

# Комплексный подход к терапии бактериальных язв роговицы



Е.В. Яни



В.А. Голикова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):796–803

**Цель:** оценить эффективность алгоритма лечения бактериальных язв роговицы различной степени тяжести с использованием комбинации антибактериального и кортикостероидного препарата. **Пациенты и методы.** Обследовано и проведено лечение 63 пациентов с бактериальной язвой роговицы различной степени тяжести. В исследовании использовали количественную шкалу оценки степени тяжести язвы роговицы. 1-я группа — пациенты с язвой роговицы легкой степени (18); 2-я группа — пациенты с язвой роговицы средней степени (17); 3-я группа — язва роговицы с тяжелым течением (11); контрольная группа — пациенты с язвой роговицы легкой степени (17). Пациенты 1, 2 и 3-й групп получали дополнительно к общепринятому лечению в парабюльбарных инъекциях дексаметазон 0,1 % — 0,3 мл с первого дня терапии весь период лечения. Наряду со стандартным офтальмологическим обследованием всем пациентам оценивали язвенный дефект с помощью ОКТ-ПОГ по диаметру язвы роговицы (d) и коэффициенту глубины (Hr). **Результаты.** Лечение пациентов 1-й группы при добавлении к алгоритму лечения язв роговицы легкой степени с основным антибактериальным лечением парабюльбарных инъекций кортикостероидного препарата (дексаметазон) позволило сократить сроки лечения и пребывания в стационаре, способствовало более быстрой эпителизации и сокращению глубины язвенного дефекта, менее грубому рубцеванию роговицы, что позволило повысить функциональные результаты лечения. Предложенный алгоритм лечения при язвах роговицы тяжелой степени в 55 % случаев дает возможность использовать только консервативное лечение и в 60 % получить помутнение средней степени с васкуляризацией, что способствует сохранению и/или повышению остроты зрения, несмотря на тяжесть воспалительного процесса без применения хирургического вмешательства. **Заключение.** Предложенный алгоритм лечения, предусматривающий применение кортикостероидного препарата дексаметазон 0,1 % в парабюльбарных инъекциях по 0,3 мл однократно ежедневно при бактериальной язве роговицы легкой степени тяжести, составил в среднем  $15,0 \pm 1,4$  дня, бактериальной язвы роговицы средней степени тяжести —  $18,0 \pm 1,3$  дня, бактериальной язвы роговицы тяжелой степени —  $25,0 \pm 4,4$  дня. Алгоритм представляется эффективным при условии контроля предложенных параметров диаметра и глубины язвы роговицы.

**Ключевые слова:** язва роговицы, антибактериальная терапия, кортикостероидная терапия

**Для цитирования:** Яни Е.В., Голикова В.А. Комплексный подход к терапии бактериальных язв роговицы. *Офтальмология*. 2020;17(4):796–803. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-796-803>

**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Конфликт интересов отсутствует**



# Complex Approach to the Bacterial Corneal Ulcers Treatment

E.V. Yani, V.A. Golikova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):796–803**

**Purpose:** Objective: to evaluate the effect of treatment of bacterial corneal ulcers of varying severity using a combination of antibacterial and corticosteroid drugs. **Material and methods.** 63 patients with bacterial corneal ulcers of varying severity were treated. The study used a quantitative scale to assess the severity of corneal ulcers. Group 1 — patients with mild corneal ulcers (18 patients); Group 2 — patients with moderate corneal ulcer (17 patients); group 3 — severe corneal ulcer (11 patients); control group — patients with mild corneal ulcer (17 patients). Patients of groups 1, 2 and 3, in addition to the conventional treatment, received Dexamethasone 0.1 % — 0.3 ml in parabolbar injections from the first day of treatment for the entire treatment period. Hr). In addition to the standard ophthalmological examination, all patients were assessed for the ulcer defect using measurements on OCT-POG accessing the parameters of the diameter of the corneal ulcer (d) and the depth coefficient (Hr). **Results.** The patients in the 1st group received antibacterial treatment and the addition of parabolbar injections of a corticosteroid drug (Dexamethasone). It allowed to decrease the treatment time and the period of hospitalization, promoted faster epithelialization and a reduction in the depth of the ulcer; less coarse scarring of the cornea, allowed to increase the functional results of treatment. The proposed treatment for severe corneal ulcers in 55 % of cases allows to use only conservative treatment. It is possible to obtain moderate opacity with vascularization in 60 % cases, which contributes to the preservation and/or improvement of visual acuity, despite the severity of the inflammatory process without the use of surgical intervention. **Conclusion.** The proposed treatment, involving the use of the corticosteroid drug Dexamethasone 0.1 % in parabolbar injections of 0.3 ml once daily for a bacterial corneal ulcer of mild severity for, average,  $15.0 \pm 1.4$  days, a bacterial corneal ulcer of moderate severity —  $18.0 \pm 1.3$  days, severe bacterial corneal ulcer —  $25.0 \pm 4.4$  days, seems to be effective if the proposed parameters of the diameter and depth of the corneal ulcer are controlled.

