

БУЛАТОВА АННА АЗАТОВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ КЕРАТОУВЕИТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

На правах рукописи

БУЛАТОВА АННА АЗАТОВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ КЕРАТОУВЕИТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

14.01.07 — глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
Москва — 2012г.

Диссертационная работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор Рябцева Алла Алексеевна

Официальные оппоненты:

Маложен Сергей Андреевич, доктор медицинских наук, ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» Российской академии медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии роговицы

Тарутта Елена Петровна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития РФ, руководитель отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ

Защита состоится «10» декабря 2012 г. в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» Российской академии медицинских наук по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИГБ» РАМН.

Автореферат разослан « ____ » ноября 2012 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук Иванов М.Н.

Актуальность проблемы

По данным литературы, каждый год в мире регистрируется до 10 млн. больных офтальмогерпесом (Майчук Ю.Ф. 1998; Nesburn A.B., 1998; Каспаров А.А., 2003). Тяжелое течение, рецидивирующий характер герпетических заболеваний глаз, частые осложнения, в т. ч. присоединение вторичной инфекции и недостаточная эффективность традиционной терапии (противовирусных, антибактериальных, противогрибковых препаратов и симптоматических средств) требуют разработки и совершенствования методических подходов к лечению включая использование методов воздействия на иммунологический статус больных (Зайцева Н.С. и др., 1995, Слепова О.С., 1997; Тарасова Л.Н. и др., 2000). В клинической практике применяются иммунокорректирующие препараты, не только избирательно действующие на те или иные звенья иммунной системы, но и обладающие дезинтоксикационными, антиоксидантными, мембраностабилизирующими и другими свойствами, что позволяет с успехом использовать их для лечения и профилактики хронических и острых инфекций, например, полиоксидоний и парааминобензойную кислоту (актипол) (Строева О.Г., 2000; Акберова С.И., Рябцева А.А., Леонтьева Н.А. и др., 2002, 2004; Ченцова О.Б., Харченко Л.Н., 2001; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2000; Петров Р.В. и др., 2000).

Эффективность современных иммуномодуляторов в комплексной терапии офтальмогерпетических заболеваний, информативность и патогенетическая значимость изменений отдельных показателей иммунограммы в процессе лечения при различных стадиях этой патологии остаются предметом активного изучения (Зайцева Н.С. и др., 1995; Черешнева Н.И. и др., 2001; Слепова О.С., 1997; Тарасова Л.Н. и др., 2000).

Одним из перспективных способов лечения офтальмогерпеса является метод наружной локальной экспресс-аутоцитокинотерапии (ЛЭАЦКТ) с использованием полудана (комплекс полиА:полиУ), разработанный на базе ГУ НИИ глазных болезней РАМН совместно с институтом вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН. При этом создается депо крови, в котором происходит каскадная выработка большого количества интерферонов и других цитокинов (Каспаров А.А., Каспарова Евг.А., Павлюк А.С., Войтенко Ю.Ф., 2000). Однако сравнение результативности применения этой методики с эффективностью использования других иммуномодуляторов, в

частности парааминобензойной кислоты и полиоксидония, не проводилось.

Наличие локального хронического воспалительного процесса, в том числе и при офтальмогерпесе, способствует формированию патологического очага (доминанты) раздражения в противоположном полушарии головного мозга и формирует патологическую функциональную систему (Крыжановский, 2000, Боголюбов В.М., 2003; Пономаренко Г.Н., 2009). Для ее устранения используют различные физиотерапевтические методы: метод «Ионных рефлексов по Щербаку», лекарственный электрофорез 0,5% атропина сульфата по ванночковой методике, синусоидальные модулированные токи или амплипульстерапия (Сосин И. Н., Буявых А.Г., 1998; Крыжановский, 2000). В литературе отсутствуют данные о применении для этого электрофореза препарата капсаицина и возможности его сочетания с другими методами терапии воспалительных заболеваний глаз.

Таким образом, все вышесказанное подчеркивает актуальность поиска эффективных лекарственных препаратов и методик их применения в лечении офтальмогерпеса, что и определило цель нашего исследования.

Цель работы:

На основании клинико-функциональных и иммунологических исследований разработать комплекс мероприятий по совершенствованию лечения и мониторинга герпетических кератоувеитов (кератоиридоциклитов).

