

Мультимодальна характеристика особливостей перебігу стромального герпетичного кератиту за клінічними, функціональними, лабораторними та морфометричними показниками

Максимова І. Р.¹, лікар-офтальмолог; Храменко Н. І.², канд. мед. наук

¹ КНТ «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня», Дніпро (Україна)

² ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України», Одеса (Україна)

Multimodal characterization of the features of the course of stromal herpetic keratitis according to clinical, functional, laboratory and morphometric indicators

Maksymova I. R., Khramenko N. I.

¹ CST "Dnipropetrovsk Regional Clinical Ophthalmological Hospital", Dnipro (Ukraine)

² SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Odesa (Ukraine)

Резюме

Мета. Визначити особливості перебігу стромального герпетичного кератиту (СГК) на основі комплексної оцінки клінічних, морфометричних, лабораторних і функціональних показників.

Матеріал і методи. Обстежено 60 пацієнтів із монолатеральним СГК, середній вік – $39,4 \pm 9,5$ р. Гемодинаміку в очній артерії (ОА), центральній артерії (ЦАС) та вені сітківки (ЦВС) досліджували методом доплерографії (Toshiba Nemio-20). Кератометрію, па-

хіметрію та денситометрію рогівки визначали за допомогою Pentacam AXL (Oculus, Німеччина), товщину епітелію рогівки – методом ОКТ (Optopol REVO NX, Польща). Неоваскуляризацію рогівки (НВР) оцінювали за площею та глибиною інвазії судин, SpO_2 – методом пульсоксиметрії, IgG до ВПГ 1/2 та ЦМВ – методом ІФА. Сльозопродукцію та стабільність слізної плівки оцінювали за тестами Ширмера II та Норна.

Результати. У хворих на СГК встановлено зростання частоти виразки рогівки зі збільшенням площі НВР ($p = 0,0006$). Периферична виразка переважала при НВР одного квадранта, тоді як центральна – при ураженні двох і більше квадрантів ($\chi^2 = 4,3$; $p = 0,04$). Зі збільшенням площі НВР зростала частота тотального набряку рогівки. Денситометрія на 20,5% ($p = 0,009$) вище при тотальному набряку порівняно з фокальним. При поширенні НВР ≥ 2 квадрантів значно підвищувався ризик формування змішаної форми НВР ($p < 0,001$). Частота виразки становила 25,9% при поверхневій, 16,7% – при глибокій та 100% – при змішаній НВР. Показники гемодинаміки ЦАС не залежали від наявності НВР і виразки, тоді як швидкість кровотоку в ЦВС була вищою на 7,2% при НВР ($p < 0,05$). Наявність НВР асоціювалася зі зниженням стабільності слізної плівки на 23,6% ($p = 0,004$). Зв'язку між рівнями IgG до ВПГ та ЦМВ і характеристиками НВР та виразкою рогівки не виявлено.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202631221>

UDC: 617.713-002-022:578.825.14]-07

Corresponding Author: Natalia Khramenko, Ophthalmologist, Cand Sc (Med) and Senior Researcher, SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 49/51 Frantsuzkyi Bulvar, Odessa 65015, Ukraine. Email: khramenkona@gmail.com

Received 2025-03-07

Accepted 2026-06-11

Cite this article as: Maksymova IR, Khramenko NI. Multimodal characteristic of the course of herpetic stromal keratitis based on clinical, functional, laboratory and morphometric parameters. Ukr J Ophthalmol. 2026;3:12-21.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

Висновки. Прогресування стромального ушкодження рогівки та формування виразкового дефекту пов'язано з вираженістю НВР: зі збільшенням її площі частота виразок зростає ($p = 0,0006$), а змішаний тип НВР підвищує її ризик у 4,3 рази ($p < 0,001$). Щодо прогнозування ризику виразки рогівки найбільш інформативними є показники глибини НВР та кератометрії. НВР асоціюється з помірними змінами регіонарної гемодинаміки та вираженим порушенням сльозопродукції із нестабільністю слізної плівки.

Ключові слова: герпетичний кератит, вірус простого герпесу, гемодинаміка судин ока, сльозопродукція, морфометрія рогівки, рогівка.

Abstract

Purpose: To determine the features of the course of herpetic stromal keratitis (HSK) based on a comprehensive evaluation of clinical, functional, laboratory and morphometric parameters.

Material and Methods. Totally, 60 patients with HSK (mean age, 39.4 ± 9.5 years) were included in the study. Doppler ultrasound (Toshiba Nemio-20) was used to assess hemodynamics in the ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA) and central retinal vein (CRV). Pentacam AXL (Oculus, Germany) was used for keratometry, pachymetry and corneal densitometry measurements, and optical computed tomography (Optopol REVO NX, Poland), for corneal epithelial thickness measurements. Corneal neovascularization (NVR) was assessed by the area and depth of vascular invasion; SpO_2 , by pulse oxymetry; and immunoglobulin G (IgG) for herpes simplex virus 1 and 2 (HSV 1/2) and cytomegalovirus (CMV), by enzyme-linked immunosorbent assay.

Вступ

Герпетичний кератит (ГК) – це інфекційне ураження рогівки, спричинене вірусом простого герпесу (ВПГ). Захворювання є однією з провідних причин інфекційної сліпоти в розвинених країнах світу [1–3]. Станом на 2012 рік у світі щорічно реєструвалося близько 1,5 мільйона випадків кератиту, асоційованого з ВПГ 1-го типу (ВПГ-1), при цьому приблизно 40 000 нових випадків супроводжувалися суттєвим зниженням зору [4]. Станом на 2016 рік загальна поширеність цієї патології у світі становила вже близько 1,7 мільйона осіб [5]. Рецидиви ГК є частими й спостерігаються у 50 % пацієнтів протягом 5 років і у 60 % або більше – протягом 20 років [6]. Зазвичай виділяють чотири основні підтипи ГК: епітеліальний, імунний (ненекротизуючий) стромальний, некротизуючий стромальний та ендотеліт [7]. Стромальний герпетичний кератит (СГК) за поширеністю займає друге місце після епітеліального – зустрічається в 23,5% випадків ГК [8]. Хоча всі форми ГК зазвичай рецидивують, найбільший ризик спостерігається при СГК, який найчастіше призводить до рубцювання, витончення та неоваскуляризації рогівки (НВР) [9].

Schirmer II and tear film break-up time tests were used to assess tear production and tear film stability.

