано вторинну глаукому.

При біомікроскопії на 56 очах (98,25%) кон'юнктива спокійна, без запалення, на 1 оці виражена кон'юнктивальна ін'єкція. На цьому оці зафіксовано рецидив кератиту із виразкою та перфорацією рогівки. Пацієнта направлено для виконання пересадки рогівки. На 32 очах (56,14) інфільтрат повністю розсмоктався. Рогівка частково прозора або з центральним помутнінням різної інтенсивності (10 очей – 17,54%). На 2 очах (3,51%) де була виразка рогівки сформувалося васкуляризоване більмо, що потребувало наскрізної кератопластики. Рубцеві зміни рогівки були на 5 очах (8,77%), периферична васкуляризація рогівки на 7 очах (12,28%). Профарбовування флюоресцеїном відсутнє. Рогівкова чутливість знижена в зоні помутніння. Рефлекс з очного дна відновлений.

При проведенні ОКТ-рогівки: загальна товщина рогівки – 600,5 ± 49,2 мкм, строми – 520,1 ± 48,1 мкм, інфільтрату – 55,1 ± 30,1 мкм, ширина – 250,5 ± 72,2 мкм, площа – 0,05 ± 0,03 мм².

В таблиці 3.2 наведено динаміку гостроти зору на очах з бактеріальним кератитом у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (M±SD).

Таблиця 3.2

Динаміка гостроти зору на очах з бактеріальним кератитом у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (M±SD), n=57

Показник	При зверненні (M±SD)	3 доба (M±SD)	10 доба (M±SD)	1 місяць (M±SD)	3 місяці (M±SD)	p-value (ANOVA)
НКГЗ	0.09±0.08	0.12±0.09	0.18±0.10	0.28±0.11	0.42±0.13	<0.001
МКГЗ	0.13±0.12	0.18±0.13	0.26±0.14	0.38±0.15	0.54±0.17	<0.001

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірів (Repeated Measures ANOVA).

Як видно із табл 3.2 на очах із бактеріальним кератитом у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу спостерігається чітка позитивна динаміка покращення гостроти зору протягом усього періоду спостереження (від моменту звернення до

3 місяців лікування). Зростання показників є статистично достовірним для обох груп ($p<0.001$ за результатами Repeated Measures ANOVA), що свідчить про ефективність лікування бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та поступове відновлення зорової функції з часом. НКГЗ статистично значуще збільшилася в 5 разів, МКГЗ в 4 рази ($p<0.001$) через 3 місяці після лікування порівняно з даними при зверненні, що вказує на покращення зорових функцій під впливом проведеного лікування.

В таблицях 3.3-3.7 наведено динаміку показників ОКТ-рогівки на очах з бактеріальним кератитом у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (M±SD).

Таблиця 3.3

Динаміка показника: Загальна товщина рогівки (µm), n=57

Період	При зверненні	3 доба	10 доба	1 місяць	3 місяці
M±SD	770.2±65.1	740.1±62.3	710.6±59.7	650.3±54.8	600.5±49.2
p-value (ANOVA)	<0.001				

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірів (Repeated Measures ANOVA).

Як видно із табл 3.3 на очах із бактеріальним кератитом на тлі цукрового діабету 2 типу спостерігалося поступове вірогідне зменшення загальної товщини рогівки на 22% ($p<0.001$) через 3 місяці спостережень. Така тенденція може свідчити про зменшення набряку рогівки на фоні лікування та покращення морфофункціонального стану ока.

Таблиця 3.4

Динаміка показника: Товщина строми (µm), n=57

Період	При зверненні	3 доба	10 доба	1 місяць	3 місяці
M±SD	690.6±68.1	660.3±66.8	630.1±63.2	580.5±56.1	520.1±48.1
p-value (ANOVA)	<0.001				

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірів (Repeated Measures ANOVA).

Як видно із табл 3.4 у пацієнтів із бактеріальним кератитом на тлі цукрового діабету 2 типу зафіксовано достовірне зменшення товщини строми рогівки на 25%

(p<0.001) впродовж лікування через 3 місяці спостережень. Отримані результати свідчать про поступове зниження набряку строми, що може розглядатися як ознака позитивної відповіді на терапію та зменшення запального процесу в тканинах рогівки.

Таблиця 3.5

Динаміка показника: Товщина інфільтрату (µm), n=57

Період	При зверненні	3 доба	10 доба	1 місяць	3 місяці
M±SD	402.1±82.5	355.4±79.1	290.6±71.3	170.3±58.2	55.1±30.1
p-value (ANOVA)	<0.001				

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірів (Repeated Measures ANOVA).

Як видно із табл 3.5 на очах із бактеріальним кератитом у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу спостерігається статистично значуще (p<0.001) зменшення товщини інфільтрату в динаміці лікування на 86% через 3 місяці спостережень, що вказує на поступове розсмоктування інфільтрату та відновлення прозорості рогівки.

Таблиця 3.6

Динаміка показника: Ширина інфільтрату (µm), n=57

Період	При зверненні	3 доба	10 доба	1 місяць	3 місяці
M±SD	1750.2 ± 170.2	1500.1 ± 162.3	1100.5 ± 153.4	700.3 ± 120.1	250.5 ± 72.2
p-value (ANOVA)	<0.001				

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірів (Repeated Measures ANOVA).

Як видно із табл 3.6 у пацієнтів із бактеріальним кератитом на тлі цукрового діабету 2 типу спостерігається статистично значуще (p<0.001) зменшення ширини інфільтрату на 86% через 3 місяці спостережень, що свідчить про ефективність проведеного лікування та поступову регресію запального процесу.

Таблиця 3.7

Динаміка показника: Площа інфільтрату (мм²), n=57

Період	При зверненні	3 доба	10 доба	1 місяць	3 місяці
M±SD	0.58± 0.18	0.48± 0.16	0.36± 0.13	0.18± 0.08	0.05 ± 0.03
p-value (ANOVA)	<0.001				

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірів (Repeated Measures ANOVA). Площа інфільтрату відповідає площі його поперечного перерізу в площині центрального В-скану ОКТ та визначалась незалежно від показника ширини інфільтрату.

Як видно із табл 3.7 у пацієнтів із бактеріальним кератитом на тлі цукрового діабету 2 типу спостерігається статистично значуще ($p<0.001$) зменшення площі інфільтрату на 91% через 3 місяці спостережень, що відображає позитивну регресію інфільтрату.

В таблиці 3.8 наведено ускладнення бактеріального кератиту на очах пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, (1 група спостереження) (в%, P ± m).

Таблиця 3.8

Ускладнення бактеріального кератиту на очах пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, (1 група спостереження) (в%, P ± m)

Ускладнення (n=57)	Кількість очей (в%, P ± m)	Статистичний показник, вирогідність відмінностей (p)
Виразка рогівки	3 (5,26 ± 2,93)	($\chi^2 = 15,55$; $p < 0,05$)
Передній увеїт	5 (8,77 ± 3,73)	
Помутніння рогівки	10 (17,54 ± 4,86)	
Рубцеві зміни рогівки	4 (7,02 ± 3,33)	
Васкуляризація рогівки	7 (12,28 ± 4,23)	
Васкуляризоване більмо рогівки	3 (5,26 ± 2,93)	
Вторинна глаукома	4 (7,02 ± 3,33)	
Перфорація рогівки	1 (1,75 ± 1,72)	
Рецидив кератиту	1 (1,75 ± 1,72)	

Примітка: Для оцінки статистичної значущості відмінностей між частотами різних ускладнень використано χ^2-критерій Пірсона. Ускладнення не були взаємовиключними, тому один пацієнт міг мати декілька ускладнень одночасно.

Як видно із табл 3.8, У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які становили першу групу спостереження, найчастішими ускладненнями бактеріального кератиту були помутніння рогівки (17,54 ± 4,86 %), васкуляризація рогівки

(12,28 ± 4,23 %) та передній увеїт (8,77 ± 3,73 %). Дещо рідше спостерігалися рубцеві зміни рогівки (7,02 ± 3,33 %) та вторинна глаукома (7,02 ± 3,33 %). Виразку рогівки та васкуляризоване більмо було виявлено у 5,26 ± 2,93 % випадків. Перфорація рогівки та рецидив кератиту відзначали поодиноко – по 1 випадку (1,75 ± 1,72 %). Статистичний аналіз частоти ускладнень із застосуванням критерію χ^2 Пірсона виявив достовірну нерівномірність у розподілі різних типів ускладнень ($\chi^2 = 15,55$ при $df = 8$, $p < 0,05$), що свідчить про переважання окремих форм ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

3.2 Аналіз етіологічних чинників, особливостей клінічного перебігу та частоти ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів без цукрового діабету в умовах воєнного стану в Україні.

При зверненні всі пацієнти (53 ока) скаржилися на біль, почервоніння, затуманення зору, виділення гнійного характеру, світлобоязнь. Етіологічним чинником розвитку бактеріального кератиту на 11 очах (20,75%) було порушення режиму носіння контактних лінз, на 12 очах (22,64%) – травма рогівки, хімічні пошкодження – на 7 очах (13,21%), застосування стероїдних препаратів на 3 очах (5,66%) та інфекційний блефарит на 20 очах (37,74%).

В таблиці 3.9 наведені етіологічні чинники та фактори ризику розвитку бактеріального кератиту на очах пацієнтів без цукрового діабету (2 група спостереження) (в%, P ± m).

Таблиця 3.9

Етіологічні чинники та фактори ризику розвитку бактеріального кератиту на очах пацієнтів без цукрового діабету (2 група спостереження), (в%, P ± m)

Етіологічні чинники (n=53)	Кількість очей (в%, P ± m)	Статистичний показник, вирогідність відмінностей (p)
порушення режиму носіння контактних лінз	11 (20,75±5,6)	χ^2=15,21; df = 4; p< 0.05
травма рогівки	12 (22,64±5,87)	
хімічні пошкодження	7 (13,21±4,68)	
застосування стероїдних препаратів	3 (5,66±3,19)	

інфекційний блефарит	20 (37,74±6,65)	

Примітка: вірогідність міжгрупових порівнянь, $p<0,05$ розрахована за допомогою $\chi 2$ – критерій Пірсона.

Як видно з табл. 3.9, найбільш частим етіологічним чинником розвитку бактеріального кератиту у пацієнтів без цукрового діабету був інфекційний блефарит (37,74 ± 6,65 %), що вірогідно переважає серед інших причин ($\chi^2 = 15,21$; $df = 4$; $p < 0,05$). Другим за частотою фактором є травма рогівки (22,64 ± 5,87 %), а третім – порушення режиму носіння контактних лінз (20,75 ± 5,6 %). Рідше причинами розвитку кератиту виступали хімічні ушкодження (13,21 ± 4,68 %) та застосування стероїдних препаратів (5,66 ± 3,19 %). Така структура етіологічних чинників свідчить про переважання екзогенних факторів у розвитку бактеріального кератиту в пацієнтів без діабету.

Некоригована гострота зору (НКГЗ) в середньому складала – 0,13±0,1, максимально коригована гострота зору (МКГЗ) складала – 0,17±0,1. Внутрішньоочний тиск був нормальним на 52 очах (98,11%), гіпотонія зафіксована на 1 оці (1,89%), що було пов’язано зі зниженням секреції внутрішньоочної рідини внаслідок дисфункції циліарного тіла.

При біомікроскопії око подразнене, кон’юнктивальна ін’єкція, гнійні виділення із кон’юнктивальної порожнини. При огляді рогівки спостерігався інфільтрат округлої форми сірого кольору в оптичній зоні на 38 очах (71,7%), на 15 очах (28,3%) інфільтрат розташовувався парацентрально або на периферії рогівки. Чутливість рогівки збережена на всіх очах. Рогівка була профарбована флюоресцеїном, межі інфільтрату були нечіткими внаслідок перифокального набряку. Передня камера була середньої глибини, волога прозора. Райдужка структурна. Зіниця округлої правильної форми, реакція на світло в’яла. Глибоколежачі середовища не проглядалися внаслідок набряку рогівки.

При проведенні ОКТ-переднього відрізка ока середня загальна товщина рогівки складала – 755,7±66,7 мкм, середня товщина строми – 680,5±70,3 мкм, середня товщина інфільтрату – 384,6±84,5 мкм, середня ширина інфільтрату – 1689,1±167,6 мкм, середня площа інфільтрату складала – 0,54±0,16 мм^2.

Пацієнтам були призначені інстиляції антибактеріальних крапель, мідріатиків.

Також проводилися субкон'юнктивальні ін'єкції антибактеріальних препаратів.

На третю добу після початку лікування оглянуто 53 ока. У більшості пацієнтів зменшилися скарги на вираженість болю та світлобоязнь, однак слизово-гнійні виділення зберігались на 43 очах (81,13 %). НКГЗ в середньому складала 0,18±0,12, МКГЗ – 0,24±0,15. Внутрішньоочний тиск залишався у межах норми на 51 оці (96,23%), на 2 очах (3,77%) зафіксовано офтальмогіпертензію.

При біомікроскопії відзначалося зменшення вираженості кон'юнктивальної ін'єкції. Інфільтрат рогівки залишався вираженим, у 36 очах (67,92%) розташовувався в оптичній зоні, в 17 (32,07%) – парацентрально або на периферії. Контури інфільтрату були ще нечіткими через набряк, що зберігався, однак меншої інтенсивності. У 1 випадку (1,89 %) виявлено формування поверхневої виразки рогівки на тлі прогресування інфільтрату.

Передня камера – середньої глибини, волога прозора на 51 оці (96,22%). На 2 очах (3,77 %) з'явилися ознаки переднього увеїту у вигляді преципітатів на ендотелії рогівки та помірної кількості клітин у передній камері. Реакція зіниці на світло залишалася в'ялою. Зберігався рогівковий набряк, що ускладнював огляд глибших структур. Лікування продовжувалося: місцеві антибіотики, мідріатики, субкон'юнктивальні ін'єкції.

За даними ОКТ-рогівки середня товщина рогівки 720,5±60,2 мкм, товщина строми 640,8±65,1 мкм, товщина інфільтрату 320,1±76,4 мкм, ширина 1420,8±160,3 мкм, площа інфільтрату – 0,42±0,14 мм².

При огляді 53 пацієнтів (53 ока) на 10 добу скарг пацієнтів на біль, світлочутливість немає. Слизово-гнійні виділення значно зменшились або відсутні. НКГЗ – 0,24±0,14, МКГЗ – 0,33±0,17. Внутрішньоочний тиск підвищений на 2 очах (3,77%).

При біомікроскопії ін'єкція кон'юнктиви помірна на 52 очах (98,11%) на 1 оці (1,89%) виражена. Інфільтрат зменшився в розмірах та щільності, спостерігається зменшення перифокального набряку на 52 очах (98,11%), на 1 оці (1,89%) – виразка рогівки. У 33 очах (62,26%) зберігався в оптичній зоні, у 20 (37,74%) – парацентрально або периферично. На 5 очах (9,43%) початкові ознаки поверхневої

васкуляризації рогівки. Рогівка прозоріша, профарбовування флюоресцеїном мінімальне. Реакція зіниці покращується. Починає частково проглядатися кришталик.

За даними ОКТ-рогівки: товщина рогівки – 680,2±58,8 мкм, строми – 595,4±60,3 мкм, інфільтрату – 210,6±65,3 мкм, ширина – 980,4±150,2 мкм, площа – 0,28±0,12 мм². Лікування продовжувалося: місцеві антибіотики, мідріатики, субкон'юнктивальні ін'єкції, гіпотензивні краплі.

Через 1 місяць оглянуто 53 ока. 40 пацієнтів (40 очей) скаржилися на зниження гостроти зору, «туман» перед оком, відчуття стороннього тіла. Інші пацієнти скарг не мали. НКГЗ склала – 0,38±0,15, МКГЗ – 0,48±0,16. ВОТ нормальний на всіх очах. На 2 очах (3,77%) нормалізація ВОТ досягалася призначенням гіпотензивних крапель.

При біомікроскопії на всіх очах кон'юнктива спокійна, ін'єкції немає. Інфільтрат у стадії розсмоктування або рубцювання. У 26 очах (49,06%) — в оптичній зоні, в 27 (50,94%) – поза нею. Межі інфільтрату чіткі, центральна зона частково прозора. У 15 очах (28,3%) спостерігалося формування помутнінь різної інтенсивності в оптичній зоні. Профарбовування флюоресцеїном відсутнє. Рогівкова чутливість знижена в зоні помутніння. Передня камера чиста. На 7 очах (13,21%) починає формуватися васкуляризація з периферії до помутніння. Рефлекс з очного дна може бути частково відновлений.

За даними ОКТ-рогівки: товщина рогівки – 610,1±52,3 мкм, строми – 540,6±50,2 мкм, інфільтрату – 120,3±52,1 мкм, ширина – 540,2±110,1 мкм, площа – 0,11±0,07 мм².

Всім пацієнтам було призначено інстиляції крапель які покращують метаболізм рогівки.

При огляді 53 очей через 3 місяці. НКГЗ склала 0,51±0,16, МКГЗ – 0,62±0,14. ВОТ нормальний на всіх очах. На 2 очах (3,77%) нормалізація ВОТ досягалася призначенням гіпотензивних крапель.

При біомікроскопії на всіх очах кон'юнктива спокійна, без запалення. Рогівка частково прозора або з центральним помутнінням різної інтенсивності (20 очей –

37,74%). Інфільтрат повністю розсмоктався, залишкове помутніння без активного запалення. Передня камера чиста. Рефлекс з очного дна відновлений.

При проведенні ОКТ-рогівки: загальна товщина рогівки – 560,2±48,1 мкм, строми – 495,3±42,9 мкм, інфільтрат не візуалізується або ≤25,7±18,1 мкм, ширина – 180,6±60,2 мкм, площа – 0,02±0,01 мм². На 1 оці (1,89%) виконано пересадку рогівки. У 2 випадках (3,77%) спостерігалась вторинна глаукома.

В таблиці 3.10 наведено динаміку гостроти зору на очах із бактеріальним кератитом у пацієнтів без цукрового діабету (M±SD).

Таблиця 3.10

Динаміка гостроти зору на очах із бактеріальним кератитом у пацієнтів без цукрового діабету (M±SD), n=53

Показник	При зверненні (M±SD)	3 доба (M±SD)	10 доба (M±SD)	1 місяць (M±SD)	3 місяці (M±SD)	p-value (ANOVA)
НКГЗ	0.13±0.11	0.18±0.12	0.24±0.14	0.38±0.15	0.51±0.16	<0.001
МКГЗ	0.17±0.14	0.24±0.15	0.33±0.17	0.48±0.16	0.62±0.14	<0.001

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірів (Repeated Measures ANOVA).

Як видно із табл 3.10 на очах із бактеріальним кератитом у пацієнтів без цукрового діабету НКГЗ та МКГЗ статистично значуще збільшилася в 4 рази ($p<0.001$) через 3 місяці після лікування порівняно з даними при зверненні, що вказує на покращення зорових функцій під впливом проведеного лікування.

В таблицях 3.11-3.15 наведено динаміку показників ОКТ-рогівки на очах із бактеріальним кератитом у пацієнтів без цукрового діабету (M±SD).

Таблиця 3.11

Динаміка показника: Загальна товщина рогівки (μm), n=53

Період	При зверненні	3 доба	10 доба	1 місяць	3 місяці
M±SD	755.7±66.7	720.5±60.2	680.2±58.8	610.1±52.3	560.2±48.1
p-value (ANOVA)	<0.001				

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірів (Repeated Measures ANOVA).

Як видно із табл 3.11 на очах із бактеріальним кератитом у пацієнтів без цукрового діабету спостерігається статистично достовірне поступове зменшення товщини рогівки на 26% (p<0.001) через 3 місяці спостережень, що свідчить про зменшення набряку.

Таблиця 3.12

Динаміка показника: Товщина строми (µm), n=53

Період	При зверненні	3 доба	10 доба	1 місяць	3 місяці
M±SD	680.5±70.3	640.8±65.1	595.4±60.3	540.7±50.2	495.3±42.9
p-value (ANOVA)	<0.001				

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірів (Repeated Measures ANOVA).

Як видно із табл 3.12 на очах із бактеріальним кератитом у пацієнтів без цукрового діабету спостерігається вірогідне (p<0.001) зменшення товщини строми на 27% через 3 місяці спостережень, що узгоджується з регресією запального процесу.

Таблиця 3.13

Динаміка показника: Товщина інфільтрату (µm), n=53

Період	При зверненні	3 доба	10 доба	1 місяць	3 місяці
M±SD	384.6±84.5	320.1±76.4	210.6±65.3	120.3±52.1	25.7±18.1
p-value (ANOVA)	<0.001				

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірів (Repeated Measures ANOVA).

Як видно із табл 3.13 на очах із бактеріальним кератитом у пацієнтів без цукрового діабету спостерігається вірогідне (p<0.001) зменшення товщини інфільтрату на 93% через 3 місяці спостережень, що підтверджує ефективність терапії запального процесу.

Таблиця 3.14

Динаміка показника: Ширина інфільтрату (µm), n=53

Період	При зверненні	3 доба	10 доба	1 місяць	3 місяці

M±SD	1689.1 ± 167.4	1420.8 ± 160.3	980.4 ± 150.2	540.2 ± 110.1	180.6 ± 60.2
p-value (ANOVA)	<0.001				

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірів (Repeated Measures ANOVA).

Як видно із табл 3.14 на очах із бактеріальним кератитом у пацієнтів без цукрового діабету спостерігається статистично значуще ($p<0.001$) зменшення ширини інфільтрату на 89% через 3 місяці спостережень, що відповідає клінічному покращенню.