Задачи:

1. Определить эффективность применения парааминобензойной кислоты в комплексном лечении герпетических кератоувеитов (ГКУ).
2. Оценить результаты комплексного лечения больных герпетическими кератоиридоциклитами с использованием полиоксидония и парааминобензойной кислоты в сравнении с традиционной терапией.
3. Определить эффективность применения методики наружной локальной экспресс-аутоцитокинотерапии при лечении кератоувеитов герпетической этиологии.
4. Дать сравнительную характеристику результатам лечения больных ГКУ с применением парааминобензойной кислоты, ее сочетания с полиоксидонием и наружной локальной экспресс-аутоцитокинотерапии.
5. Оценить эффективность применения ионо-электрофореза никофлекса и определить показания к его использованию в комплексе с иммуномодуляторами и наружной локальной экспресс-аутоцитокинотерапией.

6. Изучить показатели иммунологического статуса больных герпетическими кератоиридоциклитами в процессе лечения и на их основе разработать способ прогнозирования течения заболевания.

Научная новизна:

- Впервые изучена эффективность сочетанного применения полиоксидония и парааминобензойной кислоты в комплексной терапии ГКУ.

- Проведена сравнительная оценка эффективности сочетанного применения парааминобензойной кислоты и полиоксидония, методики наружной ЛЭАЦКТ и традиционных методов лечения.

- Впервые использована методика ионо-электрофореза препарата капсаицина никофлекса, определены показания к применению, оценена ее эффективность в комплексном лечении больных с ГКУ. Получен патент РФ №2299750 «Способ лечения аутоиммунных заболеваний глаз» от 8.12.2005г (опубликован 27.05.2007г. в официальном бюллетене №15 патентного ведомства «Изобретение полезной модели», часть II, стр. 460).

- Разработана методика прогнозирования течения ГКУ на основании мониторинга состояния иммунитета в процессе лечения. Получен патент РФ №2381507 «Способ прогнозирования течения герпетического кератоувеита» от 3.12.2008г (опубликован 10.02.10г. в официальном бюллетене №4 патентного ведомства «Изобретение полезной модели», часть III, стр.50).

Практическая значимость.

Показано, что применение наружной ЛЭАЦКТ и сочетания иммуномодуляторов полиоксидония и парааминобензойной кислоты в комплексной терапии ГКУ позволяет значительно улучшить результаты, сократить сроки лечения и нормализовать работу иммунной системы.

Предложенный патогенетически обоснованный метод ионо-электрофореза никофлекса в сочетании с иммуномодуляторами оказывает выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие при ГКУ.

Разработана методика прогнозирования течения кератоиридоциклитов на основании анализа иммунологических изменений в процессе лечения.

Разработаны практические рекомендации по применению парааминобензойной кислоты, полиоксидония, наружной ЛЭАЦКТ и ионо-электрофореза никофлекса в лечении ГКУ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При лечении герпетических ГКУ сочетанное применение парааминобензойной кислоты с полиоксидонием и наружной локальной экспресс-аутоцитокинотерапией эффективно купируют воспалительный процесс, обеспечивают более высокий функциональный результат лечения, активизируют механизмы репарации роговицы, нормализуют иммунный статус больного и вызывают стойкую ремиссию заболевания.

2. Применение электрофореза препарата капсаицина по ионному рефлексу в сочетании с современными иммуномодуляторами позволяет ускорить купирование болевого и роговичного синдромов, сокращает сроки пребывания больных в стационаре.

3. Мониторинг выраженных нарушений состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных с тяжелыми рецидивирующими ГКУ обеспечивает прогноз течения заболевания.

Внедрение результатов работы в практику:

Данные методы лечения внедрены в работу офтальмологического и физиотерапевтического отделений ГУ МОНИКИ, глазного отделения МУЗ Шатурской ЦРБ Московской области.

Апробация работы.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на совместной конференции сотрудников курса офтальмологии при кафедре хирургии ФУВ и офтальмологического отделения ГУ МОНИКИ (протокол № 9 от 15.11.2006г), на X Всероссийском форуме с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» им. акад. В.И.Иоффе (С.-Петербург, май-июнь 2006г), на симпозиуме «Актуальные вопросы фармакотерапии воспалительных и инфекционных заболеваний глаз» медицинско-фармацевтического конгресса и 14-й Международной фармацевтической выставки «Аптека-2007» (Москва, октябрь 2007г), на заседании Московского Областного Научного Общества Офтальмологов (Москва, октябрь 2008г), на Областной школе герпеса (Москва, март 2011), на научно-практической конференции с международным участием «IV общенациональный офтальмологический форум» (5 — 7 октября 2011г).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ. Из них в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК — 3 работы.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций.