**Keywords:** corneal ulcer, antibiotic therapy, corticosteroid therapy

**For citation:** Yani E.V., Golikova V.A. Complex Approach to the Bacterial Corneal Ulcers Treatment. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(4):796–803. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-796-803>

**Financial Disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**There is no conflict of interests**

Язвенные поражения роговицы составляют от 47 до 70 % всех заболеваний роговицы. По данным литературы, язвы роговицы в 23–25 % случаев осложнены токсико-аллергическими реакциями, гипопионом, десцеметоцеле, угрозой перфорации роговицы, а в 17 % заканчиваются энуклеацией [1]. Проблема эффективного лечения бактериальных язв роговицы и регенерации роговичной ткани остается актуальной, несмотря на большой арсенал лекарственных препаратов, как в России, так и за рубежом [2]. Трудность лечения данного заболевания обусловлена многогранностью патогенеза язвенного процесса. Можно выделить следующие этапы развития патологического процесса:

- 1) нарушение целостности эпителия роговицы;
- 2) бактериальная адгезия, репликация и стромальная инвазия;
- 3) каскад воспалительных реакций, высвобождение медиаторов воспаления и инициация воспалительных клеток;
- 4) разрушение стромы, последующее рубцевание или перфорация.

В случае недостаточности защитно-восстановительной способности роговицы и адекватного лечения в оптимальные сроки возможно ее разрушение с последующей перфорацией роговицы.

Воспаление также может стать мощным триггером ангиогенеза при инфекционном кератите [3–6]. Привлеченные в очаг поражения лейкоциты

продуцируют проангиогенные цитокины, способствующие дальнейшему прорастанию сосудов и образованию более грубого васкуляризованного бельма, что снижает функциональный прогноз, касающийся зрительных функций. Таким образом, процессы, приводящие к рубцеванию и неоваскуляризации при бактериальных язвах роговицы, требуют активного регулирования с помощью консервативной терапии с самых ранних стадий заболевания. С учетом этиологии в консервативном лечении бактериальных язв роговицы основное место занимает антибактериальная терапия. Местные антибактериальные препараты являются препаратами первой линии терапии при лечении бактериальной язвы роговицы с учетом чувствительности инфекционного агента [7]. В настоящее время лидирующую позицию занимают фторхинолоны, аминогликозиды и цефалоспорины последнего поколения [8–11]. Высокая антибактериальная эффективность и проникающая способность современных фторхинолонов, обеспечивающие попадание их во влагу передней камеры, являются весомыми аргументами для использования их в офтальмологии при бактериальных язвах роговицы, часто сопровождающихся увеальными явлениями. Левофлоксацин относится к фторхинолонам третьего поколения, имеет близкий к нейтральному уровень pH (6,5), что не вызывает осаждения активного вещества на конъюнктиве и роговице. При его использовании частота побочных эффектов является низкой (до 7,8 %), они носят преходящий характер

E.V. Yani, V.A. Golikova

Contact information: Yani Elena V. [e\\_yani@mail.ru](mailto:e_yani@mail.ru)

**Complex Approach to the Bacterial Corneal Ulcers Treatment**

и в основном ограничиваются местными проявлениями [12]. Согласно проведенным исследованиям, из фторхинолонов левофлоксацин показал наименьшую цитотоксичность по отношению к клеткам роговицы, лучшую проникающую способность, чем ранние фторхинолоны и аминогликозиды. Левофлоксацин также обладает высокой эффективностью в отношении мультирезистентных изолятов. Фторхинолоны третьего (левофлоксацин) и четвертого (моксифлоксацин и гатифлоксацин) поколения обладают высокой эффективностью против как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, обеспечивая высокий уровень эрадикации бактерий в течение короткого курса лечения [13, 14].

Однако с современных позиций общепринятые алгоритмы лечения бактериальных язв роговицы требуют дополнительного включения препаратов, влияющих на разные стадии патогенеза. В настоящее время стероидная терапия является стандартным противовоспалительным и антиангиогенным лечением пациентов с неоваскуляризацией роговицы, а также после трансплантации роговицы. Тем не менее использование кортикостероидов в лечении бактериальных язв роговицы остается спорным и не имеет решающих доказательств для включения их в алгоритм лечения этой патологии [15–19]. Кортикостероиды в сочетании с соответствующей антибактериальной терапией при бактериальных язвах роговицы уменьшают воспаление, которое, как показывают данные литературы, приводит к тяжелым повреждениям роговицы, в том числе ее рубцеванию и неоваскуляризации. Некоторые исследования показывают, что раннее введение стероидов эффективно для подавления первоначальной активации воспалительных цитокинов. Если стероиды используют на ранней стадии, положительные эффекты оказываются более высокими, чем возможные негативные (побочные) эффекты [20, 21].

Потенциальными недостатками применения стероидов при язвах роговицы являются: развитие чрезмерно активной местной иммуносупрессии, повышенное ингибирование синтеза коллагена и, как следствие, истончение роговицы, повышение внутриглазного давления, катаракта [22, 23]. Эксперименты, проведенные D. Nos и соавт. [24], демонстрируют, что кортикостероиды блокируют миграцию воспалительных клеток в очаг поражения роговицы, ингибируют хемотаксис нейтрофилов, что снижает воспалительный ответ в роговице и, как следствие, уменьшает действие воспалительных цитокинов, а также коллагеназа. *In vitro* кортикостероиды значительно ингибируют экспрессию провоспалительных цитокинов макрофагами, экспрессию TNF и IL-1 $\beta$ , полученных из макрофагов. Имеются также данные других исследований, подтверждающие, что стероиды ингибируют выработку воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины IL-1, IL-6 и IL-8, которые вызывают инфильтрацию, расплавление роговицы и неоваскуляризацию. Являясь мощными ингибиторами индуцированного воспалением лимфангиогенеза и неоангиогенеза, стероиды, как известно

из клинической практики, эффективно подавляют неоваскуляризацию, что также может способствовать рубцеванию без неоваскуляризации [25–27].