Results. In patients with HSK, the incidence of corneal ulceration increased with the area of corneal NVR ($p = 0.0006$). Peripheral ulceration prevailed in NVR in one quadrant, and central NVR, in ≥ 2 quadrants ($\chi^2 = 4.3$; $p = 0.04$). The incidence of total corneal edema increased with the area of corneal NVR. Corneal densitometry values were by 20.5% higher in the presence of total edema than in the presence of focal edema. The risk of mixed NVR was significantly increased when ≥ 2 corneal quadrants were affected by NVR ($p < 0.001$). The incidence of corneal ulceration in superficial, deep and mixed NVR was 25.9%, 16.7% and 100%, respectively. CRA hemodynamics parameters did not depend on the presence of NVR and ulceration, whereas CRV flow rate was 7.2% higher in the presence of NVR ($p < 0.05$). The presence of NVR was associated with a 23.6% reduced tear film stability ($p = 0.004$). We found no association of IgG for HSV 1/2 or CMV with characteristics of corneal NVR and ulceration.

Conclusion. Progression of damage to the corneal stroma and development of corneal ulceration were associated with the severity of neovascularization. The incidence of ulceration increased with the number of NVR quadrants ($p = 0.0006$), and patients with mixed NVR had 4.3 times the odds of ulceration ($p < 0.001$). NVR depth and keratometry measurements were the most informative for predicting the risk of corneal ulceration. NVR was associated with moderate changes in regional hemodynamics and marked abnormality of tear production with tear film instability.

Keywords: herpetic keratitis, herpes simplex virus, ocular hemodynamics, tear production, corneal morphometry, cornea

Виділяють дві основні форми СГК: некротизуючу, яка характеризується відносно сприятливим перебігом, та некротизуючу, що супроводжується вираженим запаленням і некрозом строми. Вона перебігає тяжче та асоціюється з високим ризиком утворення виразки й перфорації рогівки [2, 10]. Прогнозування розвитку СГК дозволить на ранніх етапах ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком несприятливого перебігу, зокрема розвитку некротичних змін з глибокою деструкцією строми, патологічної НВР та рубцювання рогівки. Це, у свою чергу, забезпечить можливість своєчасної індивідуалізації терапевтичної тактики з урахуванням системних та регіонарних функціональних показників та морфологічного стану рогівки, підвищить ефективність лікування та буде сприяти запобіганню формування стійких помутнінь, астигматизму і незворотного зниження зорових функцій.

Мета: визначити особливості перебігу стромального герпетичного кератиту (СГК) на основі комплексної оцінки клінічних, морфометричних, лабораторних і функціональних показників.

Матеріал та методи

На базі КНП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» обстежено 60 пацієнтів із рецидивуючим монолатеральним СГК тривалого перебігу (29 чоловіків і 31 жінка; середній вік – $39,4 \pm 9,5$ року) у фазі рецидиву захворювання. За даними класифікацій Liesegang TJ (1999) та Holland EJ, Schwartz GS (1999) [10, 11], хворих поділили на дві основні групи: імунний (ненекротизуючий) СГК (1-ша група, що склала 42 хворих (42 ока) та некротизуючий СГК (2-га група – 18 осіб (18 очей).

Дослідження виконано з дотриманням етичних принципів, викладених у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародних настанов належної клінічної практики, а також чинного законодавства України. Протокол дослідження був розглянутий і схвалений комісією з питань біоетики ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (протокол № 2 від 18.04.2025 р.). Пацієнти надали інформовану добровільну згоду на проведення обстеження та на участь в дослідженні.

Доплерівське ультразвукове дослідження в очній артерії (ОА), центральній артерії сітківки (ЦАС) та центральній вені сітківки виконувалося на апараті «Toshiba Nemio-20» лінійним датчиком 8 МГц, конвексним датчиком 3 МГц, мікроконвексним датчиком 3,75 МГц. На обох очах в ОА та ЦАС хворих визначали такі показники: систолічну швидкість кровотоку орбітальної артерії (Peak Systolic Velocity, PSV, см/с), мінімальну діастолічну швидкість кровотоку (End-Diastolic Velocity, EDV, см/с індекс резистентності (Ri). В центральній вені сітківки (ЦВС) визначали PSV, см/с. Парне око було контролем. Кератометрія (дїтр) виконувалася за допомогою Scheimpflug-камери «Pentacam AXL» (Oculus, Німеччина). Пахіметрія (мкм) виконувалася за допомогою Scheimpflug-камери «Pentacam AXL» (Oculus, Німеччина). Денситометрію рогівки проводили за допомогою OCULUS Pentacam AXL (Oculus, Німеччина) з оцінкою оптичної щільності (GSU) для об'єктивного визначення ступеня помутніння та структурних змін рогівки. Товщину епітелію рогівки вимірювали за допомогою оптичної когерентної томографії апаратом «Optopol REVONX» (Польща), оцінюючи максимальну та мінімальну товщину та різницю між ними. НВР оцінювали за площею у квадрантах рогівки та глибиною інвазії судин за допомогою щільної лампи при максимально яскравому освітленні та 16-кратному збільшенні з вузьким щільним променем. Глибину розташування судини визначали як відстань від передньої поверхні рогівки до судини: поверхнева НВР була у поверхневих шарах, глибока НВР – у стромальних шарах, змішана НВР – одночасно в обох шарах. Поверхневі судини, що походять з кон'юнктивальної мережі, як правило, мають більш звивистий хід і яскраво-червоне забарвлення; глибокі – з крайової петлистої мережі лімба – характеризуються більш прямолінійним ходом і темно-черво-

ним кольором [12]. Периферійну капілярну сатурацію кисню (SpO₂) визначали побутовими пульсоксиметрами; за норму приймали загальноприйняті значення 95–100%. Для оцінки сльозопродукції та стабільності слізної плівки проводили тест Норна (Norn test). Використовували тест-смужки, просякнуті флуоресцеїном, які прикладали до очної поверхні, не торкаючись рогівки. Пацієнт моргав, а потім дивився прямо, не моргаючи. Слізну плівку досліджували за допомогою щільної лампи з кобальтовим синім фільтром. Поява чорних плям або ліній у профарбованій слізній плівці свідчить про формування сухих ділянок. Час між останнім кліпанням та появою перших сухих ділянок використовували для оцінки: норма – понад 10 секунд; патологія – менше 10 секунд. Для оцінки базальної сльозопродукції проводили тест Ширмера II (Schirmer II) з анестезією (оксибупрокаїн). Після закапування анестетика та підсушування кон'юнктиви тест-смужку розміщували в кон'юнктивальній порожнині між середньою та зовнішньою третинами нижньої повіки, не торкаючись рогівки та вій. Пацієнт закривав повіки протягом 5 хвилин, після чого смужку виймали та вимірювали довжину зволоженої ділянки для оцінки базальної секреції сліз. Інтерпретація результатів: норма – >15 мм. IgG ВПГ 1–2 (u/ml) та IgG ЦМВ (u/mL) визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА, ELISA).