Работа иллюстрирована 29 рисунками, 24 таблицами, 6 фотографиями. Обзор литературы содержит 259 источников, из них 171 отечественных и 88 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Материалы и методы исследования.

1.1. Общая характеристика клинического материала.

Проведено обследование и лечение 97 пациентов (100 глаз) с ГКУ в возрасте от 12 до 88 лет, преобладали больные трудоспособного возраста. Все пациенты (50 мужчин, 47 женщин) были разделены на 3 основных и контрольную группы. Основные группы (74 человека, 76 глаз):

1-ая группа — больные (24 человека, 24 глаза), в комплексном лечении которых была использована параамибензойная кислота — актипол;

2-ая группа — больные (25 человек, 27 глаз), в комплексном лечении которых был применен полиоксидоний в сочетании с актиполом;

3-я группа — больные (25 человек, 25 глаз), пролеченные с применением наружной локальной экспресс-аутоцитокотерапии.

Контрольная группа составила 23 пациента (24 глаза) сходного возраста, с аналогичной офтальмопатологией, которые получали традиционное лечение.

В каждой из 3 основных групп было по 5 пациентов (15 глаз), которым наряду с терапией иммуномодуляторами проводили курс электрофореза никофлекса по ионному рефлексу. Они составили группу ЭФН.

Все пациенты ранее получали лечение в других клиниках. Сроки заболевания составили от 10 дней до 27 лет. Во всех случаях было отмечено средней степени и тяжелое течение процесса на фоне резистентности к проводимой ранее медикаментозной терапии. В основных группах на 55 глазах (72,4%) наблюдался хронический рецидивирующий кератоиридоциклит (метагерпетический, дисковидный, буллезный, интерстициальный, гипопион-кератит), в том числе на 32 (42,1%) — вялотекущий (до нескольких месяцев), в 21 случае (27,6%) был развившийся впервые процесс. У половины пациентов (47,3%) рецидивы возникали 1 раз в год и реже, у 24,3% — более 2 раз в год.

Одностороннее поражение отмечалось у 72 пациентов, двусторонний процесс — у 2 пациентов. Верификация диагноза осуществлялась клинически (на основании жалоб, анамнеза) и лабораторно (ПЦР — наличие ДНК ВПГ-1 в соскобе конъюнктивы, ИФА — Ig M и G HSV1 в крови).

У 32,8% больных присутствовали клинические признаки присоединения бактериальной или грибковой инфекции. При поступлении у всех пациентов взяты клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, проведено серологическое исследование крови (ВИЧ, HBsAg, HCV, RW),.

Все пациенты были осмотрены и при необходимости пролечены оториноларингологом, стоматологом, терапевтом, гинекологом (женщины).

1.2. Обследование.

Пациентам проводили общее офтальмологическое обследование: визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, тонометрию, алгезиметрию, ультразвуковое исследование (B-scan).

Лабораторное обследование включало оценку состояния иммунного статуса и микробиологическое исследование.

1. Иммунологическое исследование включало оценку показателей клеточного и гуморального иммунитета. Фагоцитарная функция нейтрофилов изучалась с тест культурами *S. aureus* 209P и *E. Coli* ATCC — 25922 с участием опсопинов и без них через 30 минут (незавершенный фагоцитоз) и 120 минут (завершенный фагоцитоз) инкубации. Оценка функций циркулирующего пула фагоцитирующих клеток проводили по следующим показателям: фагоцитарная активность нейтрофилов (ФА), фагоцитарный индекс (ФИ), индекс переваривания (ИП), опсонический индекс поглощения (ОИП). Иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты) определяли методом розеткообразования с эритроцитами барана (Т-РОК) и мыши (В-РОК). Концентрацию в сыворотке крови иммуноглобулинов (А, G, М) определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Манчини. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) исследовали преципитацией в полиэтиленгликоле (ПЭГ): с концентрацией ПЭГ 3% (крупные комплексы), ПЭГ 4% (средние комплексы), ПЭГ 10% (мелкие комплексы). Уровни комплемента (СН-50) и его компонентов (С3, С4) определяли методом гемолитической активности по 50-% гемолизу, уровень лизоцима-фотометрическим методом. Содержание антител к стрептококку (АСЛ-О, АСГ) оценивали в реакции лизиса, РФ — в реакции латекс-агглютинации.