В то же время существуют различия между кортикостероидами в отношении их антигемангиогенных и антилимфангиогенных свойств, а именно чем сильнее противовоспалительный эффект, тем сильнее антилимфангиогенный и антигемангиогенный эффект *in vivo*. Как показывают исследования, дексаметазон был более мощным ингибитором практически во всех проведенных экспериментах [24]. Обзор литературы по применению стероидов для бактериального кератита выявил только четыре рандомизированных контролируемых исследования, оценивающих местное применение стероидов [28], согласно которым на данный момент отсутствует достаточное количество данных, касающихся использования стероидов в лечении бактериальных язв роговицы, как положительного, так и отрицательного характера.

Ранее нами было проведено экспериментальное исследование на модели бактериальной язвы роговицы у кроликов, оценивающее роль кортикостероидов в процессе рубцевания роговицы [29]. Клинико-морфологическое исследование показало возможность воздействия лекарственных препаратов на различные звенья патогенеза бактериальных язв роговицы. При морфологической идентификации постъязвенных рубцов в одной из групп эксперимента, в которой антибактериальную терапию комбинировали с местным парабульбарным введением дексаметазона, было отмечено ингибирование воспалительного процесса, что сократило процессы коллагенолиза и уменьшило размеры язвенного дефекта, а также ингибирование ангиогенеза, приводящее к изменению качества рубцовой ткани. В исходе заболевания сформировались бессосудистые рубцы с мономорфным волокнистым строением фиброзной ткани, что в оптическом отношении более благоприятно. Полученные данные коррелировали с данными клинической картины, при которой лучшие результаты в лечении экспериментальной язвы роговицы были получены в группе с применением парабульбарных инъекций раствора дексаметазона 0,1 % — 0,2 мл 1 раз в сутки в течение 14 дней.

**Цель:** оценить эффективность алгоритма лечения бактериальных язв роговицы различной степени тяжести с использованием комбинации антибактериального и кортикостероидного препарата.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы и пролечены 63 пациента с бактериальной язвой роговицы различной степени тяжести. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование. Для оценки степени тяжести язвы роговицы нами была разработана количественная система оценки в баллах<sup>1</sup>. Шкала степени тяжести язвы роговицы позволяет количественно оценить степень тяжести язвенного процесса. Для оценки симптомов язвы

<sup>1</sup> Патент RU 2718565. Способ определения степени тяжести язвы роговицы, 08.04.2020.

роговицы, функционального состояния глаза и параметров, которые учитывает разработанная шкала, применяли такие методы исследования, как визометрия, биомикроскопия с использованием флуоресцеинового теста, тонометрия, оптическая когерентная томография переднего отдела глаза (ОКТ-ПОГ) (Visante OCT модель 1000 (Carl Zeiss, Германия)), а также лабораторные исследования (бактериологические). Каждый параметр вычисляли в баллах, после этого вычисляли их сумму, которая соответствовала трем степеням тяжести язвы роговицы: легкой, средней и тяжелой (табл. 1).

Основную клиническую группу составили 46 пациентов. Контрольная группа — 17 пациентов.

Критерии включения в клиническое исследование пациентов с язвой роговицы:

1) наличие бактериальной язвы роговицы на одном глазу;

2) истончение в зоне язвенного дефекта до средних слоев роговицы. Толщина роговицы в зоне язвы роговицы не менее 250 нм;

3) толщина роговицы здорового глаза в пределах  $521 \pm 16$  нм;

4) максимальный диаметр язвы до 4 мм.

Для оценки эффективности лечения язвы роговицы различных степеней с помощью разработанного нами алгоритма (табл. 1) пациенты основной клинической группы были разделены на 3 группы в соответствии с разработанной шкалой:

1-я группа — пациенты с язвой роговицы **легкой степени** тяжести, 18 пациентов (мужчин — 8, женщин — 10) в возрасте от 19 до 69 лет, в среднем  $39 \pm 16$  лет.

2-я группа — пациенты с язвой роговицы **средней степени** тяжести, 17 пациентов (мужчин — 10, женщин — 7) в возрасте от 19 до 69 лет, в среднем  $46 \pm 17$  лет.

**Таблица 1.** Шкала для определения степени тяжести язв роговицы

**Table 1.** Scale for determining the severity of corneal ulcers

Симптом / Symptom	Оценка / Score
Раздражение глаза (перикорнеальная инъекция) / Eye irritation (pericorneal injection)	0 — нет / no 1 — легкая / light 2 — средняя / medium 3 — выраженная / pronounced
Отделяемое / Eye discharge	0 — нет / no 2 — есть / yes
Локализация язвенного дефекта / Localization of the ulcer defect	3 — центральная зона / central zone + от 0 до 4: 1 балл за квадрант / from 0 to 4: 1 score per square
Глубина язвенного дефекта / The depth of the ulcer	1 — до поверхностных слоев стромы / up to the surface layers of the stroma 3 — до средних слоев стромы / to the middle layers of the stroma 5 — до десцеметовой оболочки / up to the descemet shell
Уvealные явления / Uveal symptoms	0 — нет / no 2 — есть / yes
Состояние передней камеры / Condition of the anterior chamber of the eye	0 — нет клеток во влаге п/к / no cells in the front chamber moisture 1 — 20 клеток во влаге п/к / 20 cells in the front chamber moisture 2 — >20 клеток во влаге п/к / >20 cells in the front chamber moisture 3 — уровень гипопиона во влаге п/к / hypopyon level in the anterior chamber moisture 4 — п/к не просматривается / the front camera is not visible
ВГД / IOP	0 — норма / norm 1 — повышено / increased 2 — понижено / low
Оптическая когерентная томография переднего отдела глаза / Optical coherence tomography of the anterior part of the eye	1 — толщина роговицы в зоне язвенного дефекта больше или равна 366 мкм / the thickness of the cornea in the area of the ulcer defect is greater than or equal to 366 microns 2 — толщина роговицы в зоне язвенного дефекта равна 183–365 мкм / the thickness of the cornea in the area of the ulcer defect is 183–365 microns 3 — толщина роговицы в зоне язвенного дефекта менее 183 мкм / the thickness of the cornea in the area of the ulcer defect is less than 183 microns
Предполагаемая этиология / The presumed etiology	1 — трофическая / trophic 2 — краевая / marginal 3 — вирусная / viral 4 — бактериальная / bacterial 5 — грибковая / fungal
Длительность течения / Duration of the current	1 — медленно прогрессирующие / slowly progressing 3 — быстро прогрессирующие / rapidly progressing 5 — молниеносного течения / extremely progressing
Интенсивность помутнения роговицы в исходе прогностически / The intensity of corneal opacity in the outcome is prognostic	1 — незначительное / insignificant 2 — средней степени выраженности / mild degree 3 — грубое помутнение со значительным снижением остроты зрения / rough opacity with a significant decrease in visual acuity
Степень тяжести по суммарному баллу / The severity on the total score	меньше 20 — легкой степени / less than 20 — light severity от 20 до 28 — средней степени / from 20 to 28—moderate severity больше 28 — тяжелое течение / more than 28 — heavy current