Для статистичної обробки даних перевіряли нормальність розподілу за допомогою Shapiro-Wilk test та Kolmogorov-Smirnov test. При нормальному розподілі визначали середнє значення та стандартне відхилення – $M \pm SD$, а порівняння між групами виконували за допомогою t-тесту Стьюдента для незалежних груп. Перед виконанням ANOVA перевіряли гомогенність дисперсій за допомогою критерію Левена ($p > 0,05$), що дозволило застосувати параметричний аналіз. Для попарного порівняння середніх значень використали апостеріорний тест Ньюмана – Кейлса (Newman – Keuls). При непараметричному розподілі даних використовували медіану та міжквартильний розмах ($Me [Q1-Q3]$), а для порівняння трьох і більше груп застосовували H-тест Крускала – Уолліса (Kruskal – Wallis test). Для оцінки статистично значущої різниці частот між категоріями використовували критерій χ^2 (хі-квадрат) з поправкою Йейтса. Для оцінки асоціацій між факторами ризику та результатами дослідження використовували відношення ризиків (Relative Risk, RR) та відношення шансів (Odds Ratio, OR). RR оцінює співвідношення: кількість подій / загальна кількість спостережень, тоді як OR оцінює співвідношення: подія / відсутність події. Для категоріальних даних у випадках, коли спостерігалася відсутність подій у групі (нулеві значення), застосовували поправку Халдейна – Анскомба. Для оцінки наявності лінійного тренду зміни частоти бінарної ознаки наявності виразки між впорядкованими групами за зростанням площі НВР за квадрантами застосовували Cochran – Armitage trend

test. Критерій використовували для перевірки статистично значущої тенденції зростання або зменшення частоти події залежно від порядкового рівня досліджуваного фактора (квадрантів НВР). Результати тесту наводили за Z-статистикою при рівні значущості $p < 0,05$ [13]. Для оцінки діагностичної значущості показників використовували критерій Кульбака Dkl (Kullback – Leibler divergence), який характеризує відстань між розподілами й вимірюється в одиницях інформації (біт), якщо застосовувати бітові логарифми (\log_2). Цей показник дозволяє кількісно оцінити ступінь інформаційної відмінності між групами та об'єктивно визначити діагностичну цінність досліджуваного критерію. Застосовано класичну інтерпретацію інформаційної значущості: $Dkl < 0,1$ біт – низька діагностична інформативність; $0,1 \leq Dkl < 0,5$ біт – помірна; $Dkl \geq 0,5$ біт – висока інформативність [14].

Результати

Серед обстеженої когорти пацієнтів у 20% випадків не виявлено неоваскуляризації рогівки (НВР); у 50% спостерігалось ураження одного квадранта, у 23,3% – двох квадрантів рогівки, тоді як поширення НВР на три квадранти відзначено у 6,7% випадків. Частота виразки рогівки становила: для НВР першого квадранта – 30%, для НВР двох квадрантів – 35,7%, для НВР трьох квадрантів – 100% випадків (табл. 1). Встановлено статистично значущий зростаючий тренд частоти розвитку виразки рогівки зі збільшенням кількості квадрантів з НВР: за результатами Cochran-Armitage trend test підтверджено достовірне зростання частоти виразки при поширенні площі НВР ($Z = 3,44$; $p = 0,0006$).

У хворих СГК із НВР виразка різної локалізації спостерігалась у 37,5% випадків, тоді як у групі без НВР її не виявлено. Різниця частоти була статистично значущою ($\chi^2 = 4,77$; $p = 0,029$). Діагностична ознака наявності НВР має помірну діагностичну силу для наявності виразки рогівки: узагальнений критерій Кульбака – Dkl становив 0,6 біт.

Периферична виразка рогівки частіше була при НВР лише одного квадранта (в 100% випадків) $\chi^2 = 4,3$; $p = 0,04$, тоді як центральна виразка – при НВР двох і більше квадрантів (в 90% випадків). При аналізі частотних характеристик встановлено, що ризик наявності центральної виразки рогівки при НВР двох і більше квадрантів порівняно з групою без НВР зростає у 19 разів: відношення ризиків (RR) з поправкою = 19,0; 95% ДІ: 1,13–318; $p = 0,003$ (табл. 1).

Фокальний набряк спостерігали у 100% випадків при НВР одного квадранта або за її відсутності. Натомість при НВР двох і більше квадрантів частота фокального набряку зменшувалась вдвічі – до 50% ($\chi^2 = 19,3$; $p < 0,001$). Це пов'язано зі зростанням частоти тотального набряку: він виявлявся у 35,7% випадків при НВР двох квадрантів та у 100% випадків при НВР трьох квадрантів (табл. 1). Частота тотального набряку зростала зі збільшенням площі НВР та при наявності центральної виразки рогівки. Показник денситометрії рогівки у хворих на СГК при тотальному набряку рогівки становив $34,5 \pm 12,7$ GSU, тоді як при фокальному набряку на $20,5\%$ ($p = 0,009$) менше – $27,4 \pm 7,1$ GSU.

При розгляді характеристик СГК за глибиною НВР встановлено, що поверхнева НВР зустрічалася в нашій вибірці найчастіше – у 56,25% випадків; глибока – у 25% випадків; змішана – у 18,75% випадків ($\chi^2 = 11,625$; $df = 2$; $p = 0,003$) (табл. 2). Поверхнева НВР характерна була в основному при НВР одного квадранта – 92,6%. При розгляді глибокої форми НВР встановлено, що вона зустрічалася в рівному співвідношенні: при ураженні одного квадранта – у 41,7% випадків, а при НВР двох квадрантів – у 58,3% випадків. Змішана НВР визначена в 100% випадків при НВР – двох і більше квадрантів. Поверхнева форма НВР практично зникає при великій площі НВР (≥ 2 квадрантів). А при ураженні ≥ 2 квадрантів шанс мати змішану форму НВР різко зростає – в 63 рази: OR = 63 (95% ДІ 3,36–1190) $p < 0,001$ (табл. 2)

Частота зустрічальності виразки рогівки різниться між групами, виділеними за характеристикою глибини

Таблиця 1. Частотна характеристика клінічних ознак СГК за поширеністю НВР

Ознака / Показник	НВР немає		НВР (1 квадрант)		НВР (2 квадранта)		НВР (3 квадранта)	
	n=12		n=30		n=14		n=4	
	Ознака є/немає (n)							
	є	немає	є	немає	є	немає	є	немає
Тотальний набряк	0	12	0	30	5	9	4	0
Фокальний набряк	12	0	30	0	9	5	0	4
Виразка РО (центр)	0	12	1	29	5	9	4	0
Виразка РО (периферія)	0	12	8	0	0	0	0	0

Примітки: n – кількість очей; СГК – стромальний герпетичиний кератит; НВР – неоваскуляризації рогівки, РО – рогівка.

НВР ($\chi^2 = 11,9$ df= 2; $p = 0,003$) (табл. 2), тобто глибина НВР – значуща ознака для наявності виразки рогівки. При поверхневій НВР виразка була в 25,9% випадків, при глибокій – в 16,7%, при змішаній – в 100%.