Все значения определяли по отношению к нормальным уровням.

2. Микробиологическое исследование. Пациентам при первом осмотре брали мазки с конъюнктивы глаз и со слизистой носа. Посев материала со слизистых осуществлялся количественным и качественным методом. Идентификацию выделенных чистых культур осуществляли общепринятыми методами. Результаты выражали в колониеобразующих единицах на тампон (КОЕ/тамп.).

1.3. Препараты, применяемые для лечения ГКУ.

Актипол — 0,007% раствор парааминобензойной кислоты (витамина Н или В10), обладающий вирусостатическим и интерферониндуцирующим действием, применялся местно по 1 капле 4-6 раз в день и под конъюнктиву по 0,3 мл 1 раз в день или парабульбарно по 0,5 мл 1 раз в день, на курс 7-12 инъекций.

Полиоксидоний — иммуномодулятор, активирующий фагоцитоз, обезвреживающий токсины, применялся в следующих дозах: 6 мг внутримышечно, на курс 5-10 инъекций (в зависимости от возраста больного, длительности и тяжести заболевания) по схеме 2 дня ежедневно, потом через день.

Наружная ЛЭАЦКТ с полуданом оказывает выраженное вирусостатическое, противовоспалительное, регенераторное действие. Лечение проводилось по следующей схеме: 1,5-2мл смеси из 5-6 мл аутокрови и 200 Ед полудана (разведенного в 1-1,5мл 0,5% раствора новокаина) вводилось под конъюнктиву паралимбально, остальное применялось в инстилляциях 4-6р/д (с любым антибиотиком). Процедура осуществлялась в условиях процедурного кабинета и повторялась 2-4 раза с интервалом в 3-5 дней.

Помимо этого применялась традиционная терапия: противовирусные препараты (валтрекс, ацикловир), антибиотики и противогрибковые (гентамицин, цефазолин, флоксал, тобрекс, колбиоцин, дифлюкан) при присоединении вторичной инфекции, НПВС (индометацин, ортофен), кортикостероиды (дексаметазон 0,1%, дипроспан) при выраженной экссудативной реакции и сохранности эпителия, мидриатики (цикломед 1%, мидриацил 0,5%, ирифрин 2,5%), противоаллергические препараты (супрастин, сперсаллерг, лекролин), стимуляторы эпителизации и метаболиты (корнерегель, баларпан, тауфон), слезозаменители (систейн, хило-комод, видисик), ферменты.

1.4. Электрофорез никофлекса по ионному рефлексу.

Препарат никофлекс, содержащий капсаицин, раздражает рецепторы кожи и способствует развитию гиперемии и гипертермии в месте нанесения. На участок кожи больного, размещенный на плече, противоположном пораженному глазу, наносилась мазь никофлекс, затем через прокладки, смоченные водой, размером 10x12 см, с помощью электродов осуществлялось воздействие постоянным током в течение 20 минут. При этом сила тока постепенно увеличивалась по ощущениям больного от 1мА до 5мА, в течение курса лечения, составляющего 5-10 процедур, проводимых ежедневно.

1.5. Статистическая обработка материала.

Полученные данные обработаны традиционными методами

вариационной статистики с определением значимости различий по критерию Стьюдента.

2. Результаты исследования.

Оценка эффективности лечения была основана на определении сроков течения воспалительного процесса в глазу, динамики клинических и лабораторных показателей, частоты рецидивов и продолжительности ремиссии. Клиническое улучшение характеризовалось повышением остроты зрения, уменьшением болевого и роговичного синдромов, эпителизацией дефектов роговицы, повышением чувствительности роговицы, резорбцией инфильтратов роговицы, улучшением показателей иммунограммы.

1.2. Результаты лечения в основных группах.

Острота зрения в процессе лечения (рис.1) увеличилась в среднем в 1-й группе на $0,29 \pm 0,08$, на $0,32 \pm 0,06$ во 2-й и на $0,44 \pm 0,08$ в 3-й группе ($p < 0,05$). Причем наиболее быстро острота зрения изменялась в 3-й группе. Наибольшее количество больных с высокой остротой зрения после лечения отмечалось в этой же группе (12%). Во всех основных группах количество пациентов с остротой зрения 0,3 и более после лечения значительно увеличилось: в 2 раза во 2-й группе и практически в 3 раза в 1-й и 3-й группах. Прирост остроты зрения на 0,4-0,9 самый высокий в 3-й группе (52%), несколько меньше во 2-й группе (40,7%), в 1-й группе составляет всего 25%. Так же необходимо отметить, что в 3-й группе, в отличие от других групп, нет пациентов, у которых отсутствует положительная динамика остроты зрения.

