© Сакович В.Н.
УДК: 617.711-002-08: 615.331:615.336
Сакович В.Н.
ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины" (ул. Дзержинского 9, г. Днепропетровск, Украина)

К ВОПРОСУ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО КЕРАТОКОНЬЮКТИВИТА

Резюме. *Обследование и лечение проведено у 65 больных (130 глаз) с эпидемическими кератоконъюнктивитами. Контрольная группа получала традиционное лечение, основная группа получала пробиотик субалин в дополнение к традиционному лечению. Курс лечения субалином позитивно влиял на показатели остроты зрения, исчезновения конъюнктивальних фолликулов.*
Ключевые слова: *эпидемический кератоконъюнктивит, пробиотик субалин, лечение.*

Введение

Воспалительные заболевания конъюнктивы занимают одно из первых мест среди патологии органа зрения [Майчук, 1982; Каспаров, Холодова, 1991]. Аденовирусная инфекция вносит значительный вклад в развитие воспалительного процесса в конъюнктивальной полости и роговицы [Дрейзин, 1982; Kaufman, 2000]. Среди больных, обратившихся за помощью в лечебные учреждения с поражениями конъюнктивы до 40 % составляют люди с аденовирусными конъюнктивитами и кератоконъюнктивитами [Манойлова и др., 1989; Wadell, 1999]. Наиболее распространены острые конъюнктивиты аденовирусной этиологии и их число растет с каждым годом [Петруня, Валид За'ал Та'амрах, 2002].

Недостаточно активное и эффективное лечение острых вирусных, в том числе и аденовирусных поражений слизистой оболочки глаз, приводит к переходу процесса в хроническую форму, характеризующуюся вялым длительным течением, короткими периодами ремиссии и частыми рецидивами, доставляя пациенту длительные неудобства [Манойлова и др., 1989]. Следует указать, что лечение таких конъюнктивитов всегда сложно и малоэффективно, поскольку первичный инфекционный вирусный агент уже не является причиной хронического конъюнктивита у пациента, а заболевание становится резистентным к проводимому ранее этиотропному лечению. Поэтому разработка современных и эффективных методов лечения аденовирусного поражения слизистой оболочки имеет важное медико- социальное значение [Butt, Chodosh, 2006].

Методология терапии эпидемических кератоконъюнктивитов основывается на сочетании этиотропного противовирусного лечения, как базисного компонента, дополненного назначением симптоматических препаратов противоспалительного и регенеративного направления [Robert et al., 2007].

Таким образом, для эффективного лечения заболеваний глаз вирусной этиологии необходим комплексный подход, включающий общее и местное применение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, патогенетических и симптоматических средств [Смирнов и др., 1992].

Биопрепараты на основе живых микробных культур применяются в медицине и ветеринарии для коррекции микрофлоры желудочно-кишечного тракта, для борьбы с вирусными и бактериальными инфекциями [Сорокулова, 1997; Смирнов и др., 2001].

Важной ролью пробиотиков является их способность повышать специфическую и неспецифическую иммунную реактивность организма хозяина, усиливать клеточный и гуморальный ответ. При введении пробиотиков активизируется продукция цитокинов, особенно интерферона [Величко, 1997; Белявская и др., 2003].

Рекомбинантный пробиотик субалин сконструирован силами ученых Киевского НИИ микробиологии и вирусологии НАН Украины и российского научно-исследовательского конструкторско-технологического института биологически активных веществ ГНЦВБ "Вектор". Субалин представляет собой микробную массу живых аэробных спорообразующих антагонистически активных бактерий Bacillus subtilis 2335(105), лиофилизированных с добавлением сахарозо-желатиновой среды. Имеет вид кристаллической массы, цвет которой может варьировать от светло-серого до бежевого. В штамм Bacillus subtilis 2335(105) методами генной инженерии имплантирована плазмоидная ДНК с геном лейкоцитов человека, ответственным за синтез альфа-2-интерферона [Смирнов и др., 1992].

Фармстатья на изготовление и применение субалина в медицине утверждена в мае 2000 года Фармакопейным комитетом Министерства здравоохранения Украины. ГП "Центр иммунобиологических препаратов" при МЗ Украины разрешены клинические испытания субалина при герпетических кератитах в виде инстилляций в конъюнктивальную полость (протокол №15 от 17.12.2002 г.). Технология промышленного изготовления пробиотика субалина освоена на Киевском ОАО "Биофарма". Имеется разрешение на применение в офтальмологии № 533/10 - 300200000.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения эпидемических кератоконъюнктивитов с включением в комплексную терапию индуктора эндогенного интерферона субалина.