Таблиця 3.15

Динаміка показника: Площа інфільтрату (мм²), n=53

Період	При зверненні	3 доба	10 доба	1 місяць	3 місяці
M±SD	0.54±0.16	0.42±0.14	0.28±0.12	0.11±0.07	0.02±0.01
p-value (ANOVA)	<0.001				

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірів (Repeated Measures ANOVA).

Як видно із табл 3.15 на очах із бактеріальним кератитом у пацієнтів без цукрового діабету спостерігається статистично значуще ($p<0.001$) зменшення площі інфільтрату на 96% через 3 місяці спостережень, що також відповідає клінічному покращенню.

В таблиці 3.16 наведено ускладнення бактеріального кератиту на очах пацієнтів без цукрового діабету (2 група спостереження), (в%, P ± m).

Таблиця 3.16

Ускладнення бактеріального кератиту на очах пацієнтів без цукрового діабету (2 група спостереження), (в%, P ± m)

Ускладнення (n=53)	Кількість очей (в%, P ± m)	Статистичний показник, вирогідність відмінностей (p)
виразка рогівки	1 (1,89±1,88)	$\chi^2 = 39,74$; $p < 0,001$
передній увеїт	2 (3,77±2,64)	
помутніння рогівки	20 (37,74±6,61)	

васкуляризація рогівки	7 (13,21±4,69)	
вторинна глаукома	2 (3,77±2,64)	

Для оцінки статистичної значущості відмінностей між частотами різних ускладнень використано χ^2-критерій Пірсона

Як видно із табл 3.16, у пацієнтів без цукрового діабету найчастішим ускладненням бактеріального кератиту було помутніння рогівки – у $37,74 \pm 6,61$ % випадків. Васкуляризація рогівки спостерігалась у $13,21 \pm 4,69$ % випадків, передній увеїт і вторинна глаукома – по $3,77 \pm 2,64$ % кожне. Виразка рогівки відзначалась лише в одному випадку ($1,89 \pm 1,88$ %). Застосування χ^2-критерію Пірсона виявило високий рівень статистичної значущості нерівномірності розподілу ускладнень ($\chi^2 = 39,74$; $p < 0,001$), що вказує на переважання окремих ускладнень серед пацієнтів без ЦД.

Висновки до розділу 3

При проведенні нами досліджень було встановлено, що серед пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу в умовах воєнного стану найпоширенішим чинником виявилося порушення режиму носіння контактних лінз – 28,07 % випадків ($\chi^2 = 18,04$; $df = 6$; $p < 0.05$). Друге місце посідає травматичне ураження рогівки – 22,81 %. Досить часто відмічалися випадки синдрому сухого ока (17,54 %) та хімічних ушкоджень (10,53 %). Менш поширеними були інфекційний блефарит (8,77 %), імуносупресивні стани (7,02 %) та порушення слізної плівки (5,26 %).

Було встановлено, що на очах з бактеріальним кератитом у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу при терміні спостереження 3 місяці НКГЗ статистично значуще збільшилася в 5 разів, МКГЗ в 4 рази ($p<0.001$), поступово зменшувалася: товщина рогівки на 22%, товщина строми на 25%, товщина та ширина інфільтрату на 86% , площа інфільтрату на 91% ($p<0.001$), що вказує на регрес запального процесу та ефективність терапії.

Статистичний аналіз частоти ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів із ЦД 2 типу показав ($\chi^2 = 15,55$ при $df = 8$, $p < 0,05$), що найчастішими ускладненнями були помутніння рогівки ($17,54 \pm 4,86$ %), васкуляризація рогівки ($12,28 \pm 4,23$ %) та передній увеїт ($8,77 \pm 3,73$ %). Дещо рідше спостерігалися рубцеві зміни рогівки ($7,02 \pm 3,33$ %) та вторинна глаукома ($7,02 \pm 3,33$ %). Виразка

рогівки та васкуляризоване більмо були виявлені у 5,26 ± 2,93 % випадків кожне. Перфорація рогівки та рецидив кератиту відзначались поодиноко – по 1 випадку (1,75 ± 1,72 %).

Встановлено, що найбільш частим етіологічним чинником розвитку бактеріального кератиту у пацієнтів без цукрового діабету в умовах воєнного стану був інфекційний блефарит (37,74 ± 6,65 %), що вірогідно переважає серед інших причин ($\chi^2 = 15,21$; df = 4; $p < 0,05$). Другим за частотою фактором є травма рогівки (22,64 ± 5,87 %), а третім – порушення режиму носіння контактних лінз (20,75 ± 5,6 %). Рідше причинами розвитку кератиту виступали хімічні ушкодження (13,21 ± 4,68 %) та застосування стероїдних препаратів (5,66 ± 3,19 %).

На очах із бактеріальним кератитом у пацієнтів без цукрового діабету при терміні спостереження 3 місяці НКГЗ та МКГЗ вірогідно збільшувалася в 4 рази ($p<0.001$), поступово зменшувалася: товщина рогівки на 26%, товщина строми на 27%, товщина інфільтрату на 93%, ширина інфільтрату на 89% ($p<0.001$), площа інфільтрату на 96% через 3 місяці після лкування порівняно з даними при зверненні, що вказує на регрес запального процесу та ефективність терапії.

Статистичний аналіз частоти ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів без цукрового діабету показав ($\chi^2 = 39,74$; $p<0,001$), що найчастішим ускладненням бактеріального кератиту було помутніння рогівки – у 37,74 ± 6,61 % випадків. Васкуляризація рогівки спостерігалась у 13,21 ± 4,69 % випадків, передній увеїт і вторинна глаукома – по 3,77 ± 2,64 % кожне. Виразка рогівки відзначалась лише в одному випадку (1,89 ± 1,88 %).

Даний розділ висвітлений в матеріалах наступних публікацій.

[168] Гудзь А.С., Кадубець С.В. Особливості етіологічних чинників, клінічного перебігу та частоти ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу в умовах воєнного стану в Україні. Архів офтальмології України. 2025;13(2): 21-27.

[169] Hudz AS, Kadubets SV. Clinical course of bacterial keratitis in patients with type 2 diabetes mellitus under martial law in Ukraine. In: Proceedings of the XXXIV

International Scientific and Practical Conference “Latest Scientific Trends in the Development of Education”; 2025 Aug 25–27; Krakow, Poland. p. 27-29.

РОЗДІЛ 4

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ БАКТЕРІАЛЬНОГО КЕРАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА БЕЗ ДІАБЕТУ

В даному розділі наводиться порівняльний аналіз, який дає змогу глибше зрозуміти специфіку розвитку бактеріального кератиту в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу та підкреслює важливість розгляду етіологічних чинників при веденні цих пацієнтів.

В таблиці 4.1 наведено порівняльний аналіз етіологічних чинників розвитку бактеріального кератиту у пацієнтів без та з цукровим діабетом 2 типу (в%, P ± m).

Таблиця 4.1

Порівняльний аналіз етіологічних чинників розвитку бактеріального кератиту у пацієнтів без та з цукровим діабетом 2 типу

Етіологічний чинник	2 група (Без ЦД)	1 група (З ЦД 2 типу)	Різниця (%)	Рівень значущості (p)
Порушення режиму носіння контактних лінз	20,75 ± 5,6	28,07 ± 5,88	7,32	p = 0,373
Травма рогівки	22,64 ± 5,87	22,81 ± 5,51	0,17	p = 0,983
Хімічні пошкодження	13,21 ± 4,68	10,53 ± 4,05	-2,68	p = 0,661
Інфекційний блефарит	37,74 ± 6,65	8,77 ± 3,72	-28,97	p<0,001

Примітка: Для аналізу даних у даному дослідженні було використано χ^2 (критерій Пірсона) для оцінки відмінності між частотами різних етіологічних чинників бактеріального кератиту у пацієнтів без та з цукровим діабетом 2 типу.

Як видно із табл 4.1, інфекційний блефарит значно частіше зустрічається у пацієнтів без ЦД (37,74%) порівняно з групою хворих на ЦД 2 типу (8,77%). Ця відмінність є високо достовірною (p<0,001). Порушення режиму носіння контактних лінз частіше спостерігалося у пацієнтів із ЦД 2 типу (28,07%) порівняно з пацієнтами без ЦД (20,75%), однак ця різниця не була статистично значущою (p = 0,373). Це може свідчити про більшу роль блефариту та порушення режиму носіння контактних лінз в розвитку бактеріального кератиту в цих групах.

Частоти таких чинників, як травма рогівки та хімічні пошкодження, були подібними між обома групами, і статистично значущих відмінностей за цими показниками не виявлено (p = 0,983 та p = 0,661 відповідно), що вказує на схожі фактори ризику для розвитку бактеріального кератиту в обох групах пацієнтів.

Інші етіологічні чинники між групами не порівнювали, оскільки вони були характерними лише для однієї з груп пацієнтів. Зокрема, синдром сухого ока, порушення іннервації рогівки, порушення слізної плівки та імуносупресивні стани спостерігалися лише в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (2 група), тоді як застосування стероїдних препаратів – лише в групі без цукрового діабету (1 група). У зв'язку з відсутністю цих факторів в одній з груп, порівняння не було проведено.

Порівняльну динаміку гостроти зору в пацієнтів з бактеріальним кератитом з та без цукрового діабету 2 типу протягом періоду спостереження представлено на рис. 4.1.

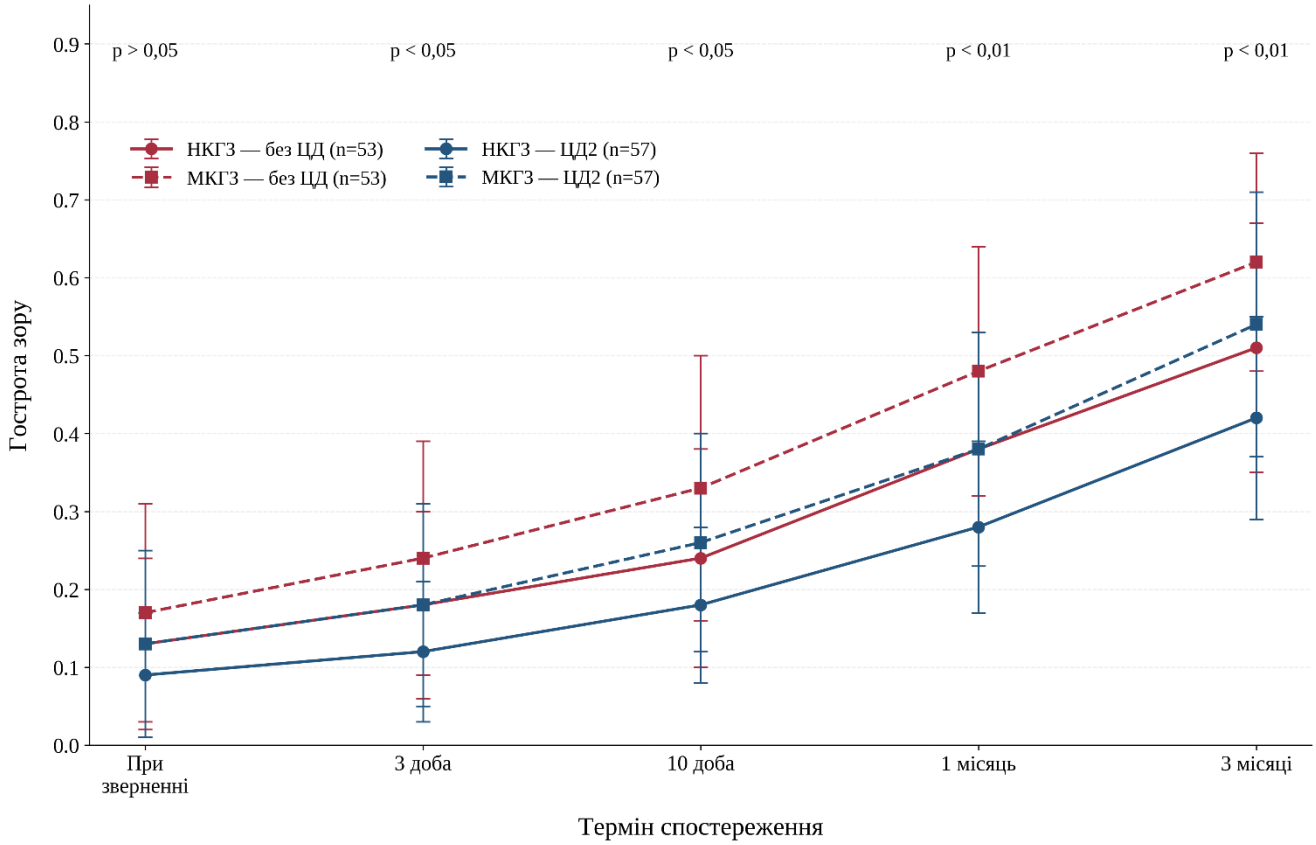


Рис. 4.1. Порівняльна динаміка гостроти зору в пацієнтів з бактеріальним кератитом з та без цукрового діабету 2 типу (M±SD)

Примітка: Статистичний аналіз динаміки зору в кожній групі проводився методом *Repeated Measures ANOVA*, що засвідчив достовірне покращення зору з часом у обох групах (p < 0,001). Порівняння між групами проводилось методом

незалежних t-тестів для кожного терміну. Для кожного етапу (звернення, 3 доба, 10 діб, 1 місяць, 3 місяці) було обчислено t-значення для порівняння середніх показників НКГЗ та МКГЗ між групами.

Як видно із рис. 4.1, упродовж усього періоду лікування бактеріального кератиту гострота зору в пацієнтів без цукрового діабету була на 15–50% статистично значуще вищою порівняно з пацієнтами із цукровим діабетом 2 типу ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Пацієнти без цукрового діабету (1 група) демонстрували більш виражене покращення гостроти зору на кожному етапі лікування, особливо з 3-ї доби, 10-ї доби та в подальші терміни спостереження, що є статистично достовірним. Це може вказувати на негативний вплив цукрового діабету 2 типу на регенерацію та відновлення рогівки при бактеріальному кератиті.

На рис. 4.2 наведено порівняльну динаміку загальної товщини рогівки у пацієнтів з бактеріальним кератитом з та без цукрового діабету 2 типу (M±SD).

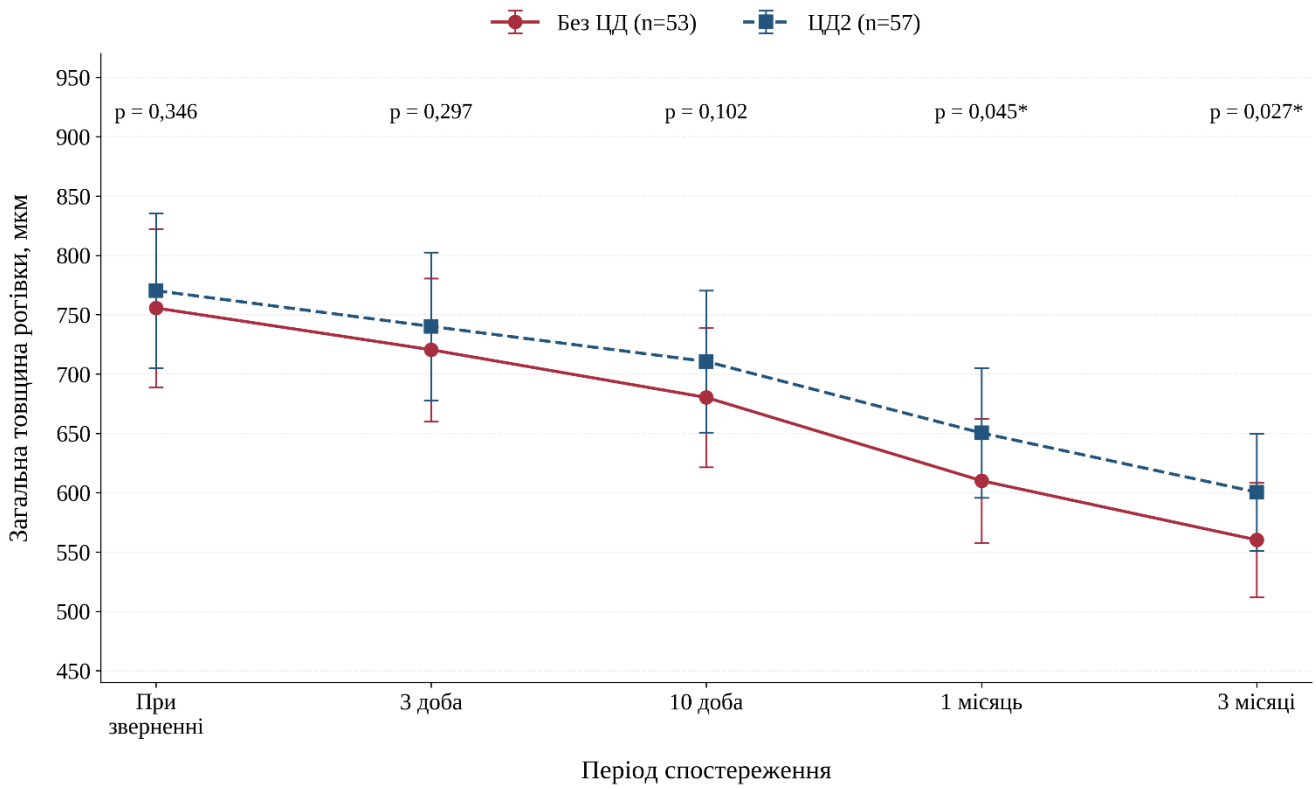


Рис. 4.2. Порівняльна динаміка загальної товщини рогівки (мкм), у пацієнтів з бактеріальним кератитом з та без цукрового діабету 2 типу (M±SD)

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом t-тесту для незалежних вибірок.

В рис. 4.2 порівнюється загальна товщина рогівки між двома групами. Спостерігається, що товщина рогівки при зверненні та через 3 доби не має значних відмінностей між групами (p>0.05). Однак, в 1 місяць і 3 місяці пацієнти без цукрового діабету мають вірогідне зменшення загальної товщини рогівки на 6% (p=0,045) і на 7% (p=0.027) відповідно. Пацієнти без цукрового діабету мають кращі показники зменшення товщини рогівки в порівнянні з пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу, що може вказувати на більшу ефективність лікування у пацієнтів без діабету.

На рис. 4.3 показано порівняльну динаміку товщини строми у пацієнтів з бактеріальним кератитом з та без цукрового діабету 2 типу (M±SD).

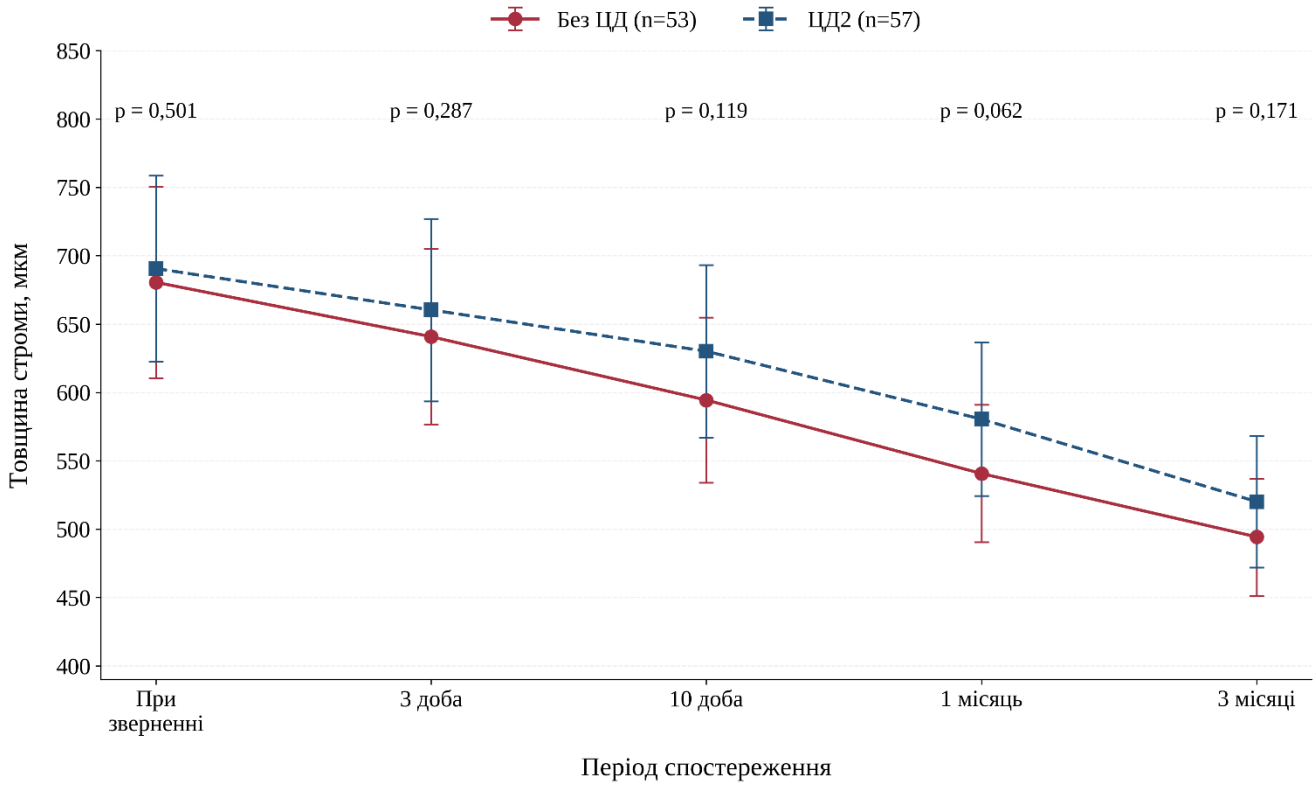


Рис. 4.3. Порівняльна динаміка товщини строми (μm), у пацієнтів з бактеріальним кератитом з та без цукрового діабету 2 типу (M±SD).