Тобто, НВР усіх шарів рогівки значуще частіше супроводжувалася виразкою рогівки: порівняно з поверхневою – в 4 рази ($\chi^2 = 15$, $p < 0,001$), порівняно з глибокою НВР – в 6 разів ($\chi^2 = 14,3$, $p < 0,001$). В цілому, хворі зі змішаною НВР мають у 4,3 раза вищу ймовірність розвитку виразки, ніж пацієнти з поверхневою або глибокою васкуляризацією за відношенням ризиків $RR=4,3$ (95% ДІ 2,25–7,09), $p < 0,001$.

Така ознака, як глибина НВР, має діагностичну значущість для наявності виразки рогівки – узагальнений критерій Кульбака D_{kl} становив 0,9 біт, що свідчить про високу інформативність цієї ознаки.

Морфометрична характеристика товщини епітелію рогівки при СГК з урахуванням площі та глибини НВР. Максимальна/ мінімальна товщина епітелію рогівки становила $69,5 \pm 8,5/51,5 \pm 5,0$ мкм у пацієнтів без виразки, при центральній виразці – $71,3 \pm 10,2/50,6 \pm 5,0$ мкм та при периферичній виразці – $71,4 \pm 6,9/50,6 \pm 5,0$ мкм без значущих відмінностей між групами (сектор із виразкою був виключений

з розрахунків). Розмах товщини епітелію рогівки, що відображає ступінь її нерівномірності, при виразках мав тенденцію до збільшення ($20,1 \pm 5,2$ мкм), однак статистично значущих відмінностей між групами не виявлено ($p = 0,07$). За даними ANOVA, статистично значущого зв'язку між глибиною НВР і розмахом товщини епітелію рогівки не виявлено ($F(3,56)=1,12$; $p=0,35$), що підтверджено аналізом Ньюмана – Кейлса. Незначна варіабельність показника розмаху товщини епітелію між групами свідчить про його низьку дискримінаційну цінність та обмежену інформативність, мабуть, за наявності набряку рогівки.

Показники кривизни рогівки, за даними кератометрії за оптичною силою (Дптр), у пацієнтів із СГК залежно від наявності НВР. Середній показник кератометрії у хворих із СГК без ускладнення виразкою становив $42,5 \pm 1,8$ Дптр, а в пацієнтів із виразкою значуще менше – $41,2 \pm 3,2$ Дптр ($p = 0,03$). Значення $D_{kl} = 0,11$ біт свідчить про слабу діагностичну інформативність показника: він частково розрізняє групи пацієнтів і може використовуватися як додатковий критерій диференціації, проте не є повністю розділюючим фактором. Залежності показників кератометрії від глибини НВР не встановлено ($F = 0,88$, $p = 0,46$).

Таблиця 2. Частотна характеристика неоваскуляризації рогівки за її глибиною та площею при СГК

Глибина НВР	Кількість очей						Всього очей n = 48
	НВР (1 квадрант) n=30		НВР (2 квадранта) n=14		НВР (3 квадранта) n=4		
	немає виразки рогівки	виразка рогівки	немає виразки рогівки	виразка рогівки	немає виразки рогівки	виразка рогівки	
Поверхнева	18	7	2	0	0	0	27
Глибока	3	2	7	0	0	0	12
Змішана	0	0	0	5	0	4	9

Примітка: n – кількість очей, СГК – стромальний герпетичний кератит; НВР – неоваскуляризація рогівки.

Таблиця 3. Показники ($M \pm SD$) гемодинаміки судин ока за поширеністю неоваскуляризації рогівки (НВР) у хворих СГК

Показник	НВР немає	НВР (1 квадрант)	НВР (2 квадранта)	НВР (3 квадранта)	p – значущих відмінностей
	n=12	n=30	n=14	n=4	
	1	2	3	4	
ЦАС PSV	$18,7 \pm 1,7$	$17,9 \pm 2,4$	$17,9 \pm 3,8$	$19,1 \pm 3,8$	–
ЦАС ESV	$5,37 \pm 0,61$	$5,76 \pm 1,4$	$6,21 \pm 1,62$	$5,51 \pm 0,77$	–
ЦАС IR	$0,67 \pm 0,02$	$0,68 \pm 0,02$	$0,68 \pm 0,02$	$0,68 \pm 0,04$	–
ЦВС PSV	$6,84 \pm 0,25$	$7,27 \pm 0,47$	$7,4 \pm 0,98$	$7,42 \pm 0,59$	$P_{1-2} = 0,006$ $P_{1-3} = 0,02$ $P_{1-4} = 0,005$

Примітки: СГК – стромальний герпетичний кератит; НВР – неоваскуляризація рогівки. ЦАС – центральна артерія сітківки; ЦВС – центральна вена сітківки; систолічна швидкість кровотоку орбітальної артерії – Peak Systolic Velocity (PSV, см/с), мінімальна діастолічна швидкість кровотоку – End-Diastolic Velocity (EDV, см/с), індекс резистентності – Ri; ($M \pm SD$) – середнє значення \pm стандартне відхилення, n – кількість очей.

Показники пахіметрії у пацієнтів із СГК залежно від наявності НВР та виразки. Статистично значущих відмінностей товщини рогівки між групами за наявністю виразки та характеристиками НВР не встановлено, що, ймовірно, зумовлено комплексним впливом запального набряку, стромальної деструкції та репаративних процесів. Загалом показник становив у середньому 551,5 мкм (95% ДІ: 536–566 мкм).

Стан гемодинаміки судин ока за поширеністю НВР у хворих СГК. Показники гемодинаміки в ЦАС, такі як PSV, EDV та IR, не демонстрували відмінностей між групами без НВР та з НВР. Проте показник кровотоку у центральній вені сітківки (ЦВС) виявився статистично значущим (табл. 3).

Швидкість кровотоку ЦВС (PSV) була найнижчою в групі без НВР, тоді як у всіх групах з НВР по квадрантах вона була значно вищою, при цьому достовірних відмінностей між окремими квадрантами не спостерігалось. Тому для подальшого аналізу показник порівнювали лише між групами без НВР та з НВР. У пацієнтів без НВР швидкість кровотоку ЦВС (PSV) становила $6,84 \pm 0,25$ см/с, тоді як у разі наявності НВР вона була на 7,2 % вищою ($7,33 \pm 0,66$ см/с; $p < 0,05$). Критерій Кульбака D_{kl} для ЦВС (PSV) склав 0,32 біта, що свідчить про помірну інформативність показника при розрізненні груп без НВР та з НВР по квадрантах. Швидкість кровотоку ЦВС (PSV) при рогівковій виразці становила $7,3 \pm 0,5$ см/с, без виразки – $7,2 \pm 0,7$ см/с ($p = 0,2$), що свідчить про відсутність статистично значущої різниці. Тобто, показник швидкості кровотоку ЦВС (PSV) мав діагностичну значущість лише для НВР, тоді як для рогівкової виразки вона не спостерігалася.