3-я группа — язва роговицы с **тяжелым течением**, 11 пациентов (мужчин — 5, женщин — 6) в возрасте от 25 до 78 лет, в среднем —  $53 \pm 13$  лет.

С целью сравнения эффективности исследуемого алгоритма лечения язвы роговицы была сформирована **контрольная группа** — пациенты с язвой роговицы **легкой степени**, 17 пациентов (мужчин — 8, женщин — 9) в возрасте от 18 до 77 лет, в среднем  $40 \pm 18$  лет. Контрольная группа получала общепринятую терапию в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями для бактериальной язвы роговицы: специфическую антибактериальную терапию в виде инстилляций левофлоксацина 0,5 % (Сигницеф®) 6–8 раз в сутки и патогенетическую (репаративную, гипотензивную, противовоспалительную, трофическую и слезозаместительную). Пациенты 1, 2 и 3-й групп получали дополнительно к общепринятому лечению в парабурбарных инъекциях дексаметазон 0,1 % — 0,3 мл с первого дня терапии на весь период лечения. У пациентов с язвой роговицы легкой степени применяли только местное лечение, в то время как пациенты 2-й и 3-й групп с язвой роговицы средней и тяжелой степени соответственно получали антибактериальное лечение и противовоспалительное (нестероидные противовоспалительные препараты) системно в виде внутримышечных инъекций. Для сравнения для группы контроля были выбраны именно пациенты с язвой роговицы легкой степени, что позволило более точно оценить степень эффективности антибактериального лечения с применением кортикостероидов в виде парабурбарных инъекций дексаметазона 0,1 % и исключением воздействия системных препаратов.

В ходе клинического исследования отдельно оценивали язвенный дефект с помощью измерений на ОКТ-ПОГ. Обследование проводили по протоколу All scans со сканами низкого и высокого разрешения (с определением толщины роговицы, глубины и площади поражения, глубины передней камеры и ее содержимого, состояния радужки).

Для количественной оценки были выбраны следующие параметры.

1. Диаметр язвы роговицы —  $d$  (в мм) (измерение в меридиане с максимальным распространением язвенного дефекта). Измерение было сопоставлено с данными, полученными при осмотре на щелевой лампе.

2. Для оценки глубины язвенного дефекта был разработан коэффициент  $Kr$ , равный отношению толщины роговицы в зоне язвенного дефекта к толщине роговицы вне зоны язвенного дефекта на расстоянии 0,1–0,2 мм от края язвы. Данный параметр позволяет более точно оценить глубину язвы роговицы, исключить погрешность измерения, связанную с отеком и инфильтрацией роговицы.

Офтальмологический осмотр выполняли ежедневно, балльную оценку состояния глаза по шкале (табл. 1) и оценку параметров язвенного дефекта по ОКТ-ПОГ проводили на 1, 3, 7, 11, 15, 19, 23-и сутки лечения. Динамика изменений состояния глаз отражена в таблицах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам лабораторных микробиологических исследований было выявлено, что наиболее распространенными возбудителями бактериальных язв роговицы (более 80 % всех случаев) были грамположительные — *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, грамотрицательные — *Pseudomonas aeruginosa*. Проведена сравнительная оценка результатов лечения пациентов первой группы и группы контроля. Средняя продолжительность лечения в первой группе составила  $15,0 \pm 1,4$  дня, тогда как в группе контроля  $20,0 \pm 1,3$  дня ( $p < 0,05$ ).

Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют о достоверных различиях, касающихся диаметра язвенного дефекта, коэффициента  $Kr$  и балльной оценки тяжести язвы в двух группах с 3-го дня лечения. Показатели уменьшения раздражения глазного яблока и уменьшения отделяемого в первые трое суток лечения не имели достоверных различий, что подтверждает эффективность

**Таблица 2.** Сравнительная оценка основных параметров у пациентов с язвой роговицы легкой степени (первая группа и контрольная группа)

**Table 2.** Comparative evaluation of the main parameters in patients with mild corneal ulcer (first group and control group)