Материалы и методы

В исследование включено 65 больных (130 глаз) с эпидемическим кератоконьюктивитом в возрасте от 17 до 75 лет, средний возраст (M±m) - 37,3 ± 1,2 лет. Все больные с эпидемическими кератоконъюнктивитами были подразделены на 2 клинические группы: основная - (34 больных, 68 глаз); контрольная - (31 больных, 62 глаз); Группы были сопоставимы и рандомизированы по полу, возрасту, клиническим проявлениям заболевания.

Пациенты основной группы получали базисное лечение и дополнительно пробиотик субалин по 2 капли каждые 2 часа до полного выздоровления. Больные контрольной группы получали только базисное лечение. Базисная терапия больных с эпидемическим кератоконъюнктивитом вне зависимости от группы, в которую они входили, включала применение противовирусных, антисептических, противовоспалительных, десенсибилизирующих лекарственных средств, стимуляторов регенерации роговицы.

В работе использовались следующие общепринятые в офтальмологической практике клинические методы исследования больных: 1. Определение остроты зрения без коррекции и с коррекцией с помощью набора оптических стекол. 2. Исследование конъюнктивы век и глазного яблока, склеры, роговицы, передней камеры, радужки и зрачка с использованием метода бокового освещения. 3. Исследование прозрачных сред глаза в проходящем свете. 4. Офтальмоскопия (прямая и обратная). 5. Световая биомикроскопия с помощью щелевой лампы ЩЛ-2Б. 6. Флюоресцеиновая проба для уточнения результатов эпителизации роговицы.

Наблюдение за воспалительной реакцией, сопровождающей аденовирусную инфекцию, проводилось по объективным признакам: отек кожи век и конъюнктивы, гиперемия слизистой оболочки, выраженность субконъюнктивальных кровоизлияний, наличие фолликулеза конъюнктивы. Дополнительно учитывали степень распространенности инфильтративных поражений роговицы. Для комплексной оценки воспалительной реакции, помимо сроков регресса, признаки оценивались в баллах по разработанной нами условной шкале.

I. Отек кожи век: 0 - отсутствует, 1 - незначительный, 2 - умеренный отек век и конъюнктивы с захватом маргинального края, 3 - выраженный отек век с хемозом конъюнктивы.

II. Степень выраженности инъекции слизистой оболочки век: 0 - бледно-розовая, соответствующая физиологической норме, 1 - незначительная, сосуды хорошо видны, 2 - умеренно-выраженное покраснение, сосуды трудно различимы, 3 - резко выраженная диффузная краснота.

III. Кровоизлияния конъюнктивы: 0 - конъюнктива свободна от крови на всем протяжении, 1 - единичные, 2 - множественные точечные или петехиальные, 3 - сливные субконъюнктивальные кровоизлияния.

IV. Фолликулярная реакция: 0 - отсутствует, 1 - умеренная, 2 - выраженная.

V. Инфильтрация роговицы: 0- роговица интактна, 1 - единичные субэпителиальные инфильтраты, 2 - множественные субэпителиальные инфильтраты.

В зависимости от типа и закона распределения полученных данных применялись соответствующие методы статистического анализа [Лопач и др., 2000]. Обработка проводилась с использованием пакета программ статистического анализа Statistica v6.1 (Statsoft Inc., США) (лицензионный номер AJAR909E415822FA).

Результаты. Обсуждение

Анализ результатов лечения 65 больных (130 глаз) с эпидемическим кератоконъюнктивитом показал существенную динамику ($p < 0,05$) основных клинический проявлений заболевания в обеих группах.

Единичные и множественные кровоизлияния под конъюнктиву после лечения наблюдались практически с одинаковой частотой в группах исследования (11,7 %

Таблица 1. Динамика интенсивности клинических проявлений эпидемического кератоконъюнктивита в баллах до и после лечения различными способами, M±m (Me).

Клинический признак	Основная группа (n = 34)		Контрольная группа (n = 31)		Между группами (p)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Отек кожи век и конъюнктивы	2,74±0,10 (3)	0,12±0,06 (0)*	2,65±0,11 (3)	0,45±0,15 (0)*	>0,50	<0,05
Гиперемия слизистой оболочки	2,50±0,14 (3)	0,21±0,08 (0)*	2,74±0,08 (3)	0,58±0,17 (0)*	>0,10	<0,05
Кровоизлияния под конъюнктиву	1,26±0,18 (1)	0,15±0,07 (0)*	1,16±0,20 (1)	0,26±0,11 (0)*	>0,70	>0,30
Фолликулез конъюнктивы	1,12±0,12 (1)	0,15±0,07 (0)*	1,23±0,13 (1)	0,39±0,13 (0)*	>0,50	<0,10
Роговичные инфильтраты	1,74±0,14 (2)	0,21±0,08 (0)*	1,68±0,13 (2)	0,48±0,15 (0)*	>0,70	<0,10

Примечание: * - p < 0,001 по отношению к показателю до лечения в группе по критериям Стьюдента и Вилкоксона; p - значимость значимость различий показателей между группами по критериям Стьюдента и Манна-Уитни.