Системний рівень оксигенації крові у хворих СГК. Показник SpO_2 (периферійна капілярна сатурація кисню) характеризувався низькою варіабельністю (6,8 %), середнє значення становило $96,5 \pm 0,6$ % (95 % ДІ: 96,3–96,6 %), що відповідає нормі. Статистично значущих відмінностей SpO_2 залежно від наявності, площі та глибини НВР, а також рогівкової виразки не виявлено, що свідчить про відсутню інформативність цього показника щодо вираженості патологічних змін рогівки.

Характеристика сльозопродукції у пацієнтів із СГК залежно від площі та глибини НВР за результатами проб Ширмера II та Норна. Тест Ширмера II був нижче за норму у всіх групах СГК, статистично значущих відмінностей між групами не виявлено ($N = 1,74$; $df = 3$; $p = 0,63$), що свідчить про відсутність залежності показника сльозопродукції від площі НВР. Показник основної сльозопродукції за Ширмером II у пацієнтів без виразки становив $6,6 \pm 1,8$ мм, а з виразкою – $6,2 \pm 1,5$ мм, різниця була статистично не значущою ($p = 0,2$) (табл. 4).

У пацієнтів без НВР показник за Норном (Norn test) становив $3,8 \pm 1,1$ с, тоді як при НВР у 1–3 квадрантах знижувався до $2,9 \pm 1,0$ с, що на 23,6 % менше ($p = 0,004$). Для порівняння розподілу значень між групою без НВР та групою з НВР в 1–3 квадрантах був розрахований критерій Кульбака. Значення D_{kl} склало приблизно 0,77 біт, що свідчить про помірну інформативну відмінність між групами без НВР та з НВР. У пацієнтів без виразки показник за Норном становив $3,1 \pm 1,0$ с, а з виразкою – $2,8 \pm 1,0$ с, різниця була статистично не значущою ($p = 0,14$).

Концентрація специфічних IgG до ВПГ та ЦМВ у сироватці крові пацієнтів із СГК з урахуванням площі та глибини НВР. Концентрація специфічних ВПГ IgG була за медіаною в середньому 45,7 (26,9–56,6), ЦМВ IgG – 11,5 (6,5–20,1). Статистично значущої залежності рівня IgG ВПГ та IgG ЦМВ від кількості та глибини уражених квадрантів НВР не виявлено за Н-тестом Крускала – Уолліса ($p > 0,05$). За отриманими даними, рівні IgG до ВПГ та IgG ЦМВ не мають прогностичної цінності щодо глибини інвазії судин і площі васкуляризації рогівки та наявності виразки.

Підсумовуючи вищезазначене, інформативність показників щодо ймовірності наявності виразки рогівки оцінювали за узагальненим критерієм Кульбака (D_{kl}): зниження кривизни рогівки за показниками кератометрії виявилось слабоінформативним для діагностики виразки рогівки ($D_{kl} = 0,11$ біт); наявність неоваскуляризації рогівки (НВР) та її глибина показали високу інформативність ($D_{kl} = 0,6$ біт та $D_{kl} = 0,9$ біт) відповідно ймовірності виразки рогівки.

Таблиця 4. Стан сльозопродукції у пацієнтів із СГК залежно від площі НВР за результатами проб Ширмера II та Норна

Показник	Немає НВР	НВР (1 квадрант)	НВР (2 квадранта)	НВР (3 квадранта)	p – значущих відмінностей
	n = 12	n = 30	n = 14	n = 4	
	1	2	3	4	
Ширмера II (мм)	$6,6 \pm 1,7$	$6,8 \pm 1,8$	$5,9 \pm 1,5$	$6,2 \pm 1,7$	–
Проба Норна (с)	$3,8 \pm 1,1$	$2,9 \pm 0,9$	$3,0 \pm 1,0$	$2,0 \pm 0,01$	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{1-3} = 0,04$

Примітка: n – кількість очей, СГК – стромальний герпетичний кератит; НВР – неоваскуляризація рогівки.

Обговорення

СГК є рецидивуючим імунізопальним захворюванням рогівки, характеризується хронічним стромальним запаленням, клітинною інфільтрацією та неоваскуляризацією, найтяжчим проявом якого є виразка рогівки. Некротизуючий варіант супроводжується жовтувато-білими інфільтратами та периферично-центральним поширенням новоутворених судин. Хронічне запалення та некроз строми з розвитком виразкових уражень можуть призводити до стоншення, перфорації та рубцювання рогівки, що зумовлює втрату зору [15]. У нормі рогівка є прозорою, аваскулярною структурою з правильною оптичною поверхнею. НВР порушує її оптичні властивості та знижує гостроту зору. Відома ангиогенна привілеія рогівки, що забезпечує стримування НВР [16].

НВР – це стан, який може розвиватися у відповідь на запалення, гіпоксію, травму або дефіцит лімбальних стовбурових клітин. Він характеризується появою нових кровеносних судин, що проростають із строми рогівки та розвиваються з існуючих перикорнеальних судинних структур у результаті проліферації та міграції ендотеліальних клітин судин у шарах рогівки. Гістопатологічно новоутворені судини зазвичай пов'язані з набряком рогівки, запальними клітинами або з обома факторами одночасно (76%). Інфікування ВПГ порушує баланс між ангиогенними та антиангиогенними факторами, призводячи до ангиогенного «переключення». Герпетична НВР може призводити до зниження зору, зокрема через просочування ліпідів у строми рогівки та рубцювання строми, при периферійній локалізації – через викликаний астигматизм у центральній зоні [17, 18].

НВР обумовлена багатьма факторами та підтримується хронічним запаленням, ремодельованням внеклітинного матриксу і порушенням взаємодії між клітинами хворого і патогеном [15]. Розвиток НВР визначається балансом між проангиогенними та антиангиогенними факторами. До ключових проангиогенних молекул належать судинний ендотеліальний фактор росту А (VEGFA), матриксні металопротеїнази (ММП), ангиопоетини, фактор росту тромбоцитів (PDGF), гіпоксично-індуковані фактори (HIF; гіпоксія тканин може стимулювати ангиогенез рогівки), запальні цитокіни та хемокіни, а також регулятори, пов'язані з внеклітинним матриксом. Антиангиогенні механізми включають розчинний рецептор VEGF-1 (sVEGFR-1), фактор, продукований пігментним епітелієм (PEDF), тромбоспондіни, тканинні інгібітори металопротеїнази (TIMP), ендостатин, а також анатомічні та молекулярні бар'єри лімба, що обмежують проростання судин. Зміщення цього тонкого балансу на користь проангиогенних сигналів сприяє патологічному росту судин і прогресуванню запальних процесів у рогівці [16, 19–21]. Хоча імунорегульовані реакції становлять важливий компонент герпетичної НВР, цей патологічний процес не обмежується виключно імуніопосередкова-

ними механізмами. Накопичується все більше даних, що НВР формується внаслідок складних взаємодій, які виходять за межі запальної відповіді, опосередкованої лейкоцитами. Вірус захоплює клітинні механізми, включно з ключовими сигнальними шляхами та молекулярними маркерами, забезпечуючи власну реплікацію та довічну латентність. Такі взаємодії порушують ангиогенний баланс, змінюють судинну привілейованість і спричиняють ремодельовання тканин, що в сукупності стимулює патологічне проростання судин [22].