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом t-тесту для незалежних вибірок.

Як видно із рис. 4.3 порівняння товщини строми рогівки між двома групами не показало значних відмінностей (p>0.05) на кожному етапі спостереження. Зниження товщини строми рогівки на 3 місяці не відрізняється між групами, що

може свідчити про подібну ефективність терапії для пацієнтів з і без цукрового діабету.

На рис. 4.4 показано порівняльну динаміку товщини інфільтрату у пацієнтів з бактеріальним кератитом з та без цукрового діабету 2 типу (M±SD).

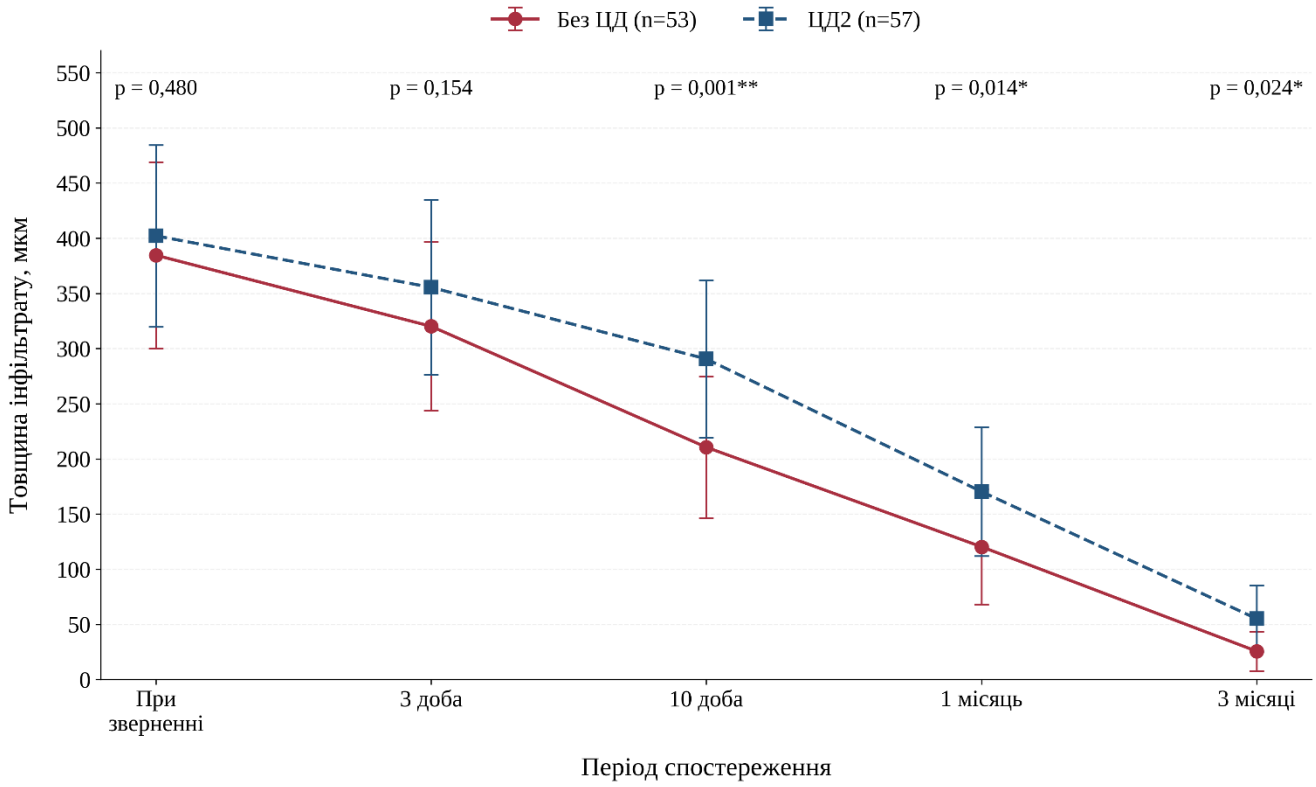


Рис. 4.4. Порівняльна динаміка товщини інфільтрату (мкм), у пацієнтів з бактеріальним кератитом з та без цукрового діабету 2 типу (M±SD).

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом t-тесту для незалежних вибірок.

Як видно із рис. 4.4, товщина інфільтрату у пацієнтів з цукровим діабетом є більшою на всіх етапах порівняння ($p<0.05$), що свідчить про повільніше розсмоктування інфільтрату порівняно з пацієнтами без діабету. Пацієнти з цукровим діабетом мають більш виражений інфільтрат, що може свідчити про повільнішу регресію запалення на тлі діабету.

На рис. 4.5 наведено порівняльну динаміку ширини інфільтрату у пацієнтів з бактеріальним кератитом з та без цукрового діабету 2 типу (M±SD).

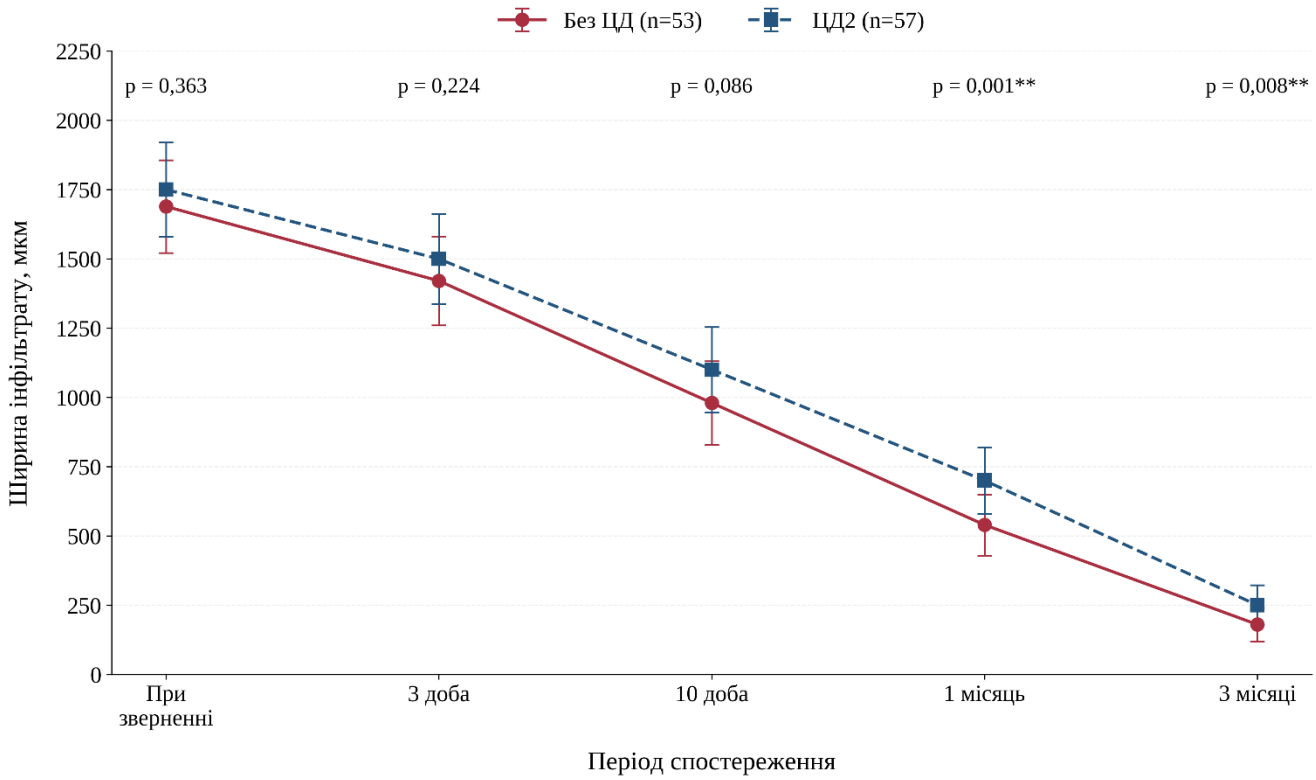


Рис. 4.5. Порівняльна динаміка ширини інфільтрату (мкм), у пацієнтів з бактеріальним кератитом з та без цукрового діабету 2 типу (M±SD).

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом t-тесту для незалежних вибірок.

Як видно із рис. 4.5, пацієнти з цукровим діабетом мають більшу ширину інфільтрату на всіх етапах спостереження, що є статистично значущим ($p<0.05$) через 1 місяць та 3 місяці. Ширина інфільтрату значно більша у пацієнтів з цукровим діабетом, що може вказувати на важчий перебіг бактеріального кератиту у цієї групи.

На рис. 4.6 наведено порівняльну динаміку площі інфільтрату у пацієнтів з бактеріальним кератитом з та без цукрового діабету 2 типу (M±SD).

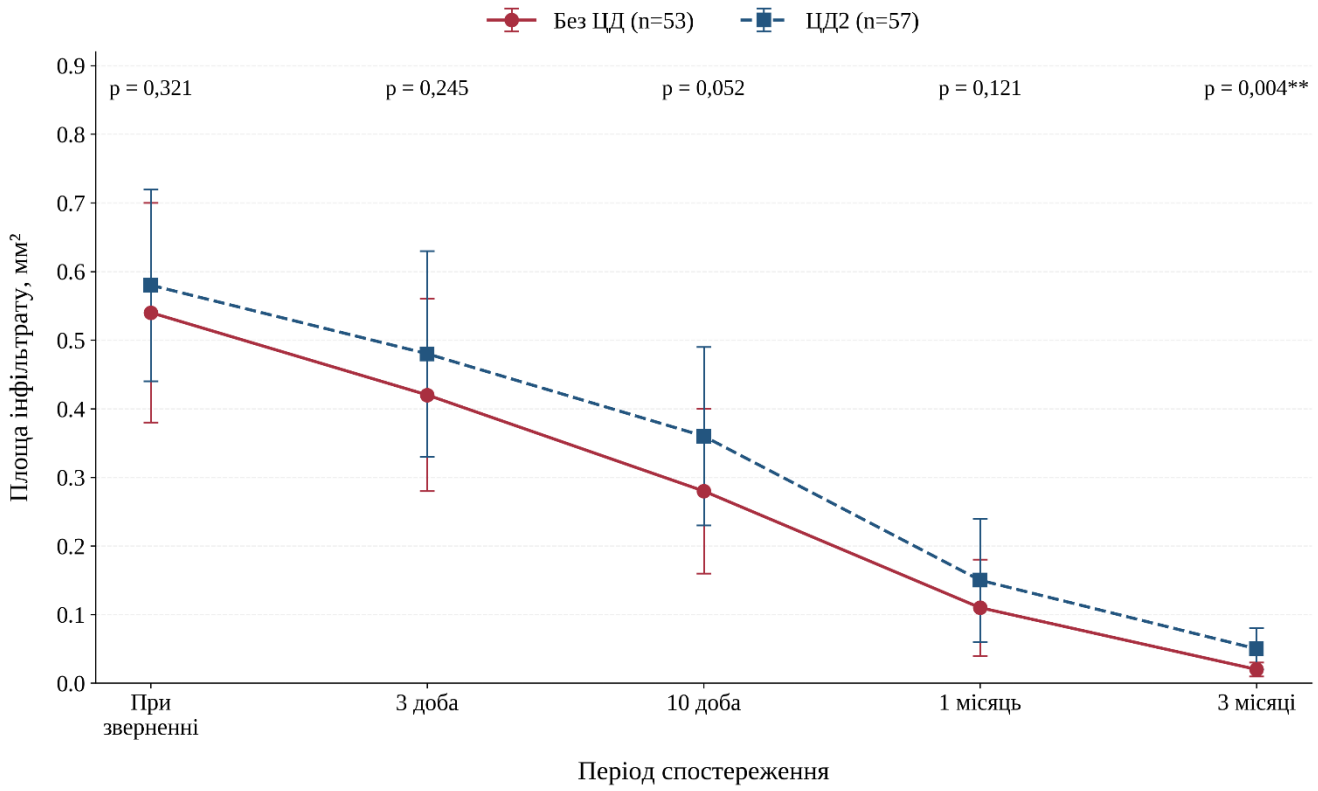


Рис. 4.6. Порівняльна динаміка площі інфільтрату (мм²), у пацієнтів з бактеріальним кератитом з та без цукрового діабету 2 типу (M±SD).

Примітка: Статистичний аналіз проведено методом t-тесту для незалежних вибірок.

Як видно із рис. 4.6, площа інфільтрату є значно більшою у пацієнтів з цукровим діабетом, особливо через 3 місяці, коли ця різниця досягає статистичної значущості ($p<0.05$). Площа інфільтрату вказує на більш важкий перебіг захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом, що може вимагати особливого підходу до лікування.

В таблиці 4.2 наведено ускладнення бактеріального кератиту на очах пацієнтів без цукрового діабету (2 група спостереження) порівняно з пацієнтами із цукровим діабетом 2 типу (1 група спостереження), (в%, P ± m).

Таблиця 4.2

Ускладнення бактеріального кератиту на очах пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (1 група спостереження) порівняно з пацієнтами без цукрового діабету (2 група спостереження), (в%, P ± m)

Ускладнення	2 група (n=53), % ± m	1 група (n=57), % ± m	χ^2 / p-value
Виразка рогівки	1,89 ± 1,88	5,26 ± 2,93	$\chi^2 = 1,37$; $p > 0,05$

Передній увеїт	3,77 ± 2,64	8,77 ± 3,73	$\chi^2 = 1,85$; $p > 0,05$
Помутніння рогівки	37,74 ± 6,61	17,54 ± 4,86	$\chi^2 = 6,57$; $p < 0,05$
Рубцеві зміни рогівки	–	7,02 ± 3,33	–
Васкуляризація рогівки	13,21 ± 4,69	12,28 ± 4,23	$\chi^2 = 0,03$; $p > 0,05$
Васкуляризоване більмо рогівки	–	5,26 ± 2,93	–
Вторинна глаукома	3,77 ± 2,64	7,02 ± 3,33	$\chi^2 = 0,74$; $p > 0,05$
Перфорація рогівки	–	1,75 ± 1,72	–
Рецидив кератиту	–	1,75 ± 1,72	–

Примітка: усі статистичні розрахунки між групами виконано за допомогою χ^2-критерію Пірсона**.** У випадках, де дані були відсутні в одній із груп, статистичне порівняння не проводилось.

Як видно з табл 4.2, ускладнення бактеріального кератиту спостерігалися в обох групах, однак з різною частотою. Найбільш частим ускладненням у пацієнтів без діабету було помутніння рогівки (37,74%), тоді як у групі з ЦД 2 типу – воно спостерігалося значно рідше (17,54%, $p < 0,05$). У той же час, кількість ускладнень, характерних для важчого перебігу (виразка, передній увеїт, вторинна глаукома, перфорація), була вищою у пацієнтів із цукровим діабетом, хоча статистично достовірних відмінностей ($p > 0,05$) для більшості з них не виявлено.Отримані дані свідчать про різницю у структурі ускладнень між пацієнтами з бактеріальним кератитом залежно від наявності цукрового діабету. У групі без діабету частіше фіксувалося некритичне помутніння рогівки, у той час як у пацієнтів з ЦД 2 типу – важчі ускладнення (виразка, перфорація, рецидиви), що вказує на ускладненіший перебіг захворювання та необхідність ретельнішого моніторингу і тривалішого лікування в цій групі.

Висновки до розділу 4

У ході дослідження було проведено порівняльний аналіз клінічного перебігу бактеріального кератиту у двох групах пацієнтів – без цукрового діабету (2 група) та із цукровим діабетом 2 типу (1 група) – із залученням об’єктивних ОКТ-показників та оцінкою частоти ускладнень.

За результатами ОКТ-дослідження у обох групах виявлено статистично значуще ($p<0,001$) поступове зменшення загальної товщини рогівки, товщини строми, а також товщини, ширини та площі інфільтрату впродовж 3 місяців лікування**.** Це свідчить про ефективність терапії та зниження запальної реакції. Втім, при міжгруповому порівнянні на всіх етапах спостереження пацієнти з цукровим діабетом мали достовірно вищі показники: товщина рогівки та строми була більшою ($p<0,05$), що вказує на вираженіший набряк; інфільтрат мав більші розміри (товщина, ширина, площа), особливо на початку лікування. У пацієнтів із ЦД спостерігалося повільніше зменшення розмірів інфільтрату, що може свідчити про уповільнення репаративних процесів.

Ускладнення в обох групах були представлені переважно хронічними змінами (помутніння рогівки, васкуляризація), однак у групі з цукровим діабетом відзначалась більша частота тяжчих ускладнень, таких як: виразка рогівки (5,26% проти 1,89%); передній увеїт (8,77% проти 3,77%); вторинна глаукома (7,02% проти 3,77%); перфорація рогівки, рецидиви та більма (виявлені лише у 2 групі). Натомість частота помутніння рогівки була вищою у пацієнтів без діабету (37,74% проти 17,54%, $p<0,05$), що ймовірно пов’язано з інтенсивнішою локальною імунною відповіддю у метаболічно компенсованих пацієнтів.

Цукровий діабет 2 типу є фактором, що ускладнює перебіг бактеріального кератиту, зумовлюючи вираженішу запальну реакцію, більшу глибину ураження та повільніше відновлення тканин.

Пацієнти з ЦД мають вищий ризик тяжких ускладнень, включно з перфорацією та рецидивами.

Використання ОСТ-рогівки дозволяє об’єктивно відстежувати динаміку морфологічних змін і є цінним інструментом моніторингу ефективності лікування.

Отримані дані підкреслюють необхідність індивідуалізованого підходу до лікування бактеріального кератиту у пацієнтів з супутнім ЦД, включаючи тісну міждисциплінарну співпрацю з ендокринологами.

Даний розділ висвітлений в матеріалах наступних публікацій.

1. [170] Сергієнко ВО, Гудзь АС, Кадубець СВ, Давтян ЛЛ, Захаревич ГЄ. Порівняльний аналіз етіологічних чинників та частоти ускладнень бактеріального

кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та без цукрового діабету в умовах воєнного стану в Україні. Архів офтальмології України. 2025;13(3): 53-57. doi:10.22141/2309-8147.13.3.2025.423.

РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ ВМІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 ТА БІЛКА ЩІЛЬНИХ МІЖКЛІТИННИХ КОНТАКТІВ У СЛІЗНІЙ РІДИНІ, ЇХ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ РОЛІ ТА ЗВ'ЯЗКУ З КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ І УСКЛАДНЕННЯМИ БАКТЕРІАЛЬНОГО КЕРАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА БЕЗ НЬОГО

У даному розділі наведено результати дослідження концентрацій інтерлейкіну-6 (IL-6) та білка щільних міжклітинних контактів (ZO-1) у слізній рідині пацієнтів із бактеріальним кератитом та його поєднанням із цукровим діабетом 2 типу, а також у осіб контрольної групи.

Проведено порівняльний аналіз рівнів досліджуваних біомаркерів між трьома клінічними групами з метою оцінки особливостей локальної запальної відповіді та стану епітеліального бар'єра рогівки за умов інфекційного ураження. Окремо проаналізовано зміни концентрацій IL-6 як ключового прозапального цитокіну та ZO-1 як структурного білка tight junctions, що відображає цілісність міжклітинних контактів епітелію.

У роботі також враховано вплив супутнього цукрового діабету 2 типу як фактора, що потенційно модифікує перебіг бактеріального кератиту. У цьому контексті проведено порівняння показників між пацієнтами з ізольованим бактеріальним кератитом та пацієнтами з поєднаною патологією, що дозволило оцінити роль метаболічних порушень у формуванні більш вираженої запальної відповіді та порушення бар'єрної функції рогівки.

Для обробки отриманих даних застосовувалися методи непараметричної статистики у зв'язку з відсутністю нормального розподілу більшості досліджуваних показників, що було підтверджено за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Результати наведено у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу (Me [Q1;Q3]), що є коректним для опису асиметричних розподілів біомаркерів запалення.

Також у розділі представлено аналіз міжгрупових відмінностей із використанням критерію Kruskal–Wallis test з подальшим post hoc аналізом за

методом Dunn, що дозволило визначити статистично значущі відмінності як між контрольною та клінічними групами, так і між групами пацієнтів із бактеріальним кератитом залежно від наявності цукрового діабету 2 типу.

Окрему увагу приділено інтерпретації отриманих результатів у контексті патофізіологічних механізмів запалення та порушення міжклітинних контактів епітелію рогівки. Проведено оцінку кратності змін концентрацій IL-6 та ZO-1 відносно контрольної групи, що дозволило більш наочно охарактеризувати ступінь вираженості патологічних змін у досліджуваних групах.

Таким чином, представлений у розділі аналіз спрямований на комплексну оцінку взаємозв'язку між локальною прозапальною відповіддю та порушенням структурної цілісності епітелію рогівки у пацієнтів із бактеріальним кератитом, а також на визначення впливу супутнього цукрового діабету 2 типу на вираженість цих змін.

5.1. Аналіз вмісту інтерлейкіну-6 у слізній рідині пацієнтів із бактеріальним кератитом з цукровим діабетом 2 типу

Одним із ключових компонентів місцевої запальної відповіді при інфекційних ураженнях рогівки є прозапальний цитокін інтерлейкін-6 (IL-6). Відомо, що IL-6 бере участь у регуляції гострої фази запалення, активації нейтрофілів, стимуляції продукції медіаторів запалення та підтриманні локальної імунної відповіді. Підвищення концентрації IL-6 у слізній рідині розглядається як один із маркерів активності запального процесу на поверхні ока. З метою оцінки активності локального запалення було проведено визначення концентрації IL-6 у слізній рідині пацієнтів досліджуваних груп. Під час статистичного аналізу за критерієм Шапіро–Вілка встановлено відсутність нормального розподілу для більшості досліджуваних показників, у зв'язку з чим результати наведено у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу — Me [Q1;Q3]. Для оцінки міжгрупових відмінностей використовували критерій Kruskal–Wallis test з подальшим post hoc аналізом Dunn.