Рис.1. Динамика остроты зрения.

Болевой синдром (табл.1) во 2-й и 3-й группах уменьшался быстрее и купировался на 3-4 дня раньше, чем в 1-й группе ($10 \pm 0,9$ дня, $9 \pm 1,3$ дня и $13,3 \pm 1,4$ дня соответственно) ($p < 0,05$). Роговичный синдром купировался в основных группах в течение 12-16 дней (табл.1). Наиболее быстро уменьшались и исчезали проявления роговичного синдрома у пациентов 3-й группы (в среднем $11,7 \pm 1,2$ дня). Это на 1-2 дня раньше, чем во 2-й ($13,9 \pm 1,4$ дня) и на 3-4 дня раньше, чем в 1-й группе $15,5 \pm 1,2$ дня, так как они оказывают более выраженное противовоспалительное действие ($p < 0,05$). Все применяемые методы высоко эффективны в отношении резорбции инфильтрации роговицы (96% в 1-й и 2-й группах и 100% в 3-й группе) и отличаются лишь по скорости воздействия на воспалительные очаги. Наиболее активно инфильтраты рассасывались под воздействием ЛЭАЦКТ и при сочетанном применении актипола и полиоксидония — на 2-3 дня раньше, чем в 1-й группе (табл.1), т.к. они оказывают более выраженное противовоспалительное действие ($p < 0,05$). Полная эпителизация язв роговицы в основных группах (табл.1) достигалась в 1-й

группе к 26-30 дню, во 2-й и 3-й группах — к 20-23 дню, причем в 3-й группе сокращение площади дефекта в 2 раза наблюдалось в среднем уже на 4-6 день, что связано с активным влиянием цитокинов на восстановительные процессы в роговице ($p < 0,05$).

Вышеперечисленные результаты подтверждают несомненное влияние актипола на восстановление роговицы, но его регенераторная способность возрастает при сочетанном применении с полиоксидонием, хотя это происходит несколько медленнее по сравнению с влиянием наружной ЛЭАЦКТ. Ее применение наиболее быстро вызывает активную стимуляцию репарации роговицы (уже после 1-го сеанса, в первые дни).

Чувствительность роговицы после лечения достоверно увеличилась, в среднем в 2 раза (в 1-й группе — $5,3 \pm 0,5$ точки, во 2-й группе — $5,8 \pm 0,8$ точки, в 3-й группе — $5,8 \pm 0,6$ точки), что свидетельствует об уменьшении отека, частичном восстановлении иннервации и трофики роговицы при отсутствии преимущества влияния на данный показатель в какой-либо группе ($p < 0,05$).

Сроки лечения в стационаре также показали преимущество ЛЭАЦКТ и комплекса актипол+полиоксидоний: $15 \pm 0,9$ койко-дней в 3-й, $15,9 \pm 1,1$ койко-дня во 2-й и несколько больше — $17,8 \pm 1,2$ койко-дня в 1-й группе ($p < 0,05$).

У пациентов основных групп стойкая ремиссия была достигнута в 63 случаях (82,9%). Более выраженный противорецидивный эффект был отмечен при лечении кератоувеитов с применением наружной ЛЭАЦКТ и актипола в сочетании с полиоксидонием (92,6%), т.к. эти препараты нормализуют иммунитет, а значит, обеспечивают эффективную противомикробную защиту. В процессе наблюдения в сроки до 2 лет рецидивы кератоувеита наблюдались у 7,4% пациентов 2-й группы (2 глаза), у 12% пациентов 3-й группы (3 глаза). У 21% больных 1-й группы (5 глаз) рецидивы были отмечены в течение полугода после лечения.

2.5. Электрофорез никофлекса по ионному рефлексу.

У пациентов основных групп, которым проводилась только консервативная терапия, прирост остроты зрения после лечения в среднем составил $0,2-0,3$, а в группе ЭФН он был более выражен — $0,4 \pm 0,02$ ($0,2 \pm 0,03$ до и $0,6 \pm 0,05$ после лечения) (рис.2).

Рис.2. Изменения остроты зрения у пациентов с применением и без применения ЭФН.