Новоутворені судини характеризуються підвищеною проникністю та структурною незрілістю, сприяють міграції запальних клітин, розвитку набряку й тканинної гіпоксії. Це формує несприятливе мікросередовище та підтримує подальше прогресування патологічного ангиогенезу [23]. Нами встановлено, що швидкість кровотоку в ЦВС (PSV) була найнижчою у групі без НВР і значно підвищеною у всіх групах із НВР, без достовірних відмінностей за площею; у пацієнтів із НВР PSV була на 7,2 % вищою. Відомо, що гемодинамічні сили є ключовими регуляторами підтримки, росту та регресії судинної мережі. За нормальних умов ендотеліальні клітини мають високу метаболічну активність, проте перебувають у стані митотичного спокою. Збільшення кровотоку або перехід від ламінарного до турбулентного потоку виступає як ангиоіндуктивний сигнал для ендотелію, що опосередковується внутрішньо- та позаклітинними сигнальними каскадами [24]. Отже, посилення венозного кровотоку, як один із факторів при НВР, ймовірно, стимулює розширення площі неоваскуляризації рогівки. Патологічний ангиогенез рогівки при СГК сприяє формуванню та хронізації виразок, оскільки проростання нових судин посилює запалення, порушує регенерацію епітелію та підтримує деструкцію строми, патологічна ангиогенна активність підтримує запальний цикл і може гальмувати ефективно загоєння. Водночас виразкові ураження індукують продукцію проангиогенних факторів, формуючи замкнене коло між тканинним ушкодженням і патологічним ростом судин [23].

За нашими даними, розвиток виразки рогівки супроводжується збільшенням площі НВР та її залученням в глибину шарів рогівки. При аналізі за квадрантами рогівки спостерігався чіткий лінійний тренд: із збільшенням площі НВР частота виникнення виразок рогівки зростала. Це свідчить про те, що більша зона неоваскуляризації та її поширення у глибину шарів рогівки підвищують ризик розвитку ушкоджень епітелію та строми, підкреслюючи важливість раннього контролю прогресування НВР при СГК.

Відомо, що при прогресуючому СГК розвивається гіпоксія, спостерігається підвищена експресія гліколітичних генів, індукованих гіпоксією, та збільшення рівня лактату в рогівці. Ступінь гіпоксії корелює з інтенсивністю нейтрофільної інфільтрації інфікованих рогівок [25]. Це локальне явище, яке в сучасних клі-

нічних умовах складно індивідуально ідентифікувати. За нашими даними, системний рівень оксигенації крові у хворих на СГК перебуває в межах норми та не відображає локальні гіпоксичні процеси в рогівці, що обмежує його інформативність.

Пахіметричні карти та карти товщини епітелію рогівки забезпечують об'єктивну оцінку стромального запалення та надають кількісні показники для визначення тактики лікування. Товщина рогівки при СГК характеризується фазовими змінами, що відображають активність запалення та ремоделювання тканини. За даними літератури, в гострій фазі спостерігається її збільшення (до 560–650 мкм і більше локально) внаслідок стромального набряку та інфільтрації. У процесі лікування товщина швидко зменшується, що корелює з регресом запалення. У хронічній стадії формується стоншення рогівки через фіброзну перебудову строми та втрату колагену (менше 450 мкм), особливо при некротизуючих формах. Пахіметрія, зокрема за допомогою SD-OCT, є чутливим біомаркером активності процесу та ефективності терапії [26–28]. За нашими даними, товщина рогівки варіювала від 536 до 566 мкм, що відповідало її набряку. Це узгоджувалося з даними денситометрії, які свідчили про підвищення оптичної щільності (світлорозсіювання) тканини рогівки як при тотальному, так і при фокальному набряку; водночас при тотальному набряку цей показник був вищий, ніж при фокальному. Проте значущої залежності цих показників від наявності виразки рогівки та НВР не виявлено.

Відомо, що СГК, особливо при ускладненні НВР, супроводжується структурною перебудовою строми (набряк, рубцювання), що призводить до зміни її кривизни та формування нерегулярного астигматизму, за даними кератометрії. Але чітких даних кривизни рогівки за НВР та виразки при СГК не знайдено. За нашими даними, показник кривизни рогівки у хворих з СГК, ускладненим виразкою, був значуще менше, ніж при неускладненому СГК. Показник розмаху товщини епітелію РО мав тенденцію до збільшення при виразці, однак через високу варіабельність даних, ймовірно за рахунок набряку, статистично значущих відмінностей не мав.

Сенсорна іннервація роговиці сприймає механічні, хімічні та температурні подразники і реалізує два рефлексів: руховий – для моргання та автономний – для стимуляції сльозовиділення. Зниження чутливості рогівки, зокрема при ГК, порушує ці рефлексорні дуги, що призводить до дисфункції сльозовиділення та нестабільності слізної плівки. При хворобі сухого ока показники тестів Schirmer і TBUT (TBUT – tear film break-up time, часу розриву слізної плівки за Норном) можуть змінюватися нерівномірно: у деяких пацієнтів спостерігається нормальна сльозопродукція за Schirmer при одночасному зниженні TBUT, або навпаки. Тому комплексна оцінка обох тестів є критично важливою для точної діагностики [29–31]. За літерату-

рою визначено, що при односторонньому ГК в ремісії відзначається двостороннє зниження сльозопродукції (за Schirmer) та часу розриву слізної плівки, що корелювало зі зниженням чутливості рогівки ока з ГК [32]. Чутливість рогівки та час розриву слізної плівки були нижчими на ГК очах порівняно з неураженими очима [33]. За нашими даними, у пацієнтів із СГК сльозопродукція за тестом Ширмера II була нижче за норму, але статистично значущих відмінностей показника залежно від площі та глибини НВР або наявності виразки не виявлено. Час розриву слізної плівки за Норном був знижений, при цьому за наявності НВР хоча б в одному квадранті цей показник додатково зменшувався на 23,6%. У літературі відсутні дані щодо особливостей сльозопродукції залежно від площі НВР при СГК.