Сутки / Days	Контрольная группа / Control group			1-я группа / 1st group		
	$d$ (мм) / $d$ (mm)	$Kr$	балл / score	$d$ (мм) / $d$ (mm)	$Kr$	балл / score
1	$3,0 \pm 0,6$	$0,71 \pm 0,09$	$18,0 \pm 1,6$	$2,9 \pm 0,7$	$0,73 \pm 0,09$	$17 \pm 2$
3	$2,8 \pm 0,7$	$0,74 \pm 0,08$	$17,0 \pm 1,45$	$2,3 \pm 0,6^*$	$0,79 \pm 0,1^*$	$15 \pm 2^*$
7	$2,2 \pm 0,6$	$0,76 \pm 0,08$	$14,0 \pm 1,5$	$1,7 \pm 0,6^*$	$0,83 \pm 0,09^*$	$12,0 \pm 1,7^*$
11	$1,2 \pm 0,8$	$0,82 \pm 0,06$	$12,0 \pm 1,2$	$0,8 \pm 0,3^*$	$0,91 \pm 0,05^*$	$10,0 \pm 0,5^*$
15	$0,9 \pm 0,8$	$0,86 \pm 0,05$	$10,0 \pm 0,7$	$0,08 \pm 0,16^*$	$0,99 \pm 0,03^*$	$1 \pm 3^*$
19	$0,3 \pm 0,4$	$0,98 \pm 0,02$	$8,0 \pm 0,8$			
23	0	1	0			
Общее количество дней лечения / Total number of treatment days	$20,0 \pm 1,3$			$15,0 \pm 1,4^*$		

Примечание: \* — различие с контролем достоверно,  $p < 0,05$  (сравнение проведено по  $U$ -критерию Манна — Уитни).

Note: \* — the difference with the control is significant,  $p < 0,05$  (comparison was made using the Mann—Whitney  $U$ -test).

специфической антибактериальной терапии. Однако уменьшение диаметра язвенного дефекта  $d$  отмечено в 1-й группе начиная с 3 суток, а в контрольной группе начиная с 7 суток ( $p < 0,05$ ). Средний диаметр язвенного дефекта на 15-е сутки в 1-й группе составлял  $0,08 \pm 0,20$  мм, в контрольной группе —  $0,9 \pm 0,8$  мм ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более ранней эпителизации язвенного дефекта в первой группе при применении кортикостероидного препарата дексаметазон.

Отмечается статистически значимое увеличение коэффициента  $Kr$  в 1-й группе с 3 суток, в контрольной группе — с 7 суток ( $p < 0,05$ ), что указывает на уменьшение глубины язвенного дефекта в более короткий срок.

В таблице 2 наглядно продемонстрировано, что на 15-й день балльный показатель степени тяжести язвы роговицы в 1-й группе был  $1 \pm 3$ , а в контрольной —  $10,0 \pm 0,7$ , что свидетельствует о высокой значимости балльной системы в оценке положительной динамики лечения язвы роговицы.

Степень помутнения роговицы в исходе лечения была незначительной и без неоваскуляризации: в 1-й группе — в 87 %, в контрольной — в 44 %, средней степени с васкуляризацией: в 1-й группе — в 23 %, в контрольной — в 56 %, что коррелирует с улучшением остроты зрения в исходе заболевания в 1-й группе (табл. 3, 4).

Максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) у пациентов в начале заболевания в 1-й группе составляла  $0,2 \pm 0,1$  с колебаниями от 0,01 до 0,6, после выздоровления —  $0,5 \pm 0,2$ , с колебаниями от 0,1 до 0,9; в контрольной группе —  $0,1 \pm 0,1$  с колебаниями от 0,01 до 0,5, после выздоровления —  $0,3 \pm 0,1$ , с колебаниями от 0,1 до 0,7. Таким образом, увеличение МКОЗ в контрольной группе в среднем составило  $0,1 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ), в то время как в первой группе — в среднем  $0,3 \pm 0,1$  (табл. 3).

Проведенный сравнительный анализ основных параметров позволяет сделать вывод о том, что лечение первой группы стало более эффективным при добавлении к алгоритму лечения язвы роговицы легкой степени с основным антибактериальным лечением парабульбарных инъекций кортикостероидного препарата (дексаметазон). Это позволило сократить сроки лечения и пребывания в стационаре, способствовало более быстрой эпителизации и сокращению глубины язвенного дефекта, менее грубому рубцеванию роговицы со снижением неоваскуляризации роговицы, что обеспечило более высокую остроту зрения в исходе заболевания, т.е. улучшение функциональных результатов лечения.

На основании полученных результатов была оценена эффективность алгоритма лечения с применением дексаметазона при лечении язвы роговицы средней и тяжелой степени у пациентов 2-й и 3-й групп.

Активность воспалительного процесса в роговице, выраженная в баллах, достоверно уменьшалась во всех группах в течение первых трех и последующих дней лечения, что обусловлено адекватным подбором антибактериального лечения. Однако приведенные в таблице 5 данные свидетельствуют о достоверном уменьшении диаметра язвенного дефекта  $d$  и увеличении коэффициента  $Kr$  начиная с 3 суток в 1-й и 2-й группах и с 7 суток в 3-й группе ( $p < 0,05$ ).

6 % пациентов 2-й группы и 45 % пациентов 3-й группы были переведены на комбинированное лечение, включавшее в том числе хирургическое лечение из-за отсутствия значимой положительной динамики на 15-й день терапии в сравнении с 11-м и 7-м днем ( $p < 0,05$ ) соответственно. Пациенты, перешедшие на комбинированное лечение, имели балльный показатель степени тяжести язвы роговицы на 15 день во 2-й группе  $19,0 \pm 0,7$ ,

**Таблица 3.** Сравнительная оценка МКОЗ у пациентов в начале и после лечения

**Table 3.** Comparative assessment of Maximum corrected visual acuity (MCVA) in patients at the beginning and after treatment

	Контрольная группа / Control group	1-я группа / 1st group	2-я группа / 2nd group	3-я группа / 3rd group
МКОЗ в начале заболевания / MCVA at the beginning of the disease	$0,1 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,07$	$0,03 \pm 0,03^*$
МКОЗ после окончания лечения / MCVA after treatment	$0,3 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,2^*$	$0,2 \pm 0,1$	$0,09 \pm 0,02^*$

Примечание: \* — различие с контролем достоверно,  $p < 0,05$  (сравнение проведено по  $U$ -критерию Манна — Уитни).