Болевой синдром в группе ЭФН уменьшался уже после 1-2 процедуры и купировался значительно раньше, чем в других группах. Это происходило в среднем на $8,1 \pm 1,2$ день. В 1-й группе (без ЭФН) сроки купирования

болевого синдрома составили $14,4 \pm 1,9$ дня, соответственно во 2-й группе — $10,6 \pm 1,2$ дня, в 3-й группе — $9,6 \pm 1,6$ дня.

Сроки стационарного лечения в группе с ЭФН также были меньше, чем в других группах — $14,8 \pm 1,8$ к/д. Недостоверно отличались сроки в группе наружной ЛЭАЦКТ — $15,3 \pm 1,2$ к/д, несколько больше во 2-й группе — $16 \pm 1,3$ к/д, в 1-й группе — $18,1 \pm 1,3$ к/д ($p > 0,05$).

В сроки наблюдения до 2 лет у пациентов, пролеченных с применением ионо-электрофореза никофлекса, рецидивов заболевания не отмечено.

Таким образом, наиболее выраженный клинический эффект наступает при применении иммуномодуляторов в сочетании с ионо-электрофорезом никофлекса. Препарат капсаицина, имитируя острый воспалительный процесс, вызывает перенос реакции раздражения в ЦНС в другую зону и смену заинтересованного полушария головного мозга. В результате патологическая система хронического воспалительного процесса разрушается и локальные проявления в области глаза ослабевают.

2.6. Динамика иммунологических показателей и прогнозирование течения ГКУ.

Наблюдалось снижение показателей первой линии противомикробной защиты — IgA, комплемента, лизоцима, NK-клеток, а также нарушение фагоцитарной функции нейтрофилов и незначительное повышение уровня всех видов ЦИК. Такое снижение защитного потенциала определяет целесообразность включения иммуномодуляторов в терапию.

Проводя сравнительную оценку показателей гуморального звена иммунитета у больных 1-й группы, мы выявили, что достоверных изменений не было. При сравнении показателей во 2-й группе больных было определено достоверное снижение уровня IgA, M классов, а также тенденция к снижению IgG ($p < 0,05$). Изучение гуморальных факторов в 3-й группе выявило результаты, аналогичные изменениям во 2-й группе ($p < 0,05$) (рис.3).

Рис. 3. Уровень иммуноглобулинемии на фоне лечения.

Среди клеточных факторов в 1-й группе отмечалось некоторое увеличение переваривающей способности нейтрофилов проходящей при участии опсопинов ($p > 0,05$). У пациентов 2-й группы следует отметить достоверное снижение крупных и средних ЦИК и значительное увеличение ИП и влияния опсопинов. В группе ЛЭАЦКТ изменения были аналогичны изменениям во 2-й группе. Вместе с тем следует отметить значительное улучшение фагоцитарной функции нейтрофилов, которая проявлялась в значительном повышении ИП и ИП с опсопинами ($p < 0,05$).

При поступлении 78 пациентам было также проведено микробиологическое исследование мазков. Был выявлен рост микрофлоры в 95% случаев со слизистой конъюнктивы пораженного и здорового глаза и в 86% случаев со слизистой полости носа. Во всех случаях с конъюнктивы высевалась условно-патогенная флора представленная *St. haemolyticus*. Со слизистой носа высевались бактерии, являющиеся нормальными обитателями данного биотопа: в 86% случаев — *St. haemolyticus* в концентрации 10² — 10⁵ КОЕ/тамп.

ВЫВОДЫ

1. Применение иммуномодулирующих препаратов актипола, полиоксидония, методики наружной ЛЭАЦКТ, а также ионо-электрофореза никофлекса в комплексной терапии 74 больных (76 глаз) с герпетическими кератоиридоциклитами позволило улучшить результаты лечения, сократить сроки пребывания в стационаре, увеличить период ремиссии, тем самым, повысить качество жизни пациентов.

2. Подтверждена эффективность применения актипола в комплексном лечении ГКУ. Количество пациентов с остротой зрения выше 0,3 увеличилось в 2,8 раза (соответственно 21% до лечения и 58% после лечения, $p < 0,05$). Роговичный и болевой синдромы были купированы вдвое быстрее, чем в контроле. Чувствительность роговицы в процессе лечения увеличилась в 2 раза, а средний срок полной эпителизации составил 18+1,3 дня.