В таблиці 5.1 наведено вміст IL-6 у слізній рідині на очах пацієнтів із бактеріальним кератитом та його поєднанням із цукровим діабетом 2 типу, а також у осіб контрольної групи.

Таблиця 5.1

Вміст IL-6 у слізній рідині пацієнтів досліджуваних груп, Me [Q1;Q3]

Група дослідження, (кількісь очей)	IL-6, pg/ml	p
Контрольна група (n=28)	18 [12;25]	–
Бактеріальний кератит (n=32)	245 [170;390]	p<0,001[1]
Бактеріальний кератит + ЦД2 (n=28)	430 [310;610]	p<0,001[1]; p=0,02[2]

Примітка:

Перевірку нормальності розподілу проводили за критерієм Шапіро–Вілка. У зв'язку з ненормальним характером розподілу даних застосовували непараметричні методи статистичного аналізу. Статистичний аналіз проводили за допомогою критерію Kruskal–Wallis test з подальшим post hoc аналізом Dunn.

Дані наведені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу – Me [Q1;Q3];

[1] – статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою;

[2] – статистично значущі відмінності порівняно з групою бактеріального кератиту без супутнього ЦД2.

Як видно із табл. 5.1, у пацієнтів із бактеріальним кератитом спостерігалося достовірне підвищення вмісту IL-6 у слізній рідині порівняно з контрольною групою. У контрольній групі медіана вмісту IL-6 становила 18 [12;25] pg/ml, що відповідало низькому фізіологічному рівню прозапальної активності слізної рідини. У пацієнтів із бактеріальним кератитом без супутнього цукрового діабету рівень IL-6 підвищувався до 245 [170;390] pg/ml, що у 13,6 раза перевищувало показники контрольної групи (p<0,001). У групі пацієнтів із бактеріальним кератитом та супутнім ЦД2 вміст IL-6 досягав 430 [310;610] pg/ml, що було у 23,9 раза вище порівняно з контролем та у 1,8 раза вище порівняно з пацієнтами без супутнього цукрового діабету.

Отримані результати свідчать про більш виражену активацію прозапальної відповіді у пацієнтів із супутнім ЦД2. Відомо, що цукровий діабет супроводжується розвитком хронічного системного запалення низької інтенсивності, активацією оксидативного стресу та порушенням процесів

мікроциркуляції, що може призводити до більш тяжкого перебігу інфекційних уражень рогівки.

В таблиці 5.2 наведено кореляцію між вмістом IL-6 у слізній рідині та товщиною інфільтрату рогівки при первинному зверненні у пацієнтів із бактеріальним кератитом та його поєднанням із ЦД 2 типу.

Таблиця 5.2

Кореляція між вмістом IL-6 у слізній рідині та товщиною інфільтрату рогівки при первинному зверненні у пацієнтів із бактеріальним кератитом з ЦД2

Група	IL-6 (pg/ml)	Товщина інфільтрату (μm)	Spearman ρ	p-value
Бактеріальний кератит (n=32)	245 [170;390]	378.4 ± 83.2	0.52	0.003
Бактеріальний кератит + ЦД2 (n=28)	430 [310;610]	401.8 ± 82.9	0.74	<0.001

Примітка:

Вміст IL-6 наведений як медіана з міжквартильним інтервалом (Me [Q1;Q3]) у зв'язку з ненормальним розподілом показника. Морфометричні параметри інфільтрату представлені як середнє значення ± стандартне відхилення (M ± SD). Кореляційний аналіз виконано за методом рангової кореляції Спірмена (ρ).

Як видно із табл. 5.2, у пацієнтів обох клінічних груп виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем IL-6 у слізній рідині та товщиною інфільтрату рогівки.

У групі пацієнтів із бактеріальним кератитом без супутнього цукрового діабету 2 типу встановлено помірну кореляцію ($\rho = 0.52$; $p = 0.003$), що свідчить про залежність між активністю локального запального процесу та ступенем потовщення інфільтрату.

У пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД 2 типу виявлено виражену кореляційну залежність ($\rho = 0.74$; $p < 0.001$), що вказує на більш тісний зв'язок між рівнем IL-6 та структурними змінами рогівки.

Отримані результати свідчать про посилення запально-деструктивних процесів у рогівці на тлі цукрового діабету 2 типу.

В таблиці 5.3 наведено кореляцію між вмістом IL-6 у слізній рідині та шириною інфільтрату рогівки при первинному зверненні у пацієнтів із бактеріальним кератитом з ЦД2.

Таблиця 5.3

Кореляція між вмістом IL-6 у слізній рідині та шириною інфільтрату рогівки при первинному зверненні у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2

Група	IL-6 (pg/ml)	Ширина інфільтрату (μm)	Spearman ρ	p-value
Бактеріальний кератит (n=32)	245 [170;390]	1655.2 ± 162.1	0.48	0.006
Бактеріальний кератит + ЦД2 (n=28)	430 [310;610]	1728.6 ± 168.4	0.69	<0.001

Примітка:

Вміст IL-6 наведений як медіана з міжквартильним інтервалом (Me [Q1;Q3]) у зв'язку з ненормальним розподілом показника. Морфометричні параметри інфільтрату представлені як середнє значення ± стандартне відхилення (M ± SD). Кореляційний аналіз виконано за методом рангової кореляції Спірмена (ρ).

Як видно із табл. 5.3, при аналізі взаємозв'язку між рівнем IL-6 та шириною інфільтрату встановлено позитивну кореляцію в обох досліджуваних групах.

У пацієнтів без цукрового діабету 2 типу виявлено помірний кореляційний зв'язок ($\rho = 0.48$; $p = 0.006$), що відображає залежність між інтенсивністю запалення та горизонтальним поширенням інфільтративного процесу.

У групі пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу кореляція є вираженою ($\rho = 0.69$; $p < 0.001$), що свідчить про більш значущу роль IL-6 у формуванні площі ураження рогівки за наявності метаболічних порушень.

Таким чином, цукровий діабет асоціюється з посиленням зв'язку між рівнем запалення та поширеністю інфільтрації рогівки.

В таблиці 5.4 наведено кореляцію між вмістом IL-6 у слізній рідині та площею інфільтрату рогівки при первинному зверненні у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2.

Таблиця 5.4

Кореляція між вмістом IL-6 у слізній рідині та площею інфільтрату рогівки при первинному зверненні у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2

Група	IL-6 (pg/ml)	Площа інфільтрату	Spearman ρ	p-value
Бактеріальний кератит (n=32)	245 [170;390]	0.53 ± 0.15	0.45	0.009
Бактеріальний кератит + ЦД2 (n=28)	430 [310;610]	0.57 ± 0.14	0.66	<0.001

Примітка:

Вміст IL-6 наведений як медіана з міжквартильним інтервалом (Me [Q1;Q3]) у зв'язку з ненормальним розподілом показника. Морфометричні параметри інфільтрату представлені як середнє значення ± стандартне відхилення (M ± SD). Кореляційний аналіз виконано за методом рангової кореляції Спірмена (ρ).

Як видно із табл. 5.4, при оцінці взаємозв'язку між рівнем IL-6 та площею інфільтрату встановлено позитивну кореляцію в обох клінічних групах.

У пацієнтів із бактеріальним кератитом без цукрового діабету 2 типу виявлено помірний кореляційний зв'язок ($\rho = 0.45$; $p = 0.009$), що свідчить про залежність між активністю місцевого запалення та загальною площею ураження рогівки.

У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу кореляція є більш вираженою ($\rho = 0.66$; $p < 0.001$), що відображає посилення взаємозв'язку між рівнем IL-6 та ступенем тканинного ушкодження.

Отримані результати підтверджують значущу роль цукрового діабету 2 типу як фактора, що підсилює запально-деструктивні процеси при бактеріальному кератиті.

5.2. Аналіз вмісту ZO-1 у слізній рідині пацієнтів із бактеріальним кератитом та цукровим діабетом 2 типу

Одним із ключових структурних компонентів епітеліального бар'єра рогівки є білок щільних міжклітинних контактів zonula occludens-1 (ZO-1). Він бере участь у формуванні та стабілізації tight junctions, забезпечуючи бар'єрну функцію епітелію та регуляцію парацелюлярної проникності.

При бактеріальному кератиті відбувається ушкодження епітелію рогівки, деградація міжклітинних контактів та порушення цілісності бар'єрного шару. Унаслідок цього внутрішньоклітинні та мембранозв'язані білки, зокрема ZO-1, можуть вивільнятися у слізну рідину, де їх концентрація відображає ступінь епітеліального ушкодження.

Таким чином, у даному дослідженні концентрацію ZO-1 у слізній рідині розглядали як маркер ушкодження епітеліального бар'єра рогівки, що зростає при більш тяжкому перебігу запального процесу.

В таблиці 5.5 наведено вміст ZO-1 у слізній рідині на очах пацієнтів із бактеріальним кератитом та його поєднанням із цукровим діабетом 2 типу, а також у осіб контрольної групи.

Таблиця 5.5

Вміст ZO-1 у слізній рідині пацієнтів досліджуваних груп, Me [Q1;Q3]

Група дослідження, (кількісь очей)	ZO-1, ng/ml	p
Контрольна група (n=28)	2.1 [1.4;3.2]	–
Бактеріальний кератит (n=32)	6.8 [4.9;9.5]	p<0,001[1]
Бактеріальний кератит + ЦД2 (n=28)	9.6 [7.2;13.4]	p<0,001[1]; p=0,01[2]

Примітка:

Перевірку нормальності розподілу проводили за критерієм Шапіро–Вілка. У зв'язку з ненормальним характером розподілу даних застосовували непараметричні методи статистичного аналізу. Статистичний аналіз проводили за допомогою критерію Kruskal–Wallis test з подальшим post hoc аналізом Dunn.

Дані наведені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу – Me [Q1;Q3];

[1] – статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою;

[2] – статистично значущі відмінності порівняно з групою бактеріального кератиту без супутнього ЦД2.

Як видно із табл. 5.5, у пацієнтів із бактеріальним кератитом спостерігалося достовірне підвищення концентрації ZO-1 у слізній рідині порівняно з контрольною групою. У контрольній групі рівень ZO-1 становив 2.1 [1.4;3.2] ng/ml, що відповідало мінімальному рівню епітеліального ушкодження.

У пацієнтів із бактеріальним кератитом без цукрового діабету 2 типу концентрація ZO-1 зростала до 6.8 [4.9;9.5] ng/ml (p<0,001), що відображає значне ушкодження епітеліального бар'єра.

У групі пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 рівень ZO-1 був максимальним – 9.6 [7.2;13.4] ng/ml, що статистично значуще перевищувало як контроль, так і групу без ЦД2.

Отримані результати свідчать, що цукровий діабет 2 типу асоціюється з більш вираженим ушкодженням епітеліального бар'єра рогівки та посиленням його деструкції при бактеріальному кератиті.

У таблиці 5.6 наведено кореляцію між концентрацією ZO-1 у слізній рідині та товщиною інфільтрату рогівки при первинному зверненні у пацієнтів із бактеріальним кератитом та його поєднанням із ЦД 2 типу.

Таблиця 5.6

Кореляція між вмістом ZO-1 у слізній рідині та товщиною інфільтрату рогівки при первинному зверненні у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2

Група	ZO-1 (ng/ml)	Товщина інфільтрату (μm)	Spearman ρ	p-value
Бактеріальний кератит (n=32)	6.8 [4.9;9.5]	378.4 ± 83.2	0.55	0.002
Бактеріальний кератит + ЦД2 (n=28)	9.6 [7.2;13.4]	401.8 ± 82.9	0.76	<0.001

Примітка:

Концентрація ZO-1 наведена як медіана з міжквартильним інтервалом (Me [Q1;Q3]) у зв'язку з ненормальним розподілом показника. Морфометричні параметри інфільтрату представлені як середнє значення ± стандартне відхилення (M ± SD). Кореляційний аналіз виконано за методом рангової кореляції Спірмена (ρ).

Як видно із табл. 5.6, між рівнем ZO-1 у слізній рідині та товщиною інфільтрату рогівки встановлено позитивний кореляційний зв'язок в обох клінічних групах.

У пацієнтів із бактеріальним кератитом без супутнього цукрового діабету 2 типу концентрація ZO-1 становила 6.8 [4.9;9.5] ng/ml, тоді як середня товщина

інфільтрату дорівнювала 378.4 ± 83.2 μm. За результатами кореляційного аналізу встановлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між досліджуваними показниками (ρ = 0.55; p = 0.002), що свідчить про збільшення концентрації ZO-1 при зростанні вираженості інфільтративного процесу в рогівці.

У групі пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД 2 типу рівень ZO-1 був вищим та становив 9.6 [7.2;13.4] ng/ml, а середня товщина інфільтрату – 401.8 ± 82.9 μm. При цьому виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ZO-1 та товщиною інфільтрату (ρ = 0.76; p < 0.001).

Отримані результати свідчать про те, що підвищення концентрації ZO-1 у слізній рідині асоціюється зі збільшенням товщини інфільтрату та прогресуванням запально-деструктивних змін рогівки. Більш виражена сила кореляційного зв'язку у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу може вказувати на посилення ушкодження епітеліального бар'єра рогівки та більш тяжкий перебіг бактеріального кератиту за умов метаболічних порушень.

В таблиці 5.7 наведено кореляцію між вмістом ZO-1 у слізній рідині та шириною інфільтрату рогівки при первинному зверненні у пацієнтів із бактеріальним кератитом та його поєднанням із ЦД 2 типу.

Таблиця 5.7

Кореляція між вмістом ZO-1 у слізній рідині та шириною інфільтрату рогівки при первинному зверненні у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2

Група	ZO-1 (ng/ml)	Ширина інфільтрату (μm)	Spearman ρ	p-value
Бактеріальний кератит (n=32)	6.8 [4.9;9.5]	1655.2 ± 162.1	0.51	0.004
Бактеріальний кератит + ЦД2 (n=28)	9.6 [7.2;13.4]	1728.6 ± 168.4	0.71	<0.001

Примітка:

Вміст ZO-1 наведена як медіана з міжквартильним інтервалом (Me [Q1;Q3]) у зв'язку з ненормальним розподілом показника. Морфометричні параметри інфільтрату представлені як середнє значення ± стандартне відхилення (M ± SD). Кореляційний аналіз виконано за методом рангової кореляції Спірмена (ρ).

Як видно із табл. 5.7, між рівнем ZO-1 у слізній рідині та шириною інфільтрату виявлено позитивний кореляційний зв’язок в обох клінічних групах.

У пацієнтів із бактеріальним кератитом без супутнього цукрового діабету 2 типу концентрація ZO-1 становила 6.8 [4.9;9.5] ng/ml, тоді як середня ширина інфільтрату – 1655.2 ± 162.1 μm. При проведенні кореляційного аналізу встановлено помірний позитивний кореляційний зв’язок між досліджуваними показниками ($\rho = 0.51$; $p = 0.004$), що свідчить про збільшення концентрації ZO-1 при більшому поширенні інфільтративного процесу.

У групі пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД 2 типу рівень ZO-1 був вищим та становив 9.6 [7.2;13.4] ng/ml, а середня ширина інфільтрату – 1728.6 ± 168.4 μm.

Виявлено виражений позитивний кореляційний зв’язок між рівнем ZO-1 та шириною інфільтрату ($\rho = 0.71$; $p < 0.001$).

Отримані результати свідчать про те, що збільшення концентрації ZO-1 у слізній рідині асоціюється з поширенням запально-деструктивного процесу в рогівці. Більш виражена сила кореляції у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу може вказувати на посилення ушкодження епітеліального бар’єра та більш тяжкий перебіг бактеріального кератиту за умов метаболічних порушень.

В таблиці 5.8 наведено кореляцію між вмістом ZO-1 у слізній рідині та площею інфільтрату рогівки при первинному зверненні у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД 2.

Таблиця 5.8

Кореляція між вмістом ZO-1 у слізній рідині та площею інфільтрату рогівки при первинному зверненні у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2

Група	ZO-1 (ng/ml)	Площа інфільтрату	Spearman ρ	p-value
Бактеріальний кератит (n=32)	6.8 [4.9;9.5]	0.53 ± 0.15	0.47	0.007
Бактеріальний кератит + ЦД2 (n=28)	9.6 [7.2;13.4]	0.57 ± 0.14	0.69	<0.001

Примітка:

Вміст ZO-1 наведений як медіана з міжквартильним інтервалом (Me [Q1;Q3]) у зв'язку з ненормальним розподілом показника. Морфометричні параметри інфільтрату представлені як середнє значення ± стандартне відхилення (M ± SD). Кореляційний аналіз виконано за методом рангової кореляції Спірмена (ρ).

Як видно з таблиці 5.8, між рівнем ZO-1 у слізній рідині та площею інфільтрату встановлено позитивний кореляційний зв'язок в обох досліджуваних групах.

У пацієнтів із бактеріальним кератитом без супутнього цукрового діабету 2 типу концентрація ZO-1 становила 6.8 [4.9;9.5] ng/ml, а середня площа інфільтрату – 0.53 ± 0.15. При проведенні кореляційного аналізу встановлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ZO-1 та площею інфільтрату ($\rho = 0.47$; $p = 0.007$).

У групі пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД 2 типу рівень ZO-1 був вищим та становив 9.6 [7.2;13.4] ng/ml, тоді як площа інфільтрату досягала 0.57 ± 0.14. Виявлено виражений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ZO-1 та площею інфільтрату ($\rho = 0.69$; $p < 0.001$).

Отримані результати свідчать про асоціацію підвищення концентрації ZO-1 із прогресуванням запально-деструктивних змін рогівки. Більш виражена кореляція у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу може свідчити про більш суттєве ушкодження епітеліального бар'єра рогівки та поглиблення структурних порушень поверхні ока при поєднанні бактеріального кератиту із метаболічними порушеннями.

З метою оцінки прогностичного значення локальної прозапальної активності проведено аналіз концентрації IL-6 у слізній рідині залежно від розвитку клінічних ускладнень у пацієнтів із бактеріальним кератитом без супутнього цукрового діабету 2 типу. Оцінювали рівень IL-6 при уповільненій епітелізації рогівки, формуванні стромального помутніння та виразкуванні інфільтрату.

Таблиця 5.9

Розвиток ускладнень у пацієнтів із бактеріальним кератитом без ЦД2 залежно від вмісту IL-6 у слізній рідині (n=32)

Ускладнення	Наявне ускладнення	Відсутнє ускладнення	U Манна–Уїтні	P

Уповільнена епітелізація (>10 діб)	365 [290;470] (n=8)	228 [170;310] (n=24)	52,0	0,010
Формування стромального помутніння	385 [300;490] (n=11)	235 [175;325] (n=21)	46,0	0,006
Виразкування інфільтрату	420 [340;520] (n=5)	250 [180;345] (n=27)	28,0	0,018

Примітка:

Дані наведено як медіана та міжквартильний інтервал – Me [Q1;Q3]. Для міжгрупового порівняння використано критерій Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при $p<0,05$.

За результатами дослідження встановлено, що розвиток ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів без ЦД2 супроводжувався статистично значущим підвищенням концентрації IL-6 у слізній рідині.

При уповільненій епітелізації рівень IL-6 становив 365 [290;470] pg/ml, що було у 1,6 раза вище, ніж у пацієнтів без цього ускладнення – 228 [170;310] pg/ml ($p=0,010$).

При формуванні стромального помутніння концентрація IL-6 зростала до 385 [300;490] pg/ml, що у 1,6 раза перевищувало відповідний показник у пацієнтів без стромального помутніння – 235 [175;325] pg/ml ($p=0,006$).

Найвищий рівень IL-6 визначався при виразкуванні інфільтрату та становив 420 [340;520] pg/ml, що було у 1,7 раза вище, ніж за відсутності даного ускладнення – 250 [180;345] pg/ml ($p=0,018$).

Отримані результати свідчать, що підвищення концентрації IL-6 у слізній рідині асоціюється з більш тяжким перебігом бактеріального кератиту та може розглядатися як прогностичний маркер розвитку ускладнень у пацієнтів без супутнього цукрового діабету 2 типу.

З метою визначення прогностичного значення локальної запальної відповіді у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД 2 типу проведено аналіз концентрації IL-6 у слізній рідині залежно від розвитку клінічних ускладнень. Оцінювали рівень IL-6 при уповільненій епітелізації рогівки, формуванні стромального помутніння та виразкуванні інфільтрату.

Таблиця 5.10

Розвиток ускладнень у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 залежно від вмісту IL-6 у слізній рідині (n=28)

Ускладнення	Наявне ускладнення	Відсутнє ускладнення	U Манна–Уїтні	p
Уповільнена епітелізація (>10 діб)	595 [470;710] (n=12)	330 [250;440] (n=16)	31,0	<0,001
Формування стромального помутніння	610 [490;735] (n=14)	345 [260;460] (n=14)	26,0	<0,001
Виразкування інфільтрату	660 [520;780] (n=8)	375 [290;490] (n=20)	19,0	<0,001

Примітка:

Дані наведено як медіана та міжквартильний інтервал – Me [Q1;Q3]. Для міжгрупового порівняння використано критерій Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при $p<0,05$.

За результатами дослідження встановлено, що у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 розвиток клінічних ускладнень супроводжувався статистично значущим підвищенням концентрації IL-6 у слізній рідині.

При уповільненій епітелізації рівень IL-6 становив 595 [470;710] pg/ml, що було у 1,8 раза вище, ніж у пацієнтів без цього ускладнення – 330 [250;440] pg/ml ($p<0,001$).