Note: \* — the difference with the control is significant,  $p < 0,05$  (comparison was made by the Mann—Whitney  $U$ -criterion).

**Таблица 4.** Выраженность помутнения роговицы у пациентов с различными стадиями язвы роговицы в исходе заболевания

**Table 4.** The severity of corneal opacity in patients with various stages of corneal ulcers in the outcome of the disease

Характер помутнения роговицы / The nature of corneal opacity	Контрольная группа (% пациентов от общего числа пациентов) / The control group (% of patients from the total number of patients)	1-я группа (% пациентов от общего числа пациентов) / 1st group (% of patients from the total number of patients)	2-я группа (% пациентов от общего числа пациентов) / 2nd group (% of patients from the total number of patients)	3-я группа (% пациентов от общего числа пациентов) / 3rd group (% of patients from the total number of patients)
Незначительное / Insignificant	44 %*	87 %*	53 %	—
Средней степени / Mild degree	56 %	23 %*	47 %	60 %*
Грубое помутнение со значительным снижением остроты зрения / Rough opacity with a significant decrease in visual acuity	—	—	—	40 %

Примечание: \* — различие с контролем достоверно,  $p < 0,05$  (сравнение проведено по  $U$ -критерию Манна — Уитни).

Note: \* — the difference with the control is significant,  $p < 0,05$  (comparison was made by the Mann—Whitney  $U$ -criterion)

**Таблица 5.** Сравнительная оценка основных параметров у пациентов с язвой роговицы 1, 2 и 3-й групп**Table 5.** Comparative evaluation of the main parameters in patients with corneal ulcer groups 1, 2 and 3

Сутки / Days	1-я группа / 1st group			2-я группа / 2nd group			3-я группа / 3rd group		
	d (мм) / d (mm)	Kr	балл / score	d (мм) / d (mm)	Kr	балл / score	d (мм) / d (mm)	Kr	балл / score
1	2,9 ± 0,7	0,73 ± 0,09	17 ± 2	3,1 ± 0,3	0,64 ± 0,05	25 ± 1,2	3,7 ± 0,43	0,50 ± 0,07	29 ± 1,2
3	2,3 ± 0,6	0,79 ± 0,1	15 ± 2	2,8 ± 0,27	0,74 ± 0,6	19 ± 2,6	3,6 ± 0,3	0,52 ± 0,06	27 ± 1,1
7	1,7 ± 0,6	0,83 ± 0,09	12 ± 1,7	2,2 ± 0,3	0,78 ± 0,05	16 ± 2,9	3,0 ± 0,64	0,64 ± 0,05	24 ± 1,1
11	0,8 ± 0,3	0,91 ± 0,05	10 ± 0,5	1,0 ± 0,6	0,83 ± 0,05	13 ± 3,5	2,5 ± 0,36	0,71 ± 0,05	23 ± 0,9
15	0,08 ± 0,16	0,99 ± 0,03	1 ± 3	0,5 ± 0,35	0,94 ± 0,06	12 ± 3,6	1,4 ± 0,2	0,81 ± 0,04	20 ± 0,9
19				0,03 ± 0,09	0,99 ± 0,02	1 ± 3	0,75 ± 0,2	0,92 ± 0,06	14 ± 1
23							0,1 ± 0,2	0,97 ± 0,04	6 ± 8
Общее количество дней лечения / Total number of days of treatment	15 ± 1,4			18 ± 1,3			25 ± 4,4		

в 3-й группе —  $22,0 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о снижении степени тяжести язвы роговицы перед переходом на комбинированное лечение, а это в целом предполагало более благоприятный прогнозируемый исход заболевания. При этом 55 % пациентов 3-й группы завершили лечение за  $25,0 \pm 1,3$  дня, оставаясь только на консервативном лечении с используемым нами алгоритмом.

Стоит отметить, что 94 % пациентов 2-й группы с язвой роговицы средней степени завершили лечение в среднем за  $18,0 \pm 1,3$  дня, что на двое суток меньше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов контрольной группы с язвой роговицы легкой степени. Такие параметры, как диаметр язвенного дефекта ( $d$ ) и балл по шкале степени тяжести во 2-й группе на 19-е сутки был ниже, чем в контрольной группе. Во 2-й группе и группе контроля  $d$  был равен  $0,3 \pm 0,4$  и  $0,03 \pm 0,09$  мм ( $p < 0,05$ ) соответственно, балл степени тяжести составлял  $1,0 \pm 3,0$  и  $8,0 \pm 0,8$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более ранней эпителизации язвенного дефекта и снижении степени тяжести язвы роговицы во второй группе с применением глюкокортикостероидного препарата дексаметазон, несмотря на более выраженную степень тяжести язвы роговицы в данной группе по сравнению с контрольной.

Степень помутнения роговицы в исходе лечения в 53 % случаев во 2-й группе была незначительной без неоваскуляризации, в 47 % — средней степени с васкуляризацией, в 3-й группе в 60 % сформировалось помутнение средней степени с васкуляризацией и в 40 % грубое помутнение (табл. 4).