3. Доказано, что сочетанное применение полиоксидония и актипола обеспечивает нормализацию иммунного статуса, стойкую ремиссию, более высокий функциональный исход, купирование болевого и роговичного синдромов в 2-2,5 раза быстрее, чем в контроле. Острота зрения увеличилась в среднем на 0,32+0,06 ($p < 0,05$). Высокая острота зрения (0,8 и более) была достигнута в 22,2% случаев, в контроле таких пациентов не было. Средний срок эпителизации роговицы составил 14,4+2,2 дня. Сроки лечения по сравнению с контролем в 1,5 раза меньше.

4. Выявлена высокая эффективность применения методики наружной локальной экспресс-аутоцитокотерапии при лечении тяжелых форм ГКУ (в т. ч. микст-инфекций с изъязвлением роговицы), обусловленная выраженным противовирусным, противовоспалительным, регенераторным, иммуномодулирующим действием. Болевой и роговичный синдромы были купированы в 3 раза быстрее, чем в группе контроля (9,0+1,3 дней и 11,7+1,2 дней соответственно) ($p < 0,05$). Высокая острота зрения (0,8 и более) получена в 28% случаев. Резорбция инфильтрации роговицы наблюдалась в 100% случаев и в среднем составила 14,9+1,1 дней (в контроле в 33,3% случаев, за 25,3+1,4 дня).

5. Доказано преимущество сочетанного применения актипола с

полиоксидонием и наружной локальной экспресс-аутоцитокинотерапии по клиническим показателям особенно при лечении наиболее тяжелых форм герпетических кератоувеитов, а также более выраженное противорецидивное действие этих методик. Стойкая ремиссия в течение 2 лет наблюдения отмечена у 92,6% пациентов 2-й группы и у 88% пациентов 3-й группы. В 1-й группе в течение полугода после лечения процесс рецидивировал в 21% случаев.

6. Разработана методика ионо-электрофореза никофлекса (патент РФ №2299750, от 8.12.2005г.). Ее применение в сочетании с современными иммуномодуляторами показано при длительных вялотекущих или часто рецидивирующих процессах с выраженными роговичным и болевым синдромами. Достигнуто уменьшение их выраженности на 2-3 сутки и сокращение сроков купирования воспалительного процесса на 1-5 дней. В сроки наблюдения до 2 лет рецидивов заболевания не отмечено.

7. В результате применения различных схем лечения рецидивирующих герпетических кератоиридоциклитов, выявлено, что наиболее выраженные изменения гуморального и клеточного звеньев иммунитета происходили в группах, где применялись комплекс актипол+полиоксидоний и ЛЭАЦКТ (снижение уровней всех Ig и ЦИК и увеличение ИП и ОИП). Доказана эффективность разработанной методики прогнозирования течения ГКУ на основании мониторинга состояния иммунитета в процессе лечения (патент РФ №2381507 от 3.12.2008г.). Ранним критерием оценки эффективности лечения и прогнозирования течения герпетических кератоувеитов является снижение уровня IgG на 25-35%, IgA и IgM на 50-55%, ЦИК на 25-35% при возрастании переваривающей способности нейтрофилов свыше 35% на 10-е сутки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Актипол рекомендуется применять в комплексном лечении больных герпетическими кератоиридоциклитами в остром периоде болезни, с количеством рецидивов не чаще 1 раза в 3-5 лет и незначительными нарушениями в иммунном статусе, у которых ранее применялись другие индукторы интерферона и интерфероны.

2. Комплексное применение полиоксидония и актипола показано при длительном, затяжном характере процесса, с частыми рецидивами (более 1 раза в год), с выраженными нарушениями иммунного гомеостаза, в случаях присоединения вторичной инфекции, при наличии признаков аллергизации и токсического воздействия различных препаратов у пациента.

3. Использование в комплексном лечении методики наружной ЛЭАЦКТ показано при частых рецидивах заболевания, безуспешном применении ранее актипола, полудана и других индукторов интерферона, при любой выраженности кератоувеитов герпетической и смешанной этиологии.

4. При длительных вялотекущих или часто рецидивирующих процессах с выраженными роговичным и болевым синдромами целесообразно подключать к лечению электрофорез никофлекса по ионному рефлексу. Препарат наносится на плечо больного, противоположное пораженному глазу, затем через смоченные водой прокладки, с помощью электродов осуществляется воздействие постоянным током (от 1мА до 5мА) в течение 20 минут. Курс лечения, составляет 5-10 процедур.