При формуванні стромального помутніння концентрація IL-6 зростала до 610 [490;735] pg/ml, що у 1,8 раза перевищувало показник у пацієнтів без даного ускладнення – 345 [260;460] pg/ml ($p<0,001$).

Найвищі значення IL-6 визначалися при виразкуванні інфільтрату – 660 [520;780] pg/ml, що було у 1,8 раза вище, ніж у пацієнтів без виразкового ураження – 375 [290;490] pg/ml ($p<0,001$).

Таким чином, у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 підвищення концентрації IL-6 було асоційоване з більш тяжким перебігом захворювання та розвитку ускладнень. Більш високі рівні IL-6 порівняно з групою без ЦД2 свідчать про вираженішу локальну прозапальну реакцію та підтверджують негативний вплив цукрового діабету 2 типу на перебіг інфекційного процесу в рогівці.

З метою оцінки прогностичного значення ушкодження епітеліального бар’єра проведено аналіз концентрації ZO-1 у слізній рідині залежно від розвитку клінічних ускладнень у пацієнтів із бактеріальним кератитом без супутнього цукрового діабету 2 типу. Оцінювали рівень ZO-1 при уповільненій епітелізації рогівки, формуванні стромального помутніння та виразкуванні інфільтрату.

Таблиця 5.11

Розвиток ускладнень у пацієнтів із бактеріальним кератитом без ЦД2 залежно від вмісту ZO-1 у слізній рідині (n=32)

Ускладнення	Наявне ускладнення	Відсутнє ускладнення	U Манна–Уїтні	p
Уповільнена епітелізація (>10 діб)	8.9 [7.2;10.8] (n=8)	5.9 [4.3;7.6] (n=24)	48,0	0,008
Формування стромального помутніння	9.8 [8.0;11.9] (n=11)	6.0 [4.5;7.8] (n=21)	41,0	0,003
Виразкування інфільтрату	11.6 [9.4;13.8] (n=5)	6.1 [4.6;7.8] (n=27)	18,0	0,006

Примітка:

Дані наведено як медіана та міжквартильний інтервал — Me [Q1;Q3]. Для міжгрупового порівняння використано критерій Манна–Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при $p<0,05$.

За результатами дослідження встановлено, що розвиток клінічних ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів без супутнього ЦД2 супроводжувався статистично значущим підвищенням концентрації ZO-1 у слізній рідині.

При уповільненій епітелізації рівень ZO-1 становив 8.9 [7.2;10.8] ng/ml, що було у 1,5 раза вище, ніж у пацієнтів без цього ускладнення – 5.9 [4.3;7.6] ng/ml (p=0,008).

При формуванні стромального помутніння концентрація ZO-1 зростала до 9.8 [8.0;11.9] ng/ml, що у 1,6 раза перевищувало відповідний показник у пацієнтів без даного ускладнення – 6.0 [4.5;7.8] ng/ml (p=0,003).

Найвищі значення ZO-1 визначалися при виразкуванні інфільтрату та становили 11.6 [9.4;13.8] ng/ml, що було у 1,9 раза вище, ніж у пацієнтів без виразкового ураження – 6.1 [4.6;7.8] ng/ml (p=0,006).

Отримані результати свідчать, що підвищення концентрації ZO-1 у слізній рідині асоціюється з більш вираженим порушенням міжклітинних контактів епітелію рогівки та більш тяжким перебігом бактеріального кератиту. Найбільше зростання показника при виразкуванні інфільтрату підтверджує значення ZO-1 як маркера ушкодження епітеліального бар'єра та несприятливого клінічного перебігу захворювання.

З метою оцінки прогностичного значення порушення епітеліального бар'єра рогівки у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД 2 типу проведено аналіз концентрації ZO-1 у слізній рідині залежно від розвитку клінічних ускладнень. Оцінювали рівень ZO-1 при уповільненій епітелізації рогівки, формуванні стромального помутніння та виразкуванні інфільтрату.

Таблиця 5.12

Розвиток ускладнень у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 залежно від вмісту ZO-1 у слізній рідині (n=28)

Ускладнення	Наявне ускладнення	Відсутнє ускладнення	U Манна–Уїтні	p
Уповільнена епітелізація (>10 діб)	13.1 [10.4;15.6] (n=12)	8.0 [6.4;10.2] (n=16)	29,0	<0,001
Формування стромального помутніння	14.0 [11.2;16.5] (n=14)	8.2 [6.6;10.4] (n=14)	22,0	<0,001
Виразкування інфільтрату	15.8 [12.7;18.4] (n=8)	8.4 [6.7;10.6] (n=20)	12,0	<0,001

Примітка:

Дані наведено як медіана та міжквартильний інтервал – Me [Q1;Q3]. Для міжгрупового порівняння використано критерій Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при $p<0,05$.

За результатами дослідження встановлено, що у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 розвиток клінічних ускладнень супроводжувався статистично значущим підвищенням концентрації ZO-1 у слізній рідині.

При уповільненій епітелізації рівень ZO-1 становив 13.1 [10.4;15.6] ng/ml, що було у 1,6 раза вище, ніж у пацієнтів без цього ускладнення – 8.0 [6.4;10.2] ng/ml ($p<0,001$).

При формуванні стромального помутніння концентрація ZO-1 зростала до 14.0 [11.2;16.5] ng/ml, що у 1,7 раза перевищувало показник у пацієнтів без даного ускладнення – 8.2 [6.6;10.4] ng/ml (p<0,001).

Найвищі значення ZO-1 визначалися при виразкуванні інфільтрату та становили 15.8 [12.7;18.4] ng/ml, що було у 1,9 раза вище, ніж у пацієнтів без виразкового ураження – 8.4 [6.7;10.6] ng/ml (p<0,001).

Таким чином, у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 підвищення концентрації ZO-1 було пов'язане з більш тяжким клінічним перебігом захворювання та розвитку ускладнень. Вищі значення ZO-1 порівняно з пацієнтами без супутнього ЦД2 свідчать про більш виражене порушення міжклітинних контактів епітелію рогівки та сповільнення репаративних процесів на тлі метаболічних порушень, характерних для цукрового діабету 2 типу.

Висновки до розділу 5

У результаті проведеного дослідження встановлено достовірне підвищення концентрації прозапального цитокіну IL-6 та білка щільних міжклітинних контактів ZO-1 у слізній рідині пацієнтів із бактеріальним кератитом порівняно з контрольною групою. Найбільш виражені зміни спостерігались у пацієнтів із поєднанням бактеріального кератиту та цукрового діабету 2 типу.

Було встановлено, що медіана концентрації IL-6 у групі бактеріального кератиту без ЦД2 становила 245 [170;390] pg/ml, тоді як у пацієнтів із супутнім ЦД2 – 430 [310;610] pg/ml, що було у 1,8 раза вище порівняно з групою без діабету та у 23,9 раза перевищувало показники контрольної групи.

Аналогічна тенденція спостерігалась і щодо концентрації ZO-1: у пацієнтів без ЦД2 рівень білка становив 6.8 [4.9;9.5] ng/ml, тоді як у групі з ЦД2 – 9.6 [7.2;13.4] ng/ml, що було у 1,4 раза вище порівняно з групою бактеріального кератиту без супутнього цукрового діабету та у 4,6 раза вище відносно контрольної групи. Отримані результати свідчать про більш виражену активацію локальної прозапальної відповіді та більш виражене порушення бар'єрної функції епітелію рогівки при поєднанні бактеріального кератиту із цукровим діабетом 2 типу.

У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу спостерігались більш виражені морфометричні зміни рогівки: товщина інфільтрату збільшувалась з 378.4 ± 83.2

μm до 401.8 ± 82.9 μm, ширина – з 1655.2 ± 162.1 μm до 1728.6 ± 168.4 μm, а площа інфільтрату – з 0.53 ± 0.15 до 0.57 ± 0.14. Отримані результати свідчили про більш тяжкий перебіг запально-деструктивного процесу рогівки при поєднанні бактеріального кератиту із цукровим діабетом 2 типу.

Проведений кореляційний аналіз виявив позитивний зв'язок між концентраціями IL-6 та ZO-1 у слізній рідині і морфометричними параметрами інфільтрату рогівки – його товщиною, шириною та площею. Найбільш виражені кореляційні зв'язки спостерігались у пацієнтів із супутнім ЦД2. Зокрема, між рівнем IL-6 та товщиною інфільтрату встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок ($\rho=0.74$; $p<0.001$), між IL-6 та шириною інфільтрату – $\rho=0.69$ ($p<0.001$), а між IL-6 та площею інфільтрату – $\rho=0.66$ ($p<0.001$).

Встановлено сильний позитивний зв'язок між вмістом ZO-1 у слізній рідині та товщиною інфільтрату ($\rho=0.76$; $p<0.001$), шириною ($\rho=0.71$; $p<0.001$), площею інфільтрату ($\rho=0.69$; $p<0.001$). Отримані дані свідчили про те, що підвищення рівнів IL-6 та ZO-1 у слізній рідині асоціюється зі збільшенням вираженості інфільтративних змін рогівки, а супутній цукровий діабет 2 типу сприяє посиленню локальної запальної відповіді та ушкодження епітеліального бар'єра рогівки.

Отримані дані свідчать про те, що зростання активності локального запалення та прогресування ушкодження епітеліального бар'єра рогівки асоціюються зі збільшенням вираженості інфільтративних змін. Більш тісні кореляційні зв'язки у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу можуть вказувати на потенціювання запально-деструктивних процесів рогівки на тлі метаболічних порушень та хронічного системного запалення.

У пацієнтів із бактеріальним кератитом без супутнього цукрового діабету 2 типу розвиток клінічних ускладнень супроводжувався статистично значущим підвищенням концентрацій IL-6 та ZO-1 у слізній рідині. При уповільненій епітелізації (>10 діб) рівень IL-6 становив 365 [290;470] pg/ml, що було у 1,6 раза вище порівняно з пацієнтами без цього ускладнення (228 [170;310] pg/ml; p=0,010), а концентрація ZO-1 – 8.9 [7.2;10.8] ng/ml, що було у 1,5 раза вище (5.9 [4.3;7.6] ng/ml; p=0,008). При формуванні стромального помутніння рівень IL-6 підвищувався до 385 [300;490] pg/ml, що було у 1,6 раза вище (235 [175;325] pg/ml;

p=0,006), а ZO-1 – до 9.8 [8.0;11.9] ng/ml, що було у 1,6 раза вище (6.0 [4.5;7.8] ng/ml; p=0,003). Найвищі значення визначалися при виразкуванні інфільтрату: IL-6 – 420 [340;520] pg/ml, що у 1,7 раза вище (250 [180;345] pg/ml; p=0,018), ZO-1 – 11.6 [9.4;13.8] ng/ml, що у 1,9 раза вище (6.1 [4.6;7.8] ng/ml; p=0,006), що свідчить про посилення запальної реакції та порушення бар'єрної функції рогівки зі зростанням тяжкості перебігу.

У пацієнтів із бактеріальним кератитом на тлі цукрового діабету 2 типу також встановлено статистично значуще підвищення концентрацій IL-6 та ZO-1 при розвитку всіх досліджуваних ускладнень, причому показники були вищими, ніж у групі без ЦД2. При уповільненій епітелізації (>10 діб) концентрація IL-6 становила 595 [470;710] pg/ml, що було у 1,8 раза вище порівняно з відсутністю цього ускладнення (330 [250;440] pg/ml; p<0,001), а ZO-1 – 13.1 [10.4;15.6] ng/ml, що у 1,6 раза вище (8.0 [6.4;10.2] ng/ml; p<0,001). При формуванні стромального помутніння рівень IL-6 досягав 610 [490;735] pg/ml, що було у 1,8 раза вище (345 [260;460] pg/ml; p<0,001), а ZO-1 – 14.0 [11.2;16.5] ng/ml, що у 1,7 раза вище (8.2 [6.6;10.4] ng/ml; p<0,001). Найбільш виражені зміни відзначалися при виразкуванні інфільтрату: IL-6 – 660 [520;780] pg/ml, що було у 1,8 раза вище (375 [290;490] pg/ml; p<0,001), а ZO-1 – 15.8 [12.7;18.4] ng/ml, що у 1,9 раза вище (8.4 [6.7;10.6] ng/ml; p<0,001), що підтверджує більш тяжкий перебіг бактеріального кератиту та уповільнення репаративних процесів у рогівці на тлі цукрового діабету 2 типу.

Даний розділ висвітлений в матеріалах наступних публікацій.

1. [173] Гудзь АС, Кадубець СВ. Вміст інтерлейкіну-6 та білка щільних контактів ZO-1 у слізній рідині та їх зв'язок із перебігом бактеріального кератиту при цукровому діабеті 2 типу в умовах воєнного стану в Україні. Медична наука України. 2026;22(2): 5-13. doi: https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.01.
2. [174] Сергієнко В.О., Гудзь А.С., Кадубець С.В. Взаємозв'язок маркерів локального запалення та епітеліальної бар'єрної дисфункції з клінічним перебігом бактеріального кератиту при цукровому діабеті 2 типу. From Science to Practice: Innovations Across Life Domains: Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Internet Conference; 2026 Jul 2–3; Dnipro, Ukraine; 2026:142–144.

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) мають вищий ризик розвитку бактеріального кератиту порівняно з населенням без метаболічних порушень. Гіперглікемія, порушення іннервації рогівки (нейропатія), зниження сльозопродукції та ослаблений місцевий імунітет створюють сприятливі умови для інфекцій.

У великому ретроспективному дослідженні у США було встановлено, що діабетики мали в 2,2 раза більший ризик розвитку інфекційного кератиту, ніж недіабетики [142]. Інше тайванське дослідження на популяційному рівні також показало підвищений ризик бактеріального кератиту серед осіб з ЦД2, особливо за наявності супутньої діабетичної ретинопатії [143].

У дослідженні Ting et al. (2021) виявлено, що до 18,6% пацієнтів із бактеріальним кератитом мали супутній цукровий діабет, при цьому вони частіше мали ускладнений перебіг, повільнішу епітелізацію та вищий ризик рубцювання [1].

Дослідники також відзначають, що у пацієнтів із ЦД2 частіше виявляються грамнегативні збудники (особливо Pseudomonas aeruginosa), а клінічні прояви мають тенденцію до більш тяжкого перебігу [61].

На першому етапі нашого дослідження (розділ 3) ми проаналізували клінічний перебіг бактеріального кератиту у 53 пацієнтів без супутнього цукрового діабету. Найчастішим етіологічним чинником був блефарит (37,74%), за ним – потрапляння стороннього тіла (22,64%) і порушення режиму носіння контактних лінз (20,75%). Всі пацієнти мали типові симптоми гнійного кератиту. У більшості випадків інфільтрат локалізувався в оптичній зоні (71,7%) і супроводжувався значним рогівковим набряком, що підтверджувалося біомікроскопічно та за допомогою ОКТ.

Під впливом комплексної терапії вже на третю добу спостерігалася позитивна динаміка: зменшення болю, світлобоязні, часткова регресія інфільтрату та нормалізація ВОТ. До 10 доби зменшилася площа інфільтрату, почали з’являтись

ознаки епітелізації. Через 1 місяць більшість пацієнтів не мали скарг, зберігалося часткове помутніння в оптичній зоні у 28,3% випадків. Через 3 місяці клінічне одужання настало у переважної більшості пацієнтів: інфільтрат був повністю резорбований, залишкові помутніння зберігались у 37,74% очей.

Статистично значуще ($p<0.001$) зростання показників некоригованої та максимально коригованої гостроти зору підтверджено методом ANOVA для повторних вимірів. Це свідчить про ефективність терапії та сприятливий прогноз у пацієнтів без супутнього діабету при ранньому зверненні й адекватному лікуванні.

Отримані результати узгоджуються з даними міжнародних досліджень. Так, за результатами Stapleton F. та співавт., найчастішими факторами ризику бактеріального кератиту є захворювання повік, порушення режиму носіння контактних лінз та травматизація ока [144]. У дослідженні McLeod SD та співавт. також виявлено, що за умови раннього звернення і правильного лікування гострота зору поступово покращується, а залишкові помутніння рогівки можуть зберігатись до 3 місяців і довше [145]. Водночас, результати клінічного спостереження Schein OD та колег показали, що інтенсивна антибактеріальна терапія без використання кортикостероїдів у перші дні дозволяє досягти вираженої позитивної динаміки вже на 3–5 добу, що цілком узгоджується з даними нашого дослідження [146].

Наступним кроком у нашому дослідженні (розділ 4) було спостереження за пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу, серед яких були виявлені специфічні фактори ризику та клінічні прояви бактеріального кератиту. Аналіз показав, що у цієї групи пацієнтів спостерігалися значно вираженіші клінічні симптоми, такі як біль, почервоніння, затуманення зору, гнійні виділення та світлобоязнь, порівняно з іншими групами, що узгоджується з даними закордонних досліджень [148]. Основними етіологічними чинниками у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу є порушення режиму носіння контактних лінз (28,07%), потрапляння стороннього тіла (22,81%), синдром сухого ока (17,54%), хімічні пошкодження (10,53%), блефарит (8,77%), порушення слізної плівки та іннервації рогівки (5,26%) та імуносупресивний стан (7,02%). Подібні чинники описані в роботах Durand та співавт., де зазначено, що контактні лінзи й сухість очей є одними з найважливіших

тригерів бактеріального кератиту [148]. Імунні порушення, пов’язані з хронічною гіперглікемією, створюють сприятливі умови для бактеріальної інфекції [148]. На 3-й день лікування біль і фотофобія зменшилися, але слизово-гнійні виділення залишались у більшості пацієнтів (85,96%). Рогівка була набрякла, а інфільтрат у 73,68% випадків локалізувався в оптичній зоні. Подібну клінічну картину описують і зарубіжні автори, зокрема при інфекціях, спричинених Pseudomonas aeruginosa, де відзначається агресивний перебіг із центральною локалізацією інфільтратів [148]. ОКТ дозволяє оцінити глибину ураження та контролювати динаміку лікування, як це підкреслюють Wilhelmus та інші [147]. До кінця першого місяця лікування інфільтрати зменшились, рогівка стала прозорішою, хоча у деяких пацієнтів залишались рубцеві зміни. У кількох випадках було діагностовано вторинну глаукому, що вимагало додаткової терапії. Аналогічні ускладнення описані в роботах Hoeksema та співавт., які вказують на зв’язок між запаленням переднього сегмента та підвищенням внутрішньоочного тиску [150]. Крім того, Pohlmann і колеги зазначають, що вторинна глаукома часто виникає внаслідок блокування відтоку внутрішньоочної рідини при ураженнях рогівки та циліарного тіла [149]. Згідно з результатами статистичних розрахунків, статистична значущість відмінностей між етіологічними чинниками ($\chi^2 = 14.19$; $df = 6$; $p < 0.05$) підтверджує унікальність етіологічної структури бактеріального кератиту у пацієнтів з діабетом 2 типу. Міжнародні публікації також вказують на підвищену схильність таких пацієнтів до кератиту внаслідок судинних і нейротрофічних змін, зниження сльозопродукції та загального ослаблення імунного захисту [148]. Отже, ми встановили, що пацієнти з цукровим діабетом 2 типу мають підвищений ризик розвитку бактеріального кератиту через імуносупресію, порушення іннервації та зниження слізного захисту [148, 150]. Основні фактори ризику – порушення режиму носіння контактних лінз і мікротравми рогівки –збігаються з міжнародними спостереженнями [148]. Лікування повинне бути комплексним і включати протимікробні та гіпотензивні засоби [147,149]. Подальші дослідження мають зосередитися на ролі глікемічного контролю у прогнозі очних ускладнень [148].

Проведене дослідження дозволило встановити низку важливих відмінностей у клінічному перебігу бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) порівняно з пацієнтами без супутньої ендокринної патології (розділ 5). Встановлено, що блефарит достовірно частіше є фоновим захворюванням у пацієнтів без ЦД ($p<0,001$), тоді як порушення режиму носіння контактних лінз виявлено частіше серед пацієнтів із ЦД2, однак ця різниця не була статистично значущою ($p > 0,05$). Ці дані можуть свідчити про різні шляхи проникнення інфекції в обох групах: у діабетиків – через порушення гігієни при користуванні контактними лінзами, у недіабетичних – через хронічне запалення країв повік. Це узгоджується з даними літератури щодо вищої частоти хронічного блефариту серед осіб старшого віку без ендокринної патології [151]. Гострота зору у пацієнтів без ЦД2 протягом усього лікування була статистично достовірно вищою, ніж у пацієнтів із ЦД2, із розбіжностями, що посилювалися в динаміці ($p<0,05$; $p<0,01$). Це вказує на гірші процеси регенерації та можливі порушення мікроциркуляції, іннервації та епітелізації у пацієнтів із ЦД2, що підтверджується літературними джерелами [152]. Загальна товщина рогівки та товщина інфільтрату зменшувалися в обох групах, але пацієнти з ЦД2 мали значно повільніше зменшення інфільтрату ($p<0,05$), що свідчить про повільніший регрес запалення. Це співзвучно з дослідженнями, які доводять знижену імунну відповідь та змінену реактивність тканин рогівки в умовах гіперглікемії [153]. Хоча спостерігалося тенденційне зменшення товщини строми рогівки у пацієнтів обох груп, статистично значущих розбіжностей не виявлено. Це може свідчити про подібну ефективність лікування саме в глибших шарах рогівки, але на поверхневому рівні (епітелій, інфільтрат) діабет продовжує впливати негативно. Повільніше розсмоктування інфільтрату у хворих на ЦД2 може бути обумовлено порушеним метаболізмом, хронічною гіперглікемією, яка пригнічує активацію нейтрофілів і макрофагів, та змінами в бар’єрній функції епітелію [154]. Наявність ЦД2 суттєво впливає на клінічний перебіг бактеріального кератиту: у таких пацієнтів спостерігається повільніша позитивна динаміка гостроти зору, повільніше зменшення інфільтрату та товщини рогівки. Встановлені етіологічні відмінності дозволяють удосконалити підходи до

профілактики у різних категорій пацієнтів. Отримані результати мають клінічне значення для індивідуалізації лікувальної тактики, особливо для пацієнтів із супутнім діабетом.