За літературою, для оцінки всіх підгруп ГК використовується імуноферментний аналіз (ІФА), полімерна ланцюгова реакція (ПЛР) та вірусологічні культури. ДНК ВПГ визначали методом ПЛР, а специфічні IgA до ВПГ – методом ІФА з використанням слізної рідини. Чутливість і специфічність становили відповідно 55,8% і 100% для ДНК ВПГ та 49,2% і 82,6% – для специфічних IgA [34]. За літературою, титри IgG/IgM ВПГ в сироватці крові відображали імунний статус і потенційну активність ВПГ, але прямої кількісної кореляції з площею або глибиною виразок у рогівці дослідження не показали, швидше, вони відображають ймовірність активного процесу [35, 36]. За нашими даними, рівні IgG ВПГ та IgG ЦМВ не мають прогностичної цінності щодо глибини інвазії судин і площі НВР та наявності виразки, тобто щодо типу СГК.

Заключення. Встановлено, що зв'язок між прогресуванням стромального ушкодження рогівки з формуванням виразкового дефекту та вираженістю патологічного ангиогенезу при СГК має такі особливості: частота розвитку виразки значуще ($p = 0,0006$) зростає зі збільшенням площі НВР, а змішаний тип НВР із залученням усіх шарів рогівки підвищує ризик її виникнення в 4,3 рази ($p < 0,001$) порівняно з поверхневою або глибокою НВР. Встановлена інформативність показників для вірогідності виразки рогівки за узагальненим критерієм Кульбака: зниження значень кератометрії ($Dkl = 0,11$ біт), наявність неоваскуляризації рогівки ($Dkl = 0,6$ біт) та її глибини ($Dkl = 0,9$ біт).

Фактор НВР асоціюється зі змінами регіонарної гемодинаміки, зокрема зі збільшенням швидкості кровотоку в центральній вені сітківки (ЦВС): за наявності НВР вона була на 7,2% вищою ($p < 0,05$). При цьому НВР має лише помірну діагностичну значущість щодо прискорення венозного кровотоку (PSV) ($Dkl = 0,32$ біт), що вказує на відносно слабкий вплив цього фактора на гемодинамічні параметри в ЦВС.

При СГК наявність НВР асоціюється з подальшим погіршенням функціонального стану сльозопродукції та нестабільністю слізної плівки: у хворих із ураженням 1–3 квадрантів НВР показник тесту Норна був на 23,6% нижчим ($p = 0,004$) порівняно з очима без НВР.

Фактор НВР має високу діагностичну значущість ($D_{kl} = 0,77$ біт) для виявлення порушень сльозопродукції та стабільності слізної плівки.

Авторський внесок

Максимова І. Р. – розробка концепції дослідження, методології та дизайну; збір і аналіз даних; написання та редагування рукопису; Храменко Н. І. – розробка концепції, рецензування та редагування. Всі автори прочитали і схвалили остаточну версію рукопису.

Джерела підтримки

Автори заявляють, що під час підготовки цього рукопису не отримували жодних коштів, грантів чи іншої підтримки.

Відмови від відповідальності

Висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційною позицією установи.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів, який міг би вплинути на їхню думку щодо предмета або матеріалів, описаних і обговорених у цьому рукописі.

Заява про дотримання етичних норм

Суб'єкти дослідження: 60 пацієнтів із рецидивуючим СГК (29 чоловіків та 31 жінка). Дослідження було проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації, схвалено Комісією з питань біоетики ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (протокол № 2 від 18.04.2025 р.).

Інформована згода

Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні.

Заява про доступність даних

Дані, отримані та/або проаналізовані під час цього дослідження, можна отримати у відповідного автора за обґрунтованим запитом.

Скорочення

ВПГ – вірус простого герпесу, НВР – неоваскуляризація рогівки, ОА – очна артерія, РО – рогівка, СГК – стромальний герпетичний кератит, ЦАС – центральна артерія сітківки; ЦВС – центральна вена сітківки; ЦМВ – цитомегаловірус, D_{kl} – критерій дивергенції Кульбака – Лейблера (Kullback – Leibler divergence), PSV – систолічна швидкість кровотоку орбітальної артерії (Peak Systolic Velocity, см/с), мінімальна EDV, діастолічна швидкість кровотоку (End-Diastolic Velocity, см/с); Ri, індекс резистентності; SpO₂ – периферійна капілярна сатурація кисню, TBUT – tear film break-up time, час розриву слізної плівки (в даному дослідженні – за Норном).

Література

- Liesegang TJ, Melton LJ 3rd, Daly PJ, Ilstrup DM. Epidemiology of ocular herpes simplex. Incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Arch Ophthalmol.* 1989 Aug;107(8):1155–9. doi: 10.1001/archophth.1989.01070020221029.
- Park PJ, Chang M, Garg N, Zhu J, Chang JH, Shukla D. Corneal lymphangiogenesis in herpetic stromal keratitis. *Surv Ophthalmol.* 2015 Jan–Feb;60(1):60–71. doi: 10.1016/j.survophthal.2014.06.001. Epub 2014 Jun 10.
- Chodosh J, Ung L. Adoption of Innovation in Herpes Simplex Virus Keratitis. *Cornea.* 2020 Nov;39 Suppl 1(1):S7–S18. doi: 10.1097/ICO.0000000000002425.
- Farooq AV, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update. *Surv Ophthalmol.* 2012 Sep;57(5):448–62. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.01.005.
- McCormick I, James C, Welton NJ, Mayaud P, Turner KME, Gottlieb SL, et al. Incidence of herpes simplex virus keratitis and other ocular disease: global review and estimates. *Ophthalmic Epidemiol.* 2022 Aug;29(4):353–362. doi:10.1080/09286586.2021.1962919.
- Young RC, Hodge DO, Liesegang TJ, Baratz KH. Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976–2007: the effect of oral antiviral prophylaxis. *Arch Ophthalmol.* 2010 Sep;128(9):1178–83. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.187.
- Musa M, Enaholo E, Aluyi-Osa G, Atuanya GN, Spadea L, Salati C, Zeppieri M. Herpes simplex keratitis: A brief clinical overview. *World J Virol.* 2024 Mar 25;13(1):89934. doi: 10.5501/wjv.v13.i1.89934.
- Kim GN, Yoo WS, Park MH, Chung JK, Han YS, Chung IY, et al. Clinical Features of Herpes Simplex Keratitis in a Korean Tertiary Referral Center: Efficacy of Oral Antiviral and Ascorbic Acid on Recurrence. *Korean J Ophthalmol.* 2018 Oct;32(5):353–360. doi: 10.3341/kjo.2017.0131.
- Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. *Ocul Surf.* 2019 Jan;17(1):40–49. doi: 10.1016/j.jtos.2018.10.002. Epub 2018 Oct 11.
- Liesegang TJ. Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis. *Cornea.* 1999 Mar;18(2):127–43. doi: 10.1097/00003226-199903000-00001.
- Holland EJ, Schwartz GS. Classification of herpes simplex virus keratitis. *Cornea.* 1999 Mar;18(2):144–54. doi: 10.1097/00003226-199903000-00002.
- Nanji A, Redd T, Chamberlain W, Schallhorn JM, Chen S, Ploner S, Maier A, Fujimoto JG, Jia Y, Huang D, Li Y. Application of Corneal Optical Coherence Tomography Angiography for Assessment of Vessel Depth in Corneal Neovascularization. *Cornea.* 2020 May;39(5):598–604. doi: 10.1097/ICO.0000000000002232.
- Zheng G, Gastwirth JL. On estimation of the variance in Cochran–Armitage trend tests for genetic association using case–control studies. *Stat Med.* 2006 Sep 30;25(18):3150–9. doi: 10.1002/sim.2250.
- Spineli, L. M. Local inconsistency detection using the Kullback–Leibler divergence measure. *Systematic Reviews*, 13, 261 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13643-024-02680-4>
- Wang L, Wang R, Xu C, Zhou H. Pathogenesis of Herpes Stromal Keratitis: Immune Inflammatory Response Mediated by Inflammatory Regulators. *Front Immunol.* 2020 May 13;11:766. doi: 10.3389/fimmu.2020.00766.
- Azar DT. Corneal angiogenic privilege: angiogenic and antiangiogenic factors in corneal avascularity, vasculogenesis, and wound healing (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2006;104:264–302.
- Cursiefen C, Küchle M, Naumann GO. Angiogenesis in corneal diseases: histopathologic evaluation of 254 hu-