5. Прогнозировать течение герпетических кератоиридоциклитов и, соответственно, дать раннюю оценку адекватности лечения можно, проведя иммунологический мониторинг. Для этого необходимо определить изменения титров IgG, IgA, IgM, среднемoleкулярных ЦИК и индекса переваривания нейтрофилов на 1-е и 10е сутки после начала лечения.

При снижении уровня IgG на 25-35%, IgA и IgM на 50-55%, ЦИК на 25-35%, и при возрастании переваривающей способности нейтрофилов свыше 35% наиболее вероятно благоприятное течение заболевания. Полученные данные представлены в табл. №2.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. А.А.Булатова, А.А.Рябцева, Е.В.Русанова. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения тяжелых форм офтальмогерпеса. //Альманах клинической медицины. — 2012.- №26.- с.53-57.

2. А.А.Рябцева, М.Ю.Герасименко, Е.В.Филатова, А.А.Булатова. Способ лечения аутоиммунных заболеваний глаз // Бюллетень «Изобретения. Полезные модели» — 2007- №15.- с. 460.

3. А.А.Рябцева, Е.В.Русанова, А.А.Булатова. Способ прогнозирования течения герпетического кератоувеита. // Бюллетень «Изобретения. Полезные модели» — 2010- №4.- с.50.

4. А.А.Рябцева, А.А. Булатова. Опыт применения наружной ЛЭАЦКТ при лечении герпетических кератоувеитов. // Сборник научных работ 8-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии» ФГУ Биомедэкстрем. — М., 2005.- с.64-66.

5. А.А. Рябцева, О.Б.Ченцова, А.А. Булатова. Рецидивирующие увеиты, ассоциированные с пиелонефритом. // Сборник научных трудов конференции « IV Всероссийская школа офтальмологов». — М., 2005. — с.262-266.

6. А.А.Рябцева, И.Г. Сунцова, А.А. Булатова. Исследование гуморальных факторов иммунитета у больных герпетическим кератоувеитом, осложненным вторичной инфекцией. // Сборник научных трудов X-го Всероссийского форума с международным участием «Дни иммунологи в Санкт-Петербурге» им. акад. В.И.Иоффе. — С.-Пб, 2006.- с.92-94.

7. А.А.Рябцева, И.Г. Сунцова, А.А. Булатова. Исследование гуморальных факторов иммунитета у больных герпетическим кератоувеитом, осложненным вторичной инфекцией. // Сборник научных трудов IV Международной конференции офтальмологов Причерноморья. — Краснодар, 2006. — с. 75-77 (русс. яз.), с.411-412 (англ.яз.).

8. А.А.Рябцева, Е.В.Русанова, А.А.Булатова. Иммуно-микробиологические особенности рецидивирующей формы герпетического кератоувеита. // Материалы научно-практической конференции «Офтальмо-иммунология: итоги и перспективы», ФГУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца. — М., 2007. — с.249-251.

9. А.А.Рябцева, М.Ю.Герасименко, Е.В.Филатова, А.А.Булатова. Результаты применения электрофореза никофлекса в лечении герпетических кератоувеитов. // Материалы научно-практической конференции «Офтальмо-иммунология: итоги и перспективы», ФГУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца. — М., 2007.- с.252-254.

10. А.А.Рябцева, А.А. Булатова. Результаты применения электрофореза никофлекса в лечении герпетических кератоувеитов. // Материалы симпозиума «Актуальные проблемы фармакотерапии воспалительных и инфекционных заболеваний глаз» медико-фармацевтического конгресса и 14-й Международной фармацевтической выставки «Аптека-2007». — М., 2007.- с.158-160.

11. А.А.Рябцева, Е.В.Русанова, А.А.Булатова. Прогнозирование течения герпетических кератоувеитов. // Сборник научных трудов VIII Всероссийской школы офтальмологов. — М., 2009. — с.287-289.

12. А.А.Рябцева, А.А.Булатова, Е.В.Филатова. Иммуномодулирующая терапия в сочетании с ионо-электрофорезом никофлекса герпетических рецидивирующих кератоувеитов. Преимущества и перспективы применения. // Сборник материалов 3-го образовательного курса международной школы герпеса. — М., 2011.- с.18-21.

13. А.А. Булатова, А.А.Рябцева, Е.В. Русанова. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения различных иммуномодуляторов при лечении тяжелых форм офтальмогерпеса. // Сборник трудов научно-практической конференции с международным участием «IV общенациональный офтальмологический форум». — М., 2011. — с.170-172.