Останнім кроком в дисертаційній роботі (розділ 5) було дослідження взаємозв'язку між локальною прозапальною відповіддю, станом епітеліального бар'єра рогівки та морфометричними характеристиками інфільтрату у пацієнтів із бактеріальним кератитом, зокрема за наявності супутнього цукрового діабету 2 типу. Встановлено достовірне підвищення концентрацій IL-6 та ZO-1 у слізній рідині хворих на бактеріальний кератит порівняно з контрольною групою, причому найбільш виражені зміни спостерігались у пацієнтів із супутнім ЦД2. Так, медіана концентрації IL-6 у групі бактеріального кератиту без ЦД2 становила 245 [170;390] pg/ml, тоді як у пацієнтів із супутнім ЦД2 – 430 [310;610] pg/ml, що було у 1,8 раза вище порівняно з групою без діабету та у 23,9 раза перевищувало показники контрольної групи. Аналогічна тенденція спостерігалась і щодо концентрації ZO-1: у пацієнтів без ЦД2 рівень білка становив 6,8 [4,9;9,5] ng/ml, тоді як у групі з ЦД2 – 9,6 [7,2;13,4] ng/ml, що було у 1,4 раза вище порівняно з групою бактеріального кератиту без супутнього цукрового діабету та у 4,6 раза вище відносно контрольної групи. Отримані результати свідчать про суттєве посилення локальної прозапальної реакції та більш виражене порушення цілісності міжклітинних контактів епітелію рогівки на тлі метаболічних порушень. Отримані дані узгоджуються з результатами деяких дослідників, які продемонстрували структурну дезорганізацію епітеліального бар'єра рогівки при цукровому діабеті, а також із роботами щодо порушення регенераторного потенціалу рогівкового епітелію при гіперглікемії [155, 156].

Поряд із біохімічними змінами у пацієнтів із супутнім ЦД2 виявлено більш виражені морфометричні зміни рогівки: товщина інфільтрату збільшувалась з 378,4 ± 83,2 μm до 401,8 ± 82,9 μm, ширина – з 1655,2 ± 162,1 μm до 1728,6 ± 168,4 μm, а площа інфільтрату – з 0,53 ± 0,15 до 0,57 ± 0,14. Проведений кореляційний аналіз встановив сильні позитивні зв'язки між рівнями IL-6 та ZO-1 і морфометричними параметрами інфільтрату рогівки. Зокрема, у пацієнтів із супутнім ЦД2 між рівнем

IL-6 та товщиною інфільтрату визначався сильний позитивний кореляційний зв’язок (ρ=0,74; p<0,001), між IL-6 та шириною інфільтрату – ρ=0,69 (p<0,001), а між IL-6 та площею інфільтрату – ρ=0,66 (p<0,001). Аналогічно для ZO-1 встановлено сильний позитивний зв’язок із товщиною інфільтрату (ρ=0,76; p<0,001), шириною (ρ=0,71; p<0,001) та площею інфільтрату (ρ=0,69; p<0,001). Отримані результати підтверджують, що активація локального прозапального каскаду та прогресуюче ушкодження щільних міжклітинних контактів безпосередньо асоціюються зі збільшенням вираженості інфільтративних змін рогівки. Подібні механізми діабет-асоційованого ушкодження поверхні ока вказують на роль хронічного запалення, оксидативного стресу та порушення епітеліального бар’єра у прогресуванні патології рогівки при цукровому діабеті [157, 171, 172].

Проведений аналіз показав, що у пацієнтів із бактеріальним кератитом без супутнього цукрового діабету 2 типу розвиток клінічних ускладнень асоціювався зі статистично значущим підвищенням концентрацій IL-6 та ZO-1 у слізній рідині. При уповільненій епітелізації (>10 діб) рівень IL-6 становив 365 [290;470] pg/ml, що було у 1,6 раза вище порівняно з пацієнтами без цього ускладнення (228 [170;310] pg/ml; p=0,010), тоді як концентрація ZO-1 підвищувалась до 8.9 [7.2;10.8] ng/ml, що було у 1,5 раза вище (5.9 [4.3;7.6] ng/ml; p=0,008). При формуванні стромального помутніння виявлено подальше зростання досліджуваних показників: концентрація IL-6 досягала 385 [300;490] pg/ml, що перевищувало відповідний показник у пацієнтів без ускладнення у 1,6 раза (235 [175;325] pg/ml; p=0,006), а рівень ZO-1 становив 9.8 [8.0;11.9] ng/ml, що було у 1,6 раза вище (6.0 [4.5;7.8] ng/ml; p=0,003). Найвищі значення визначалися при виразкуванні інфільтрату: рівень IL-6 зростав до 420 [340;520] pg/ml, що було у 1,7 раза вище порівняно з пацієнтами без виразкування (250 [180;345] pg/ml; p=0,018), а концентрація ZO-1 — до 11.6 [9.4;13.8] ng/ml, що перевищувало показник групи порівняння у 1,9 раза (6.1 [4.6;7.8] ng/ml; p=0,006).

Отримані дані свідчать, що зі збільшенням тяжкості клінічного перебігу бактеріального кератиту відбувається наростання місцевої прозапальної активності

та поглиблення порушення бар’єрної функції епітелію рогівки. Підвищення IL-6 відображає активацію локальної запальної відповіді з посиленням продукції прозапальних медіаторів, тоді як зростання рівня ZO-1 може вказувати на структурне ушкодження міжклітинних контактів епітелію та вивільнення білка у слізну рідину. Найбільш виражені зміни при виразкуванні інфільтрату підтверджують взаємозв’язок між високою активністю запального процесу, деструктивними змінами рогівкової тканини та сповільненням репарації.

У пацієнтів із бактеріальним кератитом на тлі цукрового діабету 2 типу також встановлено статистично значуще підвищення концентрацій IL-6 та ZO-1 при розвитку всіх досліджуваних ускладнень, причому абсолютні значення були вищими порівняно з групою без ЦД2. При уповільненій епітелізації концентрація IL-6 становила 595 [470;710] pg/ml, що було у 1,8 раза вище порівняно з пацієнтами без цього ускладнення (330 [250;440] pg/ml; p<0,001), а рівень ZO-1 — 13.1 [10.4;15.6] ng/ml, що було у 1,6 раза вище (8.0 [6.4;10.2] ng/ml; p<0,001). При формуванні стромального помутніння рівень IL-6 підвищувався до 610 [490;735] pg/ml, що було у 1,8 раза вище (345 [260;460] pg/ml; p<0,001), а концентрація ZO-1 — до 14.0 [11.2;16.5] ng/ml, що було у 1,7 раза вище (8.2 [6.6;10.4] ng/ml; p<0,001). Найбільш виражені зміни відзначалися при виразкуванні інфільтрату: IL-6 становив 660 [520;780] pg/ml, що було у 1,8 раза вище порівняно з пацієнтами без виразкування (375 [290;490] pg/ml; p<0,001), а ZO-1 — 15.8 [12.7;18.4] ng/ml, що перевищувало відповідний показник у 1,9 раза (8.4 [6.7;10.6] ng/ml; p<0,001).

Вищі концентрації IL-6 та ZO-1 у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу можуть бути пов’язані з метаболічно зумовленою ендотеліальною та епітеліальною дисфункцією, порушенням мікроциркуляції та зниженням регенераторного потенціалу тканин рогівки. На тлі ЦД2 запальна реакція характеризувалася більшою інтенсивністю та тривалістю, що створювало умови для більш глибокого ушкодження тканин і частішого розвитку ускладненого перебігу. Таким чином, визначення концентрацій IL-6 та ZO-1 у слізній рідині може мати не лише діагностичне, але й прогностичне значення для оцінки ризику

розвитку ускладнень бактеріального кератиту, особливо у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Таким чином, отримані результати підтверджують, що бактеріальний кератит у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу має більш тяжкий перебіг, що проявляється глибшим ураженням рогівки, тривалішим запальним процесом та уповільненою регенерацією. Отримані дані створюють наукові передумови для розробки нових терапевтичних підходів, спрямованих на оптимізацію лікування бактеріального кератиту у пацієнтів із супутньою метаболічною патологією.

ВИСНОВКИ

1. У загальній структурі захворювань рогівки, бактеріальні кератити складають від 13 до 47 %. Особливе значення ця проблема має у пацієнтів із ЦД 2 типу. Гіперглікемія при ЦД 2 типу сприяє швидкому прогресуванню та руйнуванню тканин при БК. Є дані, що діабетики мали в 2,2 раза більший ризик розвитку інфекційного кератиту, ніж недіабетики. При ЦД 2-го типу частота інфекцій очей зростає на 26% порівняно з людьми без ЦД. Проблема лікування БК при ЦД 2 типу особливо актуальна в Україні з початком повномасштабного вторгнення РФ в країну оскільки пацієнти не мають можливості вчасно отримати доступ до кваліфікованої офтальмологічної допомоги. Такий стан сприяє розвитку ускладнень та впливає на їх тяжкість. Отже, оптимізація діагностики та лікування пацієнтів з бактеріальними кератитами при ЦД 2 типу є актуальною задачею сучасної офтальмології.

2. Встановлено, що серед пацієнтів із ЦД 2 типу найпоширенішим чинником розвитку БК виявилося порушення режиму носіння контактних лінз – 28,07 %, травма рогівки – 22,81%, синдром сухого ока – 17,54 %, хімічні ушкодження – 10,53 %, інфекційний блефарит – 8,77 %, імуносупресивні стани – 7,02 % та порушення слізної плівки – 5,26 % ($\chi^2 = 18{,}04$; $df = 6$; $p < 0.05$). Статистичний аналіз частоти ускладнень показав наступний розподіл: помутніння рогівки – 17,54%, васкуляризація рогівки – 12,28%, передній увеїт – 8,77%, рубцеві зміни рогівки – 7,02%, вторинна глаукома – 7,02%, виразка рогівки та васкуляризоване більмо були – 5,26%, перфорація рогівки та рецидив кератиту – 1,75% ($\chi^2 = 15{,}55$ при $df = 8$, $p < 0{,}05$). Упродовж 3 місяців лікування НКГЗ статистично значуще збільшилася в 5 разів, МКГЗ в 4 рази ($p<0.001$), поступово зменшувалася: товщина рогівки на 22%, товщина строми на 25%, товщина та ширина інфільтрату на 86% , площа інфільтрату на 91% ($p<0.001$).

3. Встановлено, що найпоширенішим чинником розвитку БК у пацієнтів без ЦД є інфекційний блефарит – 37,74 %, травма рогівки – 22,64 %, порушення режиму носіння контактних лінз – 20,75%, хімічні ушкодження – 13,21% та застосування стероїдних препаратів – 5,66 % ($\chi^2 = 15{,}21$; $df = 4$; $p < 0{,}05$).

Статистичний аналіз частоти ускладнень показав наступний розподіл: помутніння рогівки – 37,74 %, васкуляризація рогівки – 13,21% випадків, передній увеїт і вторинна глаукома – 3,77%, виразка рогівки –1,89% ($\chi^2 = 39,74$; $p<0,001$). Упродовж 3 місяців лікування НКГЗ та МКГЗ вірогідно збільшувалася в 4 рази ($p<0.001$), поступово зменшувалася: товщина рогівки на 26%, товщина строми на 27%, товщина інфільтрату на 93%, ширина інфільтрату на 89% ($p<0.001$), площа інфільтрату на 96%.

4. Проведено порівняльний аналіз клінічного перебігу БК між пацієнтами без ендокринної патології та із ЦД 2 типу. На всіх етапах спостереження пацієнти з ЦД 2 типу мали вірогідно ($p<0,05$) вищі показники товщини рогівки та строми, інфільтрату (товщина, ширина, площа), спостерігалося уповільнене розсмоктування інфільтрату, що вказувало на повільніший процес репарації. При ЦД 2 типу відзначалась більша частота тяжчих ускладнень, таких як: виразка рогівки (5,26% проти 1,89%); передній увеїт (8,77% проти 3,77%); вторинна глаукома (7,02% проти 3,77%); перфорація рогівки, рецидиви та більма (виявлені лише у 2 групі). Натомість частота помутніння рогівки була вищою у пацієнтів без діабету (37,74% проти 17,54%, $p<0,05$).

5. Медіана концентрації IL-6 у слізній рідині при бактеріальному кератиті та ЦД2 була у 1,8 раза вище порівняно з групою без діабету та у 23,9 раза перевищувало показники контрольної групи ($p=0,02$; $p<0,001$ відповідно). Концентрація ZO-1 у слізній рідині була у 1,4 раза вище порівняно з групою бактеріального кератиту без супутнього цукрового діабету та у 4,6 раза вище відносно контрольної групи ($p=0,01$; $p<0,001$ відповідно).

6. У пацієнтів із БК та ЦД 2 між рівнем IL-6 та ZO-1 у слізній рідині встановлено сильний позитивний кореляційний зв’язок із товщиною інфільтрату ($\rho=0.74$, $p<0.001$; $\rho=0.76$; $p<0.001$ відповідно), шириною інфільтрату ($\rho=0.69$, $p<0.001$; $\rho=0.71$, $p<0.001$ відповідно), площею інфільтрату ($\rho=0.66$, $p<0.001$; $\rho=0.69$, $p<0.001$ відповідно).

7. У пацієнтів із БК без ЦД 2 встановлено помірний позитивний кореляційний зв’язок між рівнем IL-6 та ZO-1 у слізній рідині та товщиною інфільтрату рогівки

(ρ = 0.52, p = 0.003; ρ = 0.55, p = 0.002 відповідно), шириною інфільтрату (ρ = 0.48, p = 0.006; ρ = 0.51, p = 0.004 відповідно), площею інфільтрату (ρ = 0.45, p = 0.009; ρ = 0.47, p = 0.007 відповідно).

8. Встановлено, що у пацієнтів із БК та ЦД2 підвищений вміст IL-6 та ZO-1 у слізній рідині був статистично значуще асоційований із розвитком клінічних ускладнень. Підвищення концентрації IL-6 у 1,8 раза (p<0,001) та ZO-1 у 1,6 раза (p<0,001) було пов'язане з розвитком уповільненої епітелізації рогівки понад 10 діб. Зростання рівня IL-6 у 1,8 раза (p<0,001) та ZO-1 у 1,7 раза (p<0,001) асоціювалося з формуванням стромального помутніння. Найбільше підвищення концентрацій IL-6 – у 1,8 раза (p<0,001) та ZO-1 – у 1,9 раза (p<0,001) визначалося у пацієнтів, у яких розвинулося виразкування інфільтрату. Це дозволяє розглядати IL-6 та ZO-1 як потенційні прогностичні маркери розвитку ускладненого перебігу БК у пацієнтів з ЦД2.

9. Встановлено, що у пацієнтів із БК без ЦД2 підвищені концентрації IL-6 та ZO-1 у слізній рідині були статистично значуще асоційовані з розвитком клінічних ускладнень. Підвищення рівня IL-6 у 1,6 раза (p=0,010) та ZO-1 у 1,5 раза (p=0,008) було пов'язане з розвитком уповільненої епітелізації рогівки понад 10 діб. Зростання концентрації IL-6 у 1,6 раза (p=0,006) та ZO-1 у 1,6 раза (p=0,003) асоціювалося з формуванням стромального помутніння. Найбільш виражене підвищення IL-6 – у 1,7 раза (p=0,018) та ZO-1 – у 1,9 раза (p=0,006) відзначалося у пацієнтів, у яких надалі розвинулося виразкування інфільтрату. Це дозволяє розглядати IL-6 та ZO-1 як потенційні прогностичні маркери розвитку ускладненого перебігу БК у пацієнтів без ЦД2.

10. Результати дослідження впроваджено в навчальний процес та наукову роботу кафедри офтальмології ФПДО ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», кафедри офтальмології дорослих та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Практичні рекомендації розроблені на підставі проведеного дослідження впроваджені в лікувальну роботу ДУ «Інститут ока МОЗ України», ТОВ «Ексімер Київ», медичному центрі «Офтальміка» м. Харків, офтальмологічному центрі

«Ukrainian Vision Center» м. Київ, ТОВ «Офтальмологічна клініка «Візекс» м. Львів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендується для впровадження в практичну діяльність очних відділень, районних та міських лікарень, відділень обласних лікарень, а також приватних офтальмологічних закладів з метою покращення діагностики, прогнозування та лікування бактеріальних кератитів та їх ускладнень, особливо у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу. Визначення вмісту IL-6 та ZO-1 у слізній рідині розглядаються як потенційні прогностичні маркери розвитку ускладненого перебігу БК, особливо у пацієнтів із супутнім ЦД2. Зростання рівнів IL-6 та ZO-1 супроводжується збільшенням товщини, ширини та площі рогівкового інфільтрату, що відображає прогресування запального процесу та поглиблення клінічних проявів захворювання та прогресування ускладнень бактеріального кератиту, зокрема уповільнення епітелізації, формування стромального помутніння та виразкування інфільтрату. За наявності супутнього ЦД2 зазначені патогенетичні зміни є більш вираженими, що зумовлює тяжчий клінічний перебіг захворювання та уповільнення репаративних процесів у рогівці.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ting DSJ, Ho CS, Deshmukh R, Said DG, Dua HS. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. Eye (Lond). 2021;35(4):1084-1101. doi:10.1038/s41433-020-01339-3.

2. Ung L, Bispo PJM, Shanbhag SS, Gilmore MS, Chodosh J. The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance. Surv Ophthalmol. 2019;64(3):255-271. doi:10.1016/j.survophthal.2018.12.003.

3. Green M, Carnt N, Apel A, Stapleton F. Queensland Microbial Keratitis Database: 2005-2015. Br J Ophthalmol. 2019;103(10):1481-1486. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312881.

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. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316128.

5. Khor WB, Prajna VN, Garg P, et al. The Asia Cornea Society Infectious Keratitis Study: A Prospective Multicenter Study of Infectious Keratitis in Asia. Am J Ophthalmol. 2018;195:161-170. doi:10.1016/j.ajo.2018.07.040.

6. Ting DSJ, Ho CS, Cairns J, et al. Seasonal patterns of incidence, demographic factors and microbiological profiles of infectious keratitis: the Nottingham Infectious Keratitis Study. Eye (Lond). 2021;35(9):2543-2549. doi:10.1038/s41433-020-01272-5.

7. Lin L, Duan F, Yang Y, Lou B, Liang L, Lin X. Nine-year analysis of isolated pathogens and antibiotic susceptibilities of microbial keratitis from a large referral eye center in southern China. Infect Drug Resist. 2019;12:1295-1302. Published 2019 May 15. doi:10.2147/IDR.S206831.

8. Shah A, Sachdev A, Coggon D, Hossain P. Geographic variations in microbial keratitis: an analysis of the peer-reviewed literature. Br J Ophthalmol. 2011;95(6):762-767. doi:10.1136/bjo.2009.169607.

9. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and

distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2017;5(9):e888-e897. doi:10.1016/S2214-109X(17)30293-0.

10. Lune A, Pokle S, Radhakrishnan O, Gore S, Chaturvedi N. A Study of Clinico-Microbiological Profile and Treatment Outcomes of Infectious Keratitis. Cureus. 2024;16(10):e71160. Published 2024 Oct 9. doi:10.7759/cureus.71160.

11. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843.

12. Naik K, Magdum R, Ahuja A, et al. Ocular Surface Diseases in Patients With Diabetes. Cureus. 2022;14(3):e23401. Published 2022 Mar 22. doi:10.7759/cureus.23401.

13. Zhang Z, Zou X, Xue W, Zhang P, Wang S, Zou H. Ocular Surface Microbiota in Diabetic Patients With Dry Eye Disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2021;62(12):13. doi:10.1167/iovs.62.12.13.

14. Bu Y, Shih KC, Tong L. The ocular surface and diabetes, the other 21st Century epidemic. Exp Eye Res. 2022;220:109099. doi:10.1016/j.exer.2022.109099.

15. Di Zazzo A, Coassin M, Micera A, et al. Ocular surface diabetic disease: A neurogenic condition?. Ocul Surf. 2021;19:218-223. doi:10.1016/j.jtos.2020.09.006.

16. Yu FX, Lee PSY, Yang L, et al. The impact of sensory neuropathy and inflammation on epithelial wound healing in diabetic corneas. Prog Retin Eye Res. 2022;89:101039. doi:10.1016/j.preteyeres.2021.101039.

17. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. Diabetes Care. 2018;41(3):513-521. doi:10.2337/dc17-2131.

18. Chang YS, Tai MC, Ho CH, et al. Risk of corneal ulcer in patients with diabetes mellitus: a retrospective large-scale cohort study. Sci Rep. 2020;10:7388. doi:10.1038/s41598-020-64489-0.

19. World Health Organization. World report on vision [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241516570.

20. International Agency for the Prevention of Blindness. Vision Atlas [Internet]. London: International Agency for the Prevention of Blindness; 2020. Available from: https://www.iapb.org/learn/vision-atlas/.

21. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet Glob Health. 2021;9(2):e130-e143. doi:10.1016/S2214-109X(20)30425-3.

22. World Health Organization. Blindness and vision impairment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment.

23. Israeli A, Peer H, Gleitman I, Falick Y, Mezer E. Time Trends of Etiologies of Blindness in Israel 2009-2020:Have Methods to Decrease Leading Causes of Blindness Been Exhausted?. Am J Ophthalmol. 2022;240:149-158. doi:10.1016/j.ajo.2022.03.010.