- man corneal buttons with neovascularization. *Cornea*. 1998 Nov;17(6):611–3. doi: 10.1097/00003226-199811000-00008.
18. Abdelfattah NS, Amgad M, Zayed AA, Salem H, Elkhannany AE, Hussein H, Abd El-Baky N. Clinical correlates of common corneal neovascular diseases: a literature review. *Int J Ophthalmol*. 2015 Feb 18;8(1):182–93. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.01.32.
 19. Sharif Z, Sharif W. Corneal neovascularization: updates on pathophysiology, investigations & management. *Rom J Ophthalmol*. 2019 Jan–Mar;63(1):15–22.
 20. Drzyzga Ł, Śpiewak D, Dorecka M, Wyględowska-Promieńska D. Available Therapeutic Options for Corneal Neovascularization: A Review. *Int J Mol Sci*. 2024 May 17;25(10):5479. doi: 10.3390/ijms25105479.
 21. Ahmad A, Nawaz MI. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis. *J Cell Biochem*. 2022 Dec;123(12):1938–1965. doi: 10.1002/jcb.30344. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36288574.
 22. Akinsiku S, Shukla D. Molecular Pathways Driving Corneal Neovascularization in Herpes Simplex Keratitis. *Pathogens*. 2026 Feb 7;15(2):186. doi: 10.3390/pathogens15020186.
 23. Giménez F, Suryawanshi A, Rouse BT. Pathogenesis of herpes stromal keratitis—a focus on corneal neovascularization. *Prog Retin Eye Res*. 2013 Mar;33:1–9. doi: 10.1016/j.pretyeres.2012.07.002. Epub 2012 Aug 7.
 24. Schmidt VJ, Hilgert JG, Covi JM, Leibig N, Wietbrock JO, et al. Flow increase is decisive to initiate angiogenesis in veins exposed to altered hemodynamics. *PLoS One*. 2015;10(1):e0117407. doi:10.1371/journal.pone.0117407.
 25. Rao P, Suvas S. Development of Inflammatory Hypoxia and Prevalence of Glycolytic Metabolism in Progressing Herpes Stromal Keratitis Lesions. *J Immunol*. 2019 Jan 15;202(2):514–526. doi: 10.4049/jimmunol.1800422. Epub 2018 Dec 7.
 26. Wilhelmus KR, Sugar J, Hyndiuk RA, Stulting RD. Corneal thickness changes during herpes simplex virus disciform keratitis. *Cornea*. 2004 Mar;23(2):154–7. doi: 10.1097/00003226-200403000-00008.
 27. Lu L, Palioura S. Management of Stromal Herpes Simplex Virus Keratitis With Epithelial Ulceration Using Optical Coherence Tomography–Generated Corneal Thickness Maps. *Cornea*. 2020 Dec;39(12):1566–1570. doi: 10.1097/ICO.0000000000002423.
 28. Abtahi MA, Beheshtnejad AH, Latifi G, Akbari-Kamrani M, Ghafarian S, Masoomi A, Sonbolastan SA, Jahانبani-Ardakani H, Atighechian M, Banan L, Nouri H, Abtahi SH. Corneal Epithelial Thickness Mapping: A Major Review. *J Ophthalmol*. 2024 Jan 2;2024:6674747. doi: 10.1155/2024/6674747.
 29. Versura P, Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Campos EC. Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects. *Eye Brain*. 2018 Jun 28;10:37–45. doi: 10.2147/EB.S117261.
 30. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Jan 30;112(5):71–81; quiz 82. doi: 10.3238/arztebl.2015.0071.
 31. Humayun S, Noor M, Shahid M, Naqvi SAH, Ishaq M, Humayun Q. Diagnosis of Dry Eye Syndrome Using Ocular Surface Disease Index, Tear Film Break–up Time, and Schirmer Test. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2024 Mar;34(3):308–312. doi: 10.29271/jcsp.2024.03.308.
 32. Ma X, Lu Y. Bilateral tear film alterations in patients with unilateral quiescent herpes simplex keratitis. *Acta Ophthalmol*. 2017 Sep;95(6):629–633. doi: 10.1111/aos.13329. Epub 2016 Dec 9.
 33. M'Garrech M, Rousseau A, Kaswin G, Sauer A, Barreau E, Bourcier T, Labetoulle M. Impairment of lacrimal secretion in the unaffected fellow eye of patients with recurrent unilateral herpetic keratitis. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):1959–67. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.02.037. Epub 2013 May 9.
 34. 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 Jul;60(4):294–301. doi: 10.1007/s10384-016-0448-y. Epub 2016 Apr 28.
 35. Chen S, Peng Q, Wang H, Xie J, Cao H, Xu X. Seroprevalence and Clinical Insights of Ocular Herpesvirus Infections: A Cross-Sectional Study Evaluating ELISA as a Diagnostic Tool. *Infect Drug Resist*. 2025 Jun 19;18:3063–3070. doi: 10.2147/IDR.S527047.
 36. Wang J, Cherfan DG, Goshe JM. Utility of HSV Serology for Chronic Corneal Pathology. *Eye Contact Lens*. 2020 May;46(3):190–193. doi: 10.1097/ICL.0000000000000635.