МКОЗ пациентов в начале заболевания во 2-й группе составляла  $0,1 \pm 0,07$  с колебаниями от 0,01 до 0,2, после выздоровления —  $0,2 \pm 0,1$ , с колебаниями от 0,02 до 0,4; в начале заболевания в 3-й группе —  $0,03 \pm 0,03$  с колебаниями от 0,01 до 0,08, после выздоровления —  $0,09 \pm 0,2$ , с колебаниями от 0,05 до 0,1. Таким образом, увеличение МКОЗ во 2-й и 3-й группе в среднем составило  $0,1 \pm 0,08$  и  $0,06 \pm 0,02$  соответственно (табл. 3), что позволяет сделать заключение об улучшении функциональных

результатов в группах с язвой роговицы средней и тяжелой степени.

## ВЫВОДЫ

Разработанная шкала оценки степени тяжести язвы роговицы и количественные методы оценки параметров язвенного дефекта — диаметр ( $d$ ) и коэффициент глубины ( $Kr$ ), рассчитанные с помощью объективного метода исследования ОКТ-ПОГ, в значительной мере способствуют как более полной оценке язвенного процесса в роговице, в том числе в динамике, так и оценке эффективности применяемой терапии и получении количественных данных для статистической обработки. Разработанная количественная система оценки степени тяжести язвы роговицы в баллах позволила количественно оценить степень тяжести язвенного процесса в динамике при различных алгоритмах лечения и получить статистически достоверные результаты.

С помощью предложенных параметров была проанализирована эффективность нового алгоритма лечения бактериальных язв роговицы различной степени тяжести. Обеспечение оптимального антибактериального лечения достоверно подтверждается уменьшением активности воспалительного процесса в роговице во всех группах в течение первых трех и последующих дней лечения. Однако исследуемый алгоритм лечения, включающий в том числе специфическую антибактериальную терапию в виде инстилляций левофлоксацина 0,5 % (Сигницеф®), с добавлением кортикостероидного препарата дексаметазон 0,1 % в парабальбарных инъекциях по 0,3 мл ежедневно, представляется более эффективным для лечения бактериальных язв роговицы различной степени тяжести при условии контроля предложенных параметров диаметра и глубины язвы роговицы. При язвах легкой и средней степени с использованием данного алгоритма лечения наблюдается сокращение сроков лечения в сравнении с группой контроля. Эпителизация язвенного дефекта и уменьшение степени тяжести язвы происходит быстрее, а существенное увеличение остроты зрения достигается за счет

формирования бессосудистого бельма в 53–87 % случаев в исходе. Предложенный алгоритм лечения при язвах роговицы тяжелой степени в 55 % случаев позволяет использовать только консервативное лечение и в 60 % получить помутнение средней степени с васкуляризацией, что способствует сохранению и/или повышению остроты зрения, несмотря на тяжесть воспалительного процесса, и без применения хирургического вмешательства.

Предложенный алгоритм лечения, предусматривающий применение кортикостероидного препарата дексаметазон 0,1 % в парабулбарных инъекциях по 0,3 мл однократно ежедневно при бактериальной язве роговицы легкой степени в течение в среднем  $15,0 \pm 1,4$  дня, бактериальной язвы роговицы средней степени —  $18,0 \pm$

1,3 дня, бактериальной язвы роговицы тяжелой степени —  $25,0 \pm 4,4$  дня, представляется эффективным при условии контроля предложенных параметров диаметра и глубины язвы роговицы. В случае отсутствия положительной динамики лечения на 15-й день, особенно при язвах роговицы средней и тяжелой степени, рекомендуется пересмотр алгоритма лечения в сторону комплексного лечения, включающего другие виды лечения язв роговицы, в том числе УФА — кросслинкинг роговицы и/или хирургические методы лечения.

### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Яни Е.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, окончательное редактирование текста статьи;  
Голикова В.А. — сбор материала, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каспарова Е.А. Гнойные язвы роговицы: этиология, патогенез, классификация. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(5):87–97. [Kasparova E.A. Purulent corneal ulcers: etiology, pathogenesis, classification. *Annals of ophthalmology = Vestnik Ophthalmologii*. 2015;131(5):87–97 (In Russ.).]
2. Leibovitch I., Lai T.F., Senarath L., Hsuan J., Selva D. Infectious keratitis in South Australia: emerging resistance to cephazolin. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15(1):23–26. DOI: 10.5301/EJO.2008.4194
3. Chang J.H., Garg N., Lunde E., Han K.Y., Jain S., Azar D.T. Corneal neovascularization: an anti-VEGF therapy review. *Surv. Ophthalmol*. 2012;57:415–429. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.01.007
4. Chang J.H., Gabison E.E., Kato T., Azar D.T. Corneal neovascularization. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2001;12:242–249.
5. Shaik-Dasthagirisahab Y.B., Varvara G., Murmura G., Saggini A., Potalivo G., Vascular endothelial growth factor (VEGF), mast cells and inflammation. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 2013;26:327–335.
6. Nakao Sh., Zandi S., Lara-Castillo N., Taher M., Ishibashi T., Hafezi-Moghadam A. Larger therapeutic Window for Steroid versus VEGF-A Inhibitor in Inflammatory Angiogenesis: Surprisingly Similar Impact on Leukocyte Infiltration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):3296–3302. DOI: 10.1167/iovs.11-8114
7. Schmack I., Müller M., Kohnen T. Microbial Keratitis: Understand, Recognize, and Treat — Part 1: General Aspects and Characteristics of Bacterial Keratitis. *Klin. Monbl. Augenheilkd*. 2018;235(3):331–350. DOI: 10.1055/s-0044-101286
8. Tsui E., Deng J., Siedlecki A.N., Zegans M.E. Bacterial corneal ulcer associated with common variable immune deficiency. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2016;6(1):28. DOI: 10.1186/s12348-016-0098-8
9. McDonald E.M., Ram F.S., Patel D.V., McGhee C.N. Topical antibiotics for the management of bacterial keratitis: an evidence-based review of high quality randomised controlled trials. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(11):1470–1477. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304660
10. Segreti J., Jones R.N., Bertino J.S. Challenges in assessing microbial susceptibility and predicting clinical response to newer-generation fluoroquinolones. *J. Ocul. Pharmacol. Ther*. 2012;28(1):3–11. DOI: 10.1089/jop.2011.0072
11. Gangopadhyay N., Daniell M., Weih L., Taylor H.R. Fluoroquinolone and fortified antibiotics for treating bacterial corneal ulcers. *Br. J. Ophthalmol*. 2000;84(4):378–384.
12. Hwang D.G. Levofloxacin Bacterial Conjunctivitis Placebo-controlled Study Group. A phase III placebo controlled clinical trial of 0.5 % Levofloxacin Ophthalmic Solution for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Br. J. Ophthalmol*. 2003;87:1004–1009.
13. Colin J. Corneal penetration of levofloxacin into the human aqueous humour: a comparison with ciprofloxacin. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2003;81:611–613.
14. Yamada. M. Aqueous humour levels of topically applied levofloxacin, norfloxacin and lomefloxacin in the same human eyes. *J. Cataract Refract*. 2003;1771–1775.
15. Srinivasan M., Mascarenhas J., Rajaraman R. Corticosteroids for bacterial keratitis: the Steroids for Corneal Ulcers Trial (SCUT). *Arch Ophthalmol*. 2012;130:143–150. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.315
16. Carmichael T.R., Gelfand Y., Welsh N.H. Topical steroids in the treatment of central and paracentral corneal ulcers. *Br J Ophthalmol*. 1990;74(9):528–531.
17. Srinivasan M., Lalitha P., Mahalakshmi R. Corticosteroids for bacterial corneal ulcers. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(2):198–202. DOI: 10.1136/bjo.2008.147298
18. Hindman H.B., Patel S.B., Jun A.S. Rationale for adjunctive topical corticosteroids in bacterial keratitis. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(1):97–102. DOI: 10.1001/archophthalmol.2008.504
19. Wilhelmus K.R. Indecision about corticosteroids for bacterial keratitis: an evidence-based update. *Ophthalmology*. 2002;109(5):835–842.
20. Ohadi C., Litwin K.L., Moreira H. Anti-inflammatory therapy and outcome in a guinea pig model of Pseudomonas keratitis. *Cornea*. 1992;11(5):398–403.
21. Badenoch P.R., Hay G.J., McDonald P.J., Coster D.J. A rat model of bacterial keratitis: effect of antibiotics and corticosteroid. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(5):718–722.
22. Fel A., Aslangul E., Le Jeune C. Eye and corticosteroid's use. *Presse Med*. 2012;41:414–421.
23. Shakiba Y., Mansouri K., Arshadi D., Rezaei N. Corneal neovascularization: molecular events and therapeutic options. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug. Discov*. 2009;3:221–231.
24. Hos D., Saban D.R., Bock F., Regenfuss B., Onderka J., Masli S., Cursiefen C. Suppression of inflammatory corneal lymphangiogenesis by application of topical corticosteroids. *Arch. Ophthalmol*. 2011;129:445–452. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.42
25. Sonal S., Tuli M.D. Topical Corticosteroids in the Management of Bacterial Keratitis *Surv Ophthalmol Rep*. 2013. Dec.:1(4). DOI: 10.1007/s40135-013-0026-0
26. Den S., Sotozono C., Kinoshita S., Ikeda T. Efficacy of early systemic betamethasone or cyclosporin A after corneal alkali injury via inflammatory cytokine reduction. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82:195–199.
27. Yi K., Chung T.Y., Hyon J.Y. Combined treatment with antioxidants and immunosuppressants on cytokine release by human peripheral blood mononuclear cells — chemically injured keratocyte reaction. *Mol Vis*. 2011;17:2665–2671.
28. Srinivasan M., Mascarenhas J., Rajaraman R. Steroids for Corneal Ulcers Trial Group. Corticosteroids for bacterial keratitis: the Steroids for Corneal Ulcers Trial (SCUT). *Arch Ophthalmol*. 2012;130(2):143–150.
29. Нероев В.В., Яни Е.В., Голикова В.А., Позднякова В.В. Оценка схем консервативного лечения бактериальных язв роговицы с применением глюкокортикоидного препарата в эксперименте. *Российский офтальмологический журнал*. 2020;13(2):71–77. [Neroev V.V., Yani E.V., Golikova V.A., Pozdnyakova V.V. Evaluation of conservative treatment regimens for bacterial corneal ulcers using a glucocorticosteroid drug in an experiment. *Russian ophthalmological journal = Rossijskiy oftalmologicheskij zhurnal*. 2020;13(2):71–77 (In Russ.).] DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-2-71-77

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Яни Елена Владимировна  
кандидат медицинских наук, руководитель отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз  
Садовая-Черногрозская ул., 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Голикова Виктория Алексеевна  
аспирант отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз  
Садовая-Черногрозская ул., 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

### ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Yani Elena V.  
PhD, head of infectious and allergic eye diseases department  
Sadovaya-Chernogryzskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
Golikova Viktorija A.  
postgraduate at infectious and allergic eye diseases department  
Sadovaya-Chernogryzskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

E.V. Yani, V.A. Golikova

Contact information: Yani Elena V. e\_yani@mail.ru

Complex Approach to the Bacterial Corneal Ulcers Treatment