24. Savage NSJ, Claridge K, Green J. Increasing rates for certification of visual impairment at Royal Cornwall Hospital Trust: an audit series. Br J Vis Impair. 2018;36(2):143-151. doi:10.1177/0264619618756471.

25. Cushley LN, Leonard-Hawkhead B, Jackson AJ, Peto T. Global certification of visual impairment registries: A scoping review. Acta Ophthalmol. 2025;103(1):7-15. doi:10.1111/aos.16763.

26. Ramsewak S, Deomansingh F, Winford B, et al. Sight impairment registration in Trinidad: trend in causes and population coverage in comparison to the National Eye Survey of Trinidad and Tobago. Eye (Lond). 2024;38(11):2134-2142. doi:10.1038/s41433-024-02943-3.

27. Ibrahim YW, Boase DL, Cree IA. Epidemiological characteristics, predisposing factors and microbiological profiles of infectious corneal ulcers: the

Portsmouth corneal ulcer study. Br J Ophthalmol. 2009;93(10):1319-1324. doi:10.1136/bjo.2008.151167.

28. Paterson DL, Henderson A, Harris PNA. Current evidence for therapy of ceftriaxone-resistant Gram-negative bacteremia. Curr Opin Infect Dis. 2020;33(1):78-85. doi:10.1097/QCO.0000000000000623.

29. Голубчиков МВ, Риков СО, Вітовська ОП, та ін. Офтальмологічна допомога в Україні за 2005–2019 роки: аналітично-статистичний довідник. Київ; 2020. 250 с.

30. Юрченко ГМ, Зима ЮС. Організація фармацевтичної допомоги офтальмологічним хворим в Україні. У: Матеріали доповідей IX науково-практичної конференції з міжнародною участю «Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку»; 2020. С. 322-324. Available from: https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/23846/1/322-325.pdf.

31. Макарова МБ. Морфологічні зміни тканин рогівки при експериментальному кератиті за умов впливу наночастинок срібла [дисертація]. Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет; 2021. 169 с.

32. Дрожжина ГИ, Середа ЕВ, Гайдамака ТБ, Молодая АЛ. Эффективность применения противомикробного препарата фузидиевой кислоты у пациентов с синдромом «красного глаза». Офтальмол журн. 2017;1(474):34-37. doi:10.31288/oftalmolzh201713437.

33. Szentmáry N, Módis L, Imre L, Füst Á, Daas L, Laurik L, et al. Fertőzéses keratitisek diagnosztikája és kezelése [Diagnostics and treatment of infectious keratitis]. Orv Hetil. 2017;158(31):1203-1212. doi:10.1556/650.2017.30821.

34. Lakhundi S, Siddiqui R, Khan NA. Pathogenesis of microbial keratitis. Microb Pathog. 2017;104:97-109. doi:10.1016/j.micpath.2016.12.013.

35. Singh P, Gupta A, Tripathy K. Keratitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan–. Updated 2023 Aug 25. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559014/.

36. Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. Update on the Management of Infectious Keratitis. Ophthalmology. 2017;124(11):1678-1689. doi:10.1016/j.ophtha.2017.05.012

37. Ladas JG, Mondino BJ. Systemic disorders associated with peripheral corneal ulceration. Curr Opin Ophthalmol. 2000;11(6):468-471. doi:10.1097/00055735-200012000-00014.

38. Kenyon KR. Inflammatory mechanisms in corneal ulceration. Trans Am Ophthalmol Soc. 1985;83:610-63.

39. Chigbu DI, Labib BA. Pathogenesis and management of adenoviral keratoconjunctivitis. Infect Drug Resist. 2018;11:981-993. doi:10.2147/IDR.S162669.

40. Dana MR, Qian Y, Hamrah P. Twenty-five-year panorama of corneal immunology: emerging concepts in the immunopathogenesis of microbial keratitis, peripheral ulcerative keratitis, and corneal transplant rejection. Cornea. 2000;19(5):625-643. doi:10.1097/00003226-200009000-00008.

41. Weller JM, Tourtas T, Kruse FE. Keratomalacia and corneal perforation in vitamin A deficiency: Anterior-segment optical-coherence-tomography and histological findings. Am J Ophthalmol Case Rep. 2024;36:102169. doi:10.1016/j.ajoc.2024.102169.

42. Mader TH, Stulting RD. Viral keratitis. Infect Dis Clin North Am. 1992;6(4):831-849.

43. Bialasiewicz A. Adenoviral keratoconjunctivitis. Sultan Qaboos Univ Med J. 2007;7(1):15-23.

44. Akkaya S, Ozkurt YB. Persistent Symblepharon in an Infant Following Epidemic Keratoconjunctivitis. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2016;5(3):74-77.

45. Shoji J, Sakimoto T, Inada N, Kamei Y, Matsubara M, Takamura E, Sawa M. A diagnostic method for herpes simplex keratitis by simultaneous measurement of viral DNA and virus-specific secretory IgA in tears: an evaluation. Jpn J Ophthalmol. 2016;60(4):294-301. doi:10.1007/s10384-016-0448-y.

46. Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1(1):CD002898. doi:10.1002/14651858.CD002898.pub5.

47. Holbach LM, Font RL, Naumann GO. Herpes simplex stromal and endothelial keratitis. Granulomatous cell reactions at the level of Descemet's membrane, the stroma, and Bowman's layer. Ophthalmology. 1990;97(6):722-728. doi:10.1016/s0161-6420(90)32524-1.

48. Dutt S, Acharya M, Gour A, Sapra N, Chauhan L, Mathur U. Clinical efficacy of oral and topical acyclovir in herpes simplex virus stromal necrotizing keratitis. Indian J Ophthalmol. 2016;64(4):292-295. doi:10.4103/0301-4738.182940.

49. Kalogeropoulos CD, Bassukas ID, Moschos MM, Tabbara KF. Eye and Periocular Skin Involvement in Herpes Zoster Infection. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2015;4(4):142-156.

50. Li JY. Herpes zoster ophthalmicus: acute keratitis. Curr Opin Ophthalmol. 2018;29(4):328-333. doi:10.1097/ICU.0000000000000491.

51. Davis AR, Sheppard J. Herpes Zoster Ophthalmicus Review and Prevention. Eye Contact Lens. 2019;45(5):286-291. doi:10.1097/ICL.0000000000000591.

52. Maycock NJ, Jayaswal R. Update on Acanthamoeba Keratitis: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. Cornea. 2016;35(5):713-720. doi:10.1097/ICO.0000000000000804.

53. Lorenzo-Morales J, Khan NA, Walochnik J. An update on Acanthamoeba keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment. Parasite. 2015;22:10. doi:10.1051/parasite/2015010.

54. Sharma S, Balne PK, Motukupally SR, et al. Pythium insidiosum keratitis: clinical profile and role of DNA sequencing and zoospore formation in diagnosis. Cornea. 2015;34(4):438-442. doi:10.1097/ICO.0000000000000349.

55. DeCroos FC, Garg P, Reddy AK, et al. Optimizing diagnosis and management of nocardia keratitis, scleritis, and endophthalmitis: 11-year microbial and clinical overview. Ophthalmology. 2011;118(6):1193-1200. doi:10.1016/j.ophtha.2010.10.037.

56. Sridhar MS, Gopinathan U, Garg P, Sharma S, Rao GN. Ocular nocardia infections with special emphasis on the cornea. Surv Ophthalmol. 2001;45(5):361-378. doi:10.1016/s0039-6257(00)00207-1.

57. Kheir WJ, Sheheitli H, Abdul Fattah M, Hamam RN. Nontuberculous Mycobacterial Ocular Infections: A Systematic Review of the Literature. Biomed Res Int. 2015;2015:164989. doi:10.1155/2015/164989.

58. Ting DSJ, Cairns J, Gopal BP, Ho CS, Krstic L, Elsahn AF, et al. Risk factors, clinical outcomes, and prognostic factors of bacterial keratitis: the Nottingham Infectious Keratitis Study. Front Med (Lausanne). 2021;8:715118. doi:10.3389/fmed.2021.715118.

59. Chidambaram JD, Venkatesh Prajna N, Srikanthi P, Lanjewar S, Shah M, Elakkiya S, et al. Epidemiology, risk factors, and clinical outcomes in severe microbial keratitis in South India. Ophthalmic Epidemiol. 2018;25(4):297-305. doi:10.1080/09286586.2018.1454964.

60. Khoo P, Cabrera-Aguas MP, Nguyen V, Lahra MM, Watson SL. Microbial keratitis in Sydney, Australia: risk factors, patient outcomes, and seasonal variation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2020;258(8):1745-1755. doi:10.1007/s00417-020-04681-0.

61. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. Br J Ophthalmol. 2003;87(7):834-838. doi:10.1136/bjo.87.7.834.

62. Kaye S, Tuft S, Neal T, Tole D, Leeming J, Figueiredo F, et al. Bacterial susceptibility to topical antimicrobials and clinical outcome in bacterial keratitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(1):362-368. doi:10.1167/iovs.09-3933.

63. Li S, Yi G, Peng H, Li Z, Chen S, Zhong H, et al. How Ocular Surface Microbiota Debuts in Type 2 Diabetes Mellitus. Front Cell Infect Microbiol. 2019;9:202. doi:10.3389/fcimb.2019.00202.

64. Jeng BH, Gritz DC, Kumar AB, Holsclaw DS, Porco TC, Smith SD, et al. Epidemiology of ulcerative keratitis in Northern California. Arch Ophthalmol. 2010;128(8):1022-1028. doi:10.1001/archophthalmol.2010.144.

65. Khoo P, Cabrera-Aguas M, Robaei D, Lahra MM, Watson S. Microbial Keratitis and Ocular Surface Disease: A 5-Year Study of the Microbiology, Risk Factors and Clinical Outcomes in Sydney, Australia. Curr Eye Res. 2019;44(11):1195-1202. doi:10.1080/02713683.2019.1631852.

66. Sharma V, Sharma S, Garg P, Rao GN. Clinical resistance of Staphylococcus keratitis to ciprofloxacin monotherapy. Indian J Ophthalmol. 2004;52(4):287-292.

67. McElvanney AM. Doxycycline in the management of pseudomonas corneal melting: two case reports and a review of the literature. Eye Contact Lens. 2003;29(4):258-261. doi:10.1097/01.icl.0000086490.38331.58.

68. Chatterjee S, Agrawal D. Multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa keratitis and its effective treatment with topical colistimethate. Indian J Ophthalmol. 2016;64(2):153-157. doi:10.4103/0301-4738.179721.

69. Garg P. Fungal, Mycobacterial, and Nocardia infections and the eye: an update. Eye (Lond). 2012;26(2):245-251. doi:10.1038/eye.2011.332.

70. Sridhar MS, Sharma S, Reddy MK, Mruthyunjay P, Rao GN. Clinicomicrobiological review of Nocardia keratitis. Cornea. 1998;17(1):17-22. doi:10.1097/00003226-199801000-00003.

71. Lalitha P, Srinivasan M, Rajaraman R, Ravindran M, Mascarenhas J, Oldenburg CE, et al. Nocardia keratitis: clinical course and effect of corticosteroids. Am J Ophthalmol. 2012;154(6):934-939.e1. doi:10.1016/j.ajo.2012.06.001.

72. Moorthy RS, Valluri S, Rao NA. Nontuberculous mycobacterial ocular and adnexal infections. Surv Ophthalmol. 2012;57(3):202-235. doi:10.1016/j.survophthal.2011.10.006.

73. Nakagawa H, Hattori T, Koike N, Ehara T, Narimatsu A, Kumakura S, et al. Number of bacteria and time of coincubation with bacteria required for the development of Acanthamoeba keratitis. Cornea. 2017;36(3):353-357. doi:10.1097/ICO.0000000000001129.

74. Nakagawa H, Hattori T, Koike N, Ehara T, Narimatsu A, Kumakura S, et al. Investigation of the role of bacteria in the development of Acanthamoeba keratitis. Cornea. 2015;34(10):1308-1315. doi:10.1097/ICO.0000000000000541.

75. Mittal R, Jena SK, Desai A, Agarwal S. Pythium Insidiosum Keratitis: Histopathology and Rapid Novel Diagnostic Staining Technique. Cornea. 2017;36(9):1124-1132. doi:10.1097/ICO.0000000000001244.

76. Ramappa M, Nagpal R, Sharma S, Chaurasia S. Successful Medical Management of Presumptive Pythium insidiosum Keratitis. Cornea. 2017;36(4):511-514. doi:10.1097/ICO.0000000000001162.

77. Bagga B, Sharma S, Madhuri Guda SJ, Nagpal R, Joseph J, Manjulatha K, et al. Leap forward in the treatment of Pythium insidiosum keratitis. Br J Ophthalmol. 2018;102(12):1629-1633. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311360.

78. Vemuganti GK, Garg P, Sharma S, Joseph J, Gopinathan U, Singh S. Is microsporidial keratitis an emerging cause of stromal keratitis? A case series study. BMC Ophthalmol. 2005;5:19. doi:10.1186/1471-2415-5-19.

79. Das S, Wallang BS, Sharma S, Bhadange YV, Balne PK, Sahu SK. The efficacy of corneal debridement in the treatment of microsporidial keratoconjunctivitis: a prospective randomized clinical trial. Am J Ophthalmol. 2014;157(6):1151-1155. doi:10.1016/j.ajo.2014.02.050.

80. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, Patel S, Srinivasan M, Das M et al. Effect of Oral Voriconazole on Fungal Keratitis in the Mycotic Ulcer Treatment Trial II (MUTT II): A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2016;134(12):1365-1372. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.4096.

81. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, Patel S, Shah R, Srinivasan M, et al. Adjunctive Oral Voriconazole Treatment of Fusarium Keratitis: A Secondary Analysis From the Mycotic Ulcer Treatment Trial II. JAMA Ophthalmol. 2017;135(6):520-525. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.0616.

82. Sharma N, Sahay P, Maharana PK, Singhal D, Saluja G, Bandivadekar P, et al. Management Algorithm for Fungal Keratitis: The TST (Topical, Systemic, and Targeted Therapy) Protocol. Cornea. 2019;38(2):141-145. doi:10.1097/ICO.0000000000001781.

83. Darougar S, Wishart MS, Viswalingam ND. Epidemiological and clinical features of primary herpes simplex virus ocular infection. Br J Ophthalmol. 1985;69(1):2-6. doi:10.1136/bjo.69.1.2.

84. Koizumi N, Nishida K, Adachi W, Tei M, Honma Y, Dota A, et al. Detection of herpes simplex virus DNA in atypical epithelial keratitis using polymerase chain reaction. Br J Ophthalmol. 1999;83(8):957-960. doi:10.1136/bjo.83.8.957.

85. Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. Herpetic Eye Disease Study Group. Arch Ophthalmol. 2000;118(8):1030-1036.

86. Wu X, Chen X. Acyclovir for the treatment and prevention of recurrent infectious herpes simplex keratitis. Chin Med J (Engl). 2002;115(10):1569-1572.

87. Chodosh J, Ung L. Adoption of Innovation in Herpes Simplex Virus Keratitis. Cornea. 2020;39 Suppl 1(1):S7-S18. doi:10.1097/ICO.0000000000002425.

88. Azher TN, Yin XT, Tajfirouz D, Huang AJ, Stuart PM. Herpes simplex keratitis: challenges in diagnosis and clinical management. Clin Ophthalmol. 2017;11:185-191. Published 2017 Jan 19. doi:10.2147/OPTH.S80475

89. Minor M, Gurnani B, Payne E. Herpes zoster ophthalmicus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [updated 2025 Sep 14]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557779/?utm_source.

90. Omari AA, Mian SI. Adenoviral keratitis: a review of the epidemiology, pathophysiology, clinical features, diagnosis, and management. Curr Opin Ophthalmol. 2018;29(4):365-372. doi:10.1097/ICU.0000000000000485.

91. Kovalyuk N, Kaiserman I, Mimouni M, Cohen O, Levartovsky S, Sherbany H, et al. Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops: a clinical prospective controlled randomized study. Acta Ophthalmol. 2017;95(8):e686-e692. doi:10.1111/aos.13416.

92. Asena L, Şıngar Özdemir E, Burcu A, Ercan E, Çolak M, Altınörs DD. Comparison of clinical outcome with different treatment regimens in acute adenoviral keratoconjunctivitis. Eye (Lond). 2017;31(5):781-787. doi:10.1038/eye.2017.4.

93. Sakarya Y, Sakarya R, Yildirim A. Electrolysis treatment of trichiasis by using ultra-fine needle. Eur J Ophthalmol. 2010;20(4):664-668. doi:10.1177/112067211002000403.

94. Iyer G, Agarwal S, Srinivasan B. Outcomes and Rationale of Excision and Mucous Membrane Grafting in Palpebral Vernal Keratoconjunctivitis. Cornea. 2018;37(2):172-176. doi:10.1097/ICO.0000000000001421.

95. Singh P, Kumar A, Chandra P. Rheumatoid factor versus anti - cyclic citrullinated peptide antibody as screening tool for rheumatoid arthritis in an ophthalmic clinic. Indian J Ophthalmol. 2020;68(1):236-238. doi:10.4103/ijo.IJO_526_19.

96. El-Banna H, Jiman-Fatani A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and paraoxonase-1 polymorphism in rheumatoid arthritis. BMC Musculoskelet Disord. 2014;15:379. doi:10.1186/1471-2474-15-379.

97. Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2013;124:16-25.

98. Lohchab M, Prakash G, Arora T, et al. Surgical management of peripheral corneal thinning disorders. Surv Ophthalmol. 2019;64(1):67-78. doi:10.1016/j.survophthal.2018.06.002.

99. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliodis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. Surv Ophthalmol. 2010;55(5):429-444. doi:10.1016/j.survophthal.2009.12.003.

100. Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease. Surv Ophthalmol. 2014;59(3):263-285. doi:10.1016/j.survophthal.2013.09.002.

101. He J, Bazan NG, Bazan HE. Mapping the entire human corneal nerve architecture. Exp Eye Res. 2010;91(4):513-523. doi:10.1016/j.exer.2010.07.007.

102. Millodot M. The influence of age onthe sensitivity of the cornea,. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1977;16(3):240-242.

103. Millodot M, Owens H. The influence of age on the fragility of the cornea. Acta Ophthalmol (Copenh). 1984;62(5):819-824. doi:10.1111/j.1755-3768.1984.tb05810.x.

104. Han SB, Yang HK, Hyon JY. Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye. Clin Interv Aging. 2018;14:53-63. doi:10.2147/CIA.S190713.

105. Mansoor H, Tan HC, Lin MT, Mehta JS, Liu YC. Diabetic Corneal Neuropathy. J Clin Med. 2020;9(12):3956. doi:10.3390/jcm9123956.

106. Bikbova G, Oshitari T, Baba T, Bikbov M, Yamamoto S. Diabetic corneal neuropathy: clinical perspectives. Clin Ophthalmol. 2018;12:981-987. doi:10.2147/OPTH.S145266.

107. Markoulli M, Flanagan J, Tummanapalli SS, Wu J, Willcox M. The impact of diabetes on corneal nerve morphology and ocular surface integrity. Ocul Surf. 2018;16(1):45-57. doi:10.1016/j.jtos.2017.10.006.

108. He J, Bazan HE. Mapping the nerve architecture of diabetic human corneas. Ophthalmology. 2012;119(5):956-964. doi:10.1016/j.ophtha.2011.10.036.

109. Wang F, Gao N, Yin J, Yu FS. Reduced innervation and delayed re-innervation after epithelial wounding in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. Am J Pathol. 2012;181(6):2058-2066. doi:10.1016/j.ajpath.2012.08.029.

110. Zagon IS, Sassani JW, McLaughlin PJ. Insulin treatment ameliorates impaired corneal reepithelialization in diabetic rats. Diabetes. 2006;55(4):1141-1147. doi:10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1581.

111. Chen WL, Lin CT, Ko PS, et al. In vivo confocal microscopic findings of corneal wound healing after corneal epithelial debridement in diabetic vitrectomy. Ophthalmology.2009;116(6):1038-1047.doi:10.1016/j.ophtha.2009.01.002.

112. Ljubimov AV. Diabetic complications in the cornea. Vision Res. 2017;139:138-152. doi:10.1016/j.visres.2017.03.002.

113. Zhu L, Titone R, Robertson DM. The impact of hyperglycemia on the corneal epithelium: Molecular mechanisms and insight. Ocul Surf. 2019;17(4):644-654. doi:10.1016/j.jtos.2019.06.007.

114. Del Buey MA, Casas P, Caramello C, et al. An Update on Corneal Biomechanics and Architecture in Diabetes. J Ophthalmol. 2019;2019:7645352. doi:10.1155/2019/7645352.

115. Priyadarsini S, Whelchel A, Nicholas S, Sharif R, Riaz K, Karamichos D. Diabetic keratopathy: Insights and challenges. Surv Ophthalmol. 2020;65(5):513-529. doi:10.1016/j.survophthal.2020.02.005.

116. Dursun D, Kim MC, Solomon A, Pflugfelder SC. Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids. Am J Ophthalmol. 2001;132(1):8-13. doi:10.1016/s0002-9394(01)00913-8.

117. Skarbez K, Priestley Y, Hoepf M, Koevary SB. Comprehensive Review of the Effects of Diabetes on Ocular Health. Expert Rev Ophthalmol. 2010;5(4):557-577. doi:10.1586/eop.10.44.

118. Kotecha A, Oddone F, Sinapis C, et al. Corneal biomechanical characteristics in patients with diabetes mellitus. J Cataract Refract Surg. 2010;36(11):1822-1828. doi:10.1016/j.jcrs.2010.08.027.

119. Frydrych LM, Fattahi F, He K, Ward PA, Delano MJ. Diabetes and Sepsis: Risk, Recurrence, and Ruination. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:271. doi:10.3389/fendo.2017.00271.

120. Simonsen JR, Käräjämäki A, Antikainen AA, Ahola AJ, Forsblom C, Harjutsalo V, et al. Genetic factors affect the susceptibility to bacterial infections in diabetes. Sci Rep. 2021;11(1):9464. doi:10.1038/s41598-021-88273-w.

121. Gao N, Me R, Yu FX. Diabetes Exacerbates Pseudomonas aeruginosa Keratitis in Streptozotocin-Induced and db/db Mice via Altering Programmed Cell Death Pathways. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2023;64(7):14. doi:10.1167/iovs.64.7.14.

122. Shaw JE, Boulton AJ. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. Diabetes. 1997;46 Suppl 2:S58-S61. doi:10.2337/diab.46.2.s58.

123. Hu X, Wang Z, Kong C, et al. Necroptosis: A new target for prevention of osteoporosis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1032614. doi:10.3389/fendo.2022.1032614.

124. Hazlett LD. Corneal response to Pseudomonas aeruginosa infection. Prog Retin Eye Res. 2004;23(1):1-30. doi:10.1016/j.preteyeres.2003.10.002.

125. Yu FS, Hazlett LD. Toll-like receptors and the eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(4):1255-1263. doi:10.1167/iovs.05-0956.

126. Gao N, Me R, Dai C, Seyoum B, Yu FX. Opposing Effects of IL-1Ra and IL-36Ra on Innate Immune Response to Pseudomonas aeruginosa Infection in C57BL/6 Mouse Corneas. J Immunol. 2018;201(2):688-699. doi:10.4049/jimmunol.1800046.

127. Me R, Gao N, Dai C, Yu FX. IL-17 Promotes Pseudomonas aeruginosa Keratitis in C57BL/6 Mouse Corneas. J Immunol. 2020;204(1):169-179. doi:10.4049/jimmunol.1900736.

128. Zhang J, Wu XY, Yu FS. Inflammatory responses of corneal epithelial cells to Pseudomonas aeruginosa infection. Curr Eye Res. 2005;30(7):527-534. doi:10.1080/02713680590968150.

129. Moura J, Madureira P, Leal EC, Fonseca AC, Carvalho E. Immune aging in diabetes and its implications in wound healing. Clin Immunol. 2019;200:43-54. doi:10.1016/j.clim.2019.02.002.

130. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. J Clin Invest. 2007;117(5):1219-1222. doi:10.1172/JCI32169.

131. Shan Q, Dwyer M, Rahman S, Gadjeva M. Distinct susceptibilities of corneal Pseudomonas aeruginosa clinical isolates to neutrophil extracellular trap-mediated immunity. Infect Immun. 2014;82(10):4135-4143. doi:10.1128/IAI.02169-14.

132. Zhang Y, Gao N, Wu L, Wang X, Wang Y, Liu Y, et al. Role of VIP and Sonic Hedgehog signaling pathways in mediating epithelial wound healing, sensory nerve regeneration, and their defects in diabetic corneas. Diabetes. 2020;69(7):1549-1561. doi:10.2337/db19-0870.

133. He S, Liang Y, Shao F, Wang X. Toll-like receptors activate programmed necrosis in macrophages through a receptor-interacting kinase-3-mediated pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(50):20054-20059. doi:10.1073/pnas.1116302108.

134. Lamkanfi M, Dixit VM. Manipulation of host cell death pathways during microbial infections. Cell Host Microbe. 2010;8(1):44-54. doi:10.1016/j.chom.2010.06.007.

135. Peterson LW, Philip NH, DeLaney A, Wynosky-Dolfi MA, Asklof K, Gray F, et al. RIPK1-dependent apoptosis bypasses pathogen blockade of innate signaling to

promote immune defense. J Exp Med. 2017;214(11):3171-3182. doi:10.1084/jem.20170347.

136. Xia X, Lei L, Wang S, Hu J, Zhang G. Necroptosis and its role in infectious diseases. Apoptosis. 2020;25(3-4):169-178. doi:10.1007/s10495-019-01589-x.

137. Simpson DS, Pang J, Weir A, Kong M, Williams RL, Gray SR, et al. Interferon-γ primes macrophages for pathogen ligand-induced killing via a caspase-8 and mitochondrial cell death pathway. Immunity. 2022;55(3):423-441.e9. doi:10.1016/j.immuni.2022.01.003.

138. Kitur K, Parker D, Nieto P, Ahn DS, Cohen TS, Chung S, et al. Toxin-induced necroptosis is a major mechanism of Staphylococcus aureus lung damage. PLoS Pathog. 2015;11(4):e1004820. doi:10.1371/journal.ppat.1004820.

139. LaRocca TJ, Sosunov SA, Shakerley NL, Ten VS, Ratner AJ. Hyperglycemic Conditions Prime Cells for RIP1-dependent Necroptosis. J Biol Chem. 2016;291(26):13753-13761. doi:10.1074/jbc.M116.716027.

140. Eid S, Sas KM, Abcouwer SF, et al. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. Diabetologia. 2019;62(9):1539-1549. doi:10.1007/s00125-019-4959-1.

141. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2022;183:109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119.

142. Wang B, Yang S, Zhai HL, et al. A comparative study of risk factors for corneal infection in diabetic and non-diabetic patients. Int J Ophthalmol. 2018;11(1):43-47. Published 2018 Jan 18. doi:10.18240/ijo.2018.01.08.

143. Koh YY, Sun CC, Hsiao CH. Epidemiology and the Estimated Burden of Microbial Keratitis on the Health Care System in Taiwan: A 14-Year Population-Based Study. Am J Ophthalmol. 2020;220:152-159. doi:10.1016/j.ajo.2020.07.026.

144. Stapleton F, Keay L, Edwards K, Naduvilath T, Dart JKG, Brian G, et al. The incidence of contact lens-related microbial keratitis in Australia. Ophthalmology. 2008;115(10):1655-1662. doi:10.1016/j.ophtha.2008.04.002.

145. McClintic SM, Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, Ravindran M, Oldenburg CE, et al. Improvement in corneal scarring following bacterial keratitis. Eye (Lond). 2013;27(3):443-446. doi:10.1038/eye.2012.270.

146. Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, Ravindran M, Lalitha P, Glidden DV, et al. The steroids for corneal ulcers trial: study design and baseline characteristics. Arch Ophthalmol. 2012;130(2):151-157. doi:10.1001/archophthalmol.2011.303.

147. Abdelghany AA, D'Oria F, Alio Del Barrio J, Alio JL. The Value of Anterior Segment Optical Coherence Tomography in Different Types of Corneal Infections: An Update. J Clin Med. 2021;10(13):2841. Published 2021 Jun 27. doi:10.3390/jcm10132841.

148. Cabrera-Aguas M, Khoo P, Watson SL. Infectious keratitis: A review. Clin Exp Ophthalmol. 2022;50(5):543-562. doi:10.1111/ceo.14113.

149. Pohlmann D, Pahlitzsch M, Schlickeiser S, Metzner S, Lenglinger M, Bertelmann E, et al. Virus-associated anterior uveitis and secondary glaucoma: diagnostics, clinical characteristics, and surgical options. PLoS One. 2020;15(2):e0229260. doi:10.1371/journal.pone.0229260.

150. Hoeksema L, Jansonius NM, Los LI. Risk Factors for Secondary Glaucoma in Herpetic Anterior Uveitis. Am J Ophthalmol. 2017;181:55-60. doi:10.1016/j.ajo.2017.06.013.

151. Amescua G, Akpek EK, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, Lin A, Rhee MK, et al. Blepharitis Preferred Practice Pattern®. Ophthalmology. 2019;126(1):P56-P93. doi:10.1016/j.ophtha.2018.10.019.

152. Vieira-Potter VJ, Karamichos D, Lee DJ. Ocular Complications of Diabetes and Therapeutic Approaches. Biomed Res Int. 2016;2016:3801570. doi:10.1155/2016/3801570.

153. Saghizadeh M, Kramerov AA, Yaghoobzadeh Y, Hu J, Ljubimova JY, Black KL, et al. Adenovirus-driven overexpression of proteinases in organ-cultured normal human corneas leads to diabetic-like changes. Brain Res Bull. 2010;81(2-3):262-272. doi:10.1016/j.brainresbull.2009.10.007.

154. Ladea L, Zemba M, Calancea MI, Călțaru MV, Dragosloveanu CDM, Coroleucă R, et al. Corneal Epithelial Changes in Diabetic Patients: A Review. Int J Mol Sci. 2024;25(6):3471. doi:10.3390/ijms25063471.

155. Ljubimov AV. Diabetic complications in the cornea. Vision Res. 2017 Oct;139:138-152. doi: 10.1016/j.visres.2017.03.002. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28404521; PMCID: PMC5660664.

156. Kramerov AA, Saghizadeh M, Ljubimov AV. Adenoviral Gene Therapy for Diabetic Keratopathy: Effects on Wound Healing and Stem Cell Marker Expression in Human Organ-cultured Corneas and Limbal Epithelial Cells. J Vis Exp. 2016 Apr 7;(110):e54058. doi: 10.3791/54058. PMID: 27077448; PMCID: PMC4841362.

157. Ljubimov AV, Huang ZS, Huang GH, et al. Human corneal epithelial basement membrane and integrin alterations in diabetes and diabetic retinopathy. J Histochem Cytochem. 1998;46(9):1033-1041. doi:10.1177/002215549804600907.

158. Путієнко ОО, Панченко ЮО, Могілевський СЮ, Жупан ББ, Денисюк ОЮ, Гуліда АО. Особливості викладання теми «Зміни органа зору при цукровому діабеті: класифікація, етіологія, патогенез, фактори ризику. Алгоритм ранньої діагностики» в умовах воєнного стану. Архів офтальмології України. 2025;13(1):63-67. doi:10.22141/2309-8147.13.1.2025.405.

159. Заволока ОВ. Запальні захворювання рогівки у хворих на цукровий діабет 1 типу [дисертація]. Київ: Національний університет охорони здоров’я України імені П.Л. Шупика; 2025. 347 с.

160. Zavoloka O, Bezditko P. Bacterial keratitis in type 1 diabetic patients: course and consequences. Int J Ophthalmol Vis Sci. 2021;6(2):115-121. doi:10.11648/j.ijovs.20210602.19.

161. Zavoloka O. Clinical peculiarities of bacterial keratitis in type 1 diabetic patients. East Eur Sci J. 2021;7(71):25-29. doi:10.31618/ESSA.2782-1994.2021.1.71.81.

162. Заволока ОВ, Бездітко ПА, Абрамова ЛІ, Векшин ВО. Імунологічні особливості динаміки бактеріальних кератитів І ступеня тяжкості залежно від наявності цукрового діабету. Харківська хірургічна школа. 2021;3(108):63-68. doi:10.37699/2308-7005.3.2021.12.

163. Заволока ОВ, Бездітко ПА, Абрамова ЛП, Векшин ВО. Особливості цитокінового профілю слізної рідини у хворих на бактеріальний кератит II ступеня тяжкості та цукровий діабет. Харківська хірургічна школа. 2021;4(109):61–5. doi:10.37699/2308-7005.4.2021.12.

164. Заволока ОВ, Бездітко ПА, Карлійчук МА. Особливості динаміки бактеріальних кератитів II ступеня тяжкості у хворих на цукровий діабет. Офтальмол журнал. 2021;4:3–8. doi:10.31288/oftalmolzh2021438

165. Корнілов ЛВ. Ефективність нових методів лікування виразки рогівки [дисертація]. Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2023. 149 с.

166. Pankiv VI, Yuzvenko TYu, Vasiuk VL, Nykytiuk LA, Yuzvenko VS, Mikulets LV. Association between diabetes distress and sociodemographic factors among adults in Ukraine. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2024;20(5):394-399. doi:10.22141/2224-0721.20.5.2024.1426.

167. Алексєєва ОВ. Удосконалення лікування хворих на бактеріальний кератит з використанням гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону [дисертація]. Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2022. 168 с.

168. Гудзь АС, Кадубець СВ. Особливості етіологічних чинників, клінічного перебігу та частоти ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу в умовах воєнного стану в Україні. Архів офтальмології України. 2025;13(2):85-91. doi:10.22141/2309-8147.13.2.2025.408.

169. Hudz AS, Kadubets SV. Clinical course of bacterial keratitis in patients with type 2 diabetes mellitus under martial law in Ukraine. In: Proceedings of the XXXIV International Scientific and Practical Conference "Latest Scientific Trends in the Development of Education"; 2025 Aug 25-27; Krakow, Poland. Krakow: International Science Group; 2025. p. 27-29.

170. Сергієнко ВО, Гудзь АС, Кадубець СВ, Давтян ЛЛ, Захаревич ГЄ. Порівняльний аналіз етіологічних чинників та частоти ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та без цукрового діабету в

умовах воєнного стану в Україні. Архів офтальмології України. 2025;13(3): 53-57. doi:10.22141/2309-8147.13.3.2025.423.

171. Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, Chen D, Wei Y, Asbell PA. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients. Cornea. 2009;28(9):1023-1027. doi:10.1097/ICO.0b013e3181a16578.

172. Saghizadeh M, Soleymani S, Harounian A, Bhakta B, Troyanovsky SM, Brunken WJ, Pellegrini G, Ljubimov AV. Alterations of epithelial stem cell marker patterns in human diabetic corneas and effects of c-met gene therapy. Mol Vis. 2011;17:2177-90. Epub 2011 Aug 12. PMID: 21866211; PMCID: PMC3159681.

173. Гудзь АС, Кадубець СВ. Вміст інтерлейкіну-6 та білка щільних контактів ZO-1 у слізній рідині та їх зв'язок із перебігом бактеріального кератиту при цукровому діабеті 2 типу в умовах воєнного стану в Україні. Медична наука України. 2026;22(2): 5-13. doi: https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.01.

174. Сергієнко В.О., Гудзь А.С., Кадубець С.В. Взаємозв'язок маркерів локального запалення та епітеліальної бар'єрної дисфункції з клінічним перебігом бактеріального кератиту при цукровому діабеті 2 типу. From Science to Practice: Innovations Across Life Domains: Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Internet Conference; 2026 Jul 2–3; Dnipro, Ukraine; 2026:142–144.

ДОДАТКИ

Додаток № 1.
Акти впровадження.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
д.мед.н., професор
Орест ЧЕМЕРИС
«__» Березня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Роль вмісту IL-6 та ZO-1 у слізній рідині в розвитку та прогресуванні бактеріального кератиту та його ускладнень при цукровому діабеті 2 типу.
2. **Установа – розробник** ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».
3. **Джерело інформації:** стаття у фаховому журналі.
Гудзь АС, Кадубець СВ. Вміст інтерлейкіну-6 та білка щільних контактів ZO-1 у слізній рідині та їх зв'язок із перебігом бактеріального кератиту при цукровому діабеті 2 типу в умовах воєнного стану в Україні. Медична наука України. 2026;22(2): 5-13. doi: https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.01.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедри офтальмології ФПДО ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».
5. **Термін впровадження:** 2026 р.
6. **Форми впровадження**: матеріали використовуються в навчальному процесі.
7. **Ефективність:** підвищує якість викладання теми «Зміни органу зору при цукровому діабеті».
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає. Рекомендовано для впровадження в начальний процес студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри офтальмології ФПДО
ДНТ «Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»
д.мед.н., професор
Андрій ГУДЗЬ

Додаток № 1.

Акти впровадження.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

ТОВ «Офтальмологічна клініка «Візекс»

Юрій Гудзь

«__» _____ 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування ускладненого перебігу бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу
2. **Установа – розробник:** ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».
3. **Джерело інформації:** стаття у фаховому журналі.
   Гудзь АС, Кадубець СВ. Вміст інтерлейкіну-6 та білка щільних контактів ZO-1 у слізній рідині та їх зв'язок із перебігом бактеріального кератиту при цукровому діабеті 2 типу в умовах воєнного стану в Україні. Медична наука України. 2026;22(2): 5-13. doi: https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.01.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ТОВ «Офтальмологічна клініка «Візекс».
5. **Термін впровадження:** 2026 р.
6. **Форми впровадження**: матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.
7. **Ефективність:** впровадження запропонованого визначення вмісту IL-6 та ZO-1 у слізній рідині дозволило підвищити ефективність діагностики та лікування бактеріального кератиту, особливо у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає. Рекомендовано для впровадження в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

ТОВ «Офтальмологічна клініка «Візекс»

д.мед.н., професор Андрій ГУДЗЬ

Додаток № 1.

Акти впровадження.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
ТОВ «Ексімер-Київ»
Галина ЗАЦЕНКО
_____
«____» _____ 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування ускладненого перебігу бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.
2. **Установа – розробник** ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».
3. **Джерело інформації:** стаття у фаховому журналі.

Гудзь АС, Кадубець СВ. Вміст інтерлейкіну-6 та білка щільних контактів ZO-1 у слізній рідині та їх зв'язок із перебігом бактеріального кератиту при цукровому діабеті 2 типу в умовах воєнного стану в Україні. Медична наука України. 2026;22(2): 5-13. doi: https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.01.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** медичний центр ТОВ «Ексімер-Київ».
5. **Термін впровадження:** 2026 р.
6. **Форми впровадження**: матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.
7. **Ефективність:** впровадження запропонованого визначення вмісту IL-6 та ZO-1 у слізній рідині дозволило підвищити ефективність діагностики та лікування бактеріального кератиту, особливо у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає. Рекомендовано для впровадження в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор
ТОВ «Ексімер-Київ»
к. мед. н.
Володимир ГОЛОВКИН

Додаток № 1.

Акти впровадження.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор приватного підприємства «СВІТ ЗДОРОВ'Я»

Василь ДУФИНЕЦЬ

«___» _____ 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. ***Пропозиція для впровадження:*** Спосіб прогнозування ускладненого перебігу бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу
2. ***Установа – розробник:*** ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».
3. ***Джерело інформації:*** стаття у фаховому журналі.

Гудзь АС, Кадубець СВ. Вміст інтерлейкіну-6 та білка щільних контактів ZO-1 у слізній рідині та їх зв'язок із перебігом бактеріального кератиту при цукровому діабеті 2 типу в умовах воєнного стану в Україні. Медична наука України. 2026;22(2): 5-13. doi: https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.01.

4. ***Базова установа, яка проводить впровадження:*** офтальмологічний центр «Vizis Exclusive»
5. ***Термін впровадження:*** 2026 р.
6. ***Форми впровадження:*** матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі
7. ***Ефективність:*** впровадження запропонованого визначення вмісту IL-6 та ZO-1 у слізній рідині дозволило підвищити ефективність діагностики та лікування бактеріального кератиту, особливо у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.
8. ***Зауваження та пропозиції:*** зауважень немає. Рекомендовано для впровадження в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

Приватного підприємства «СВІТ ЗДОРОВ'Я»

д.мед.н. професор Василь ДУФИНЕЦЬ

Додаток № 1.

Акти впровадження.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

Медичного центру ТОВ «ЦХО»

(Центр хірургії ока проф. Загурського)

к.мед.н. Тетяна ЄРЕМЕЄВА

02 вересня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування ускладненого перебігу бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу
2. **Установа – розробник:** ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».
3. **Джерело інформації:** стаття у фаховому журналі.
   Гудзь АС, Кадубець СВ. Вміст інтерлейкіну-6 та білка щільних контактів ZO-1 у слізній рідині та їх зв'язок із перебігом бактеріального кератиту при цукровому діабеті 2 типу в умовах воєнного стану в Україні. Медична наука України. 2026;22(2): 5-13. doi: https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.01.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Центр хірургії ока професора Загурського, м.Луцьк
5. **Термін впровадження:** 2026 р.
6. **Форми впровадження**: матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.
7. **Ефективність:** впровадження запропонованого визначення вмісту IL-6 та ZO-1 у слізній рідині сприяло підвищенню ефективності діагностики та лікування бактеріального кератиту, особливо у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.
8. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендовано для впровадження в клінічну практику офтальмологів.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

к.мед.н. Тетяна ЄРЕМЕЄВА

Додаток № 2. Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Гудзь А.С., Кадубець С.В. Особливості етіологічних чинників, клінічного перебігу та частоти ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу в умовах воєнного стану в Україні. Архів офтальмології України. 2025;13(2): 21-27; включено до наукометричної бази SCOPUS

Сергієнко ВО, Гудзь АС, Кадубець СВ, Давтян ЛЛ, Захаревич ГЄ. Порівняльний аналіз етіологічних чинників та частоти ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та без цукрового діабету в умовах воєнного стану в Україні. Архів офтальмології України. 2025;13(3): 53-57. doi:10.22141/2309-8147.13.3.2025.423; включено до наукометричної бази SCOPUS

Гудзь АС, Кадубець СВ. Вміст інтерлейкіну-6 та білка щільних контактів ZO-1 у слізній рідині та їх зв’язок із перебігом бактеріального кератиту при цукровому діабеті 2 типу в умовах воєнного стану в Україні. Медична наука України. 2026;22(2): 5-13. doi: https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.01.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

Hudz AS, Kadubets SV. Clinical course of bacterial keratitis in patients with type 2 diabetes mellitus under martial law in Ukraine. In: Proceedings of the XXXIV International Scientific and Practical Conference “Latest Scientific Trends in the Development of Education”; 2025 Aug 25–27; Krakow, Poland. p. 27-29. *(Форма участі: публікація тез)*

Сергієнко В.О., Гудзь А.С., Кадубець С.В. Взаємозв’язок маркерів локального запалення та епітеліальної бар’єрної дисфункції з клінічним перебігом бактеріального кератиту при цукровому діабеті 2 типу. From Science to Practice: Innovations Across Life Domains: Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Internet Conference; 2026 Jul 2–3; Dnipro, Ukraine; 2026:142–144. *(Форма участі: публікація тез)*