и 16,1 % случаев; p > 0,60). Фолликулярная реакция и инфильтрация роговицы были выражены сильнее в контрольной группе - 0,39 ± 0,13 и 0,48 ± 0,15 баллов против 0,15 ± 0,07 и 0,21 ± 0,08 баллов в основной группе (p < 0,10 между группами).

В результате проведенных клинических исследований установлено, что в основной группе больных с эпидемическими кератоконьюнктивитами субалин хорошо переносился, не вызывал раздражения слизистой оболочки, не наблюдалось побочных эффектов (табл. 1).

Использование пробиотика субалина дополнительно к традиционной терапии в основной группе больных способствовало положительной динамике со стороны органа зрения. Выздоровление в этой группе наступало через 18,21 ± 1,49 дней, а в группе сопоставления-через 24,63 ± 1,48 дней (p < 0,01), т.е. на 6,42 дня раньше (табл. 2). Исчезновение основных клинических признаков аденовирусного кератоконъюнктивита в основной группе больных происходило в среднем на 3 - 7 дней раньше, чем в контрольной группе (табл. 2).

Отек век и слизистой, а также гиперемия конъюнктивы исчезали в основной группе через 12,36 ± 1,41 и 15,36 ± 1,43 дней, в контрольной - через 15,48 ± 0,42 и 22,31 ± 1,19 дней, соответственно, т.е. раньше на 3,12 дня (p < 0,05) и 6,95 дней (p < 0,01). При включении субалина в комплексную терапию рассасывание конъюнктивальных кровоизлияний и фолликулов происходило в среднем на 5,75 и 5,22 дня раньше, чем без него (p < 0,01), а рассасывание роговичной инфильтрации - на 5,21 дня раньше (p < 0,05).

Таблица 2. Результаты лечения больных эпидемическими кератоконъюнктивитами с применением разных схем лечения в днях (M ± m).

Исчезновение клинических признаков	Основная группа (n = 34)	Контрольная группа (n = 31)	Между группами (p)
Отек век и конъюнктивы	12,36±1,41	15,48±0,42	< 0,05
Конъюнктивальные кровоизлияния	11,64±1,34	17,39±1,32	< 0,01
Фолликулярная реакция	12,76±1,39	17,98±1,02	< 0,01
Гиперемия конъюнктивы	15,36±1,43	22,31±1,19	< 0,01
Роговичные инфильтраты	14,72±2,07	19,96±1,01	< 0,05
Выздоровление больных	18,21±1,49	24,63±1,48	< 0,01

Примечание: p - значимость различий показателей между группами по критерию Стьюдента.

В процессе лечения у всех больных основной и контрольной групп постепенно повышалась коррегированная острота зрения, которая восстанавливалась более 0,7. В основной группе, больных в 36,4% случаев, а в контрольной - в 28,1% случаев.

Таким образом, применение пробиотика субалина в комплексном лечении больных с эпидемическим кератоконъюнктивитом, а также при их осложнениях бактериальной инфекцией, благодаря его противовирусному и антибактериальному эффекту, способствовало существенному улучшению клинических показателей, достижению более высоких функциональных результатов по остроте зрения после проведенного лечения, а также сокращению затраченных на лечение дней. В процессе лечения во всех клинических группах больных применение пробиотика не вызывало токсических и аллергических реакций, выраженных осложнений.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Применение пробиотика субалина дополнительно к традиционной терапии в основной группе больных эпидемическим кератоконьюктивитом способствовало положительной динамике со стороны органа зрения. Так, исчезновение отека век и конъюнктивы в основной группе больных наступало на 3,12 дней раньше по сравнению с контрольной группой (p < 0,05). В основной группе больных выздоровление происходило быстрее на 6,42 дня (p <0,01).

2. В процессе лечения у всех больных последовательно повышалась корригированная острота зрения. Применение пробиотика во всех клинических группах способствовало более высокой остроте зрения: у больных основной группы после проведенного лечения, острота зрения более 0,7 наблюдалась в 36,0 % случаев, а в контрольной - в 28,1% случаев.

3. Во всех случаях применение пробиотика субалина не вызывало токсических и аллергических реакций и нами рекомендуется для применения в лечении аденовирусной патологии глаза.

Перспективными являются дальнейшие исследование эффективности комбинированного применения лекарственного препарата субалина и имуномодулирующих препаратов для разработки рациональных подходов в комкомплексной профилактике и терапии инфекционных кератоконъюнктивитов.

Список литературы

Биологические эффекты интерферона, продуцируемого рекомбинантными бактериями препарата-пробиотика Субалин / В.А. Белявская, Н.В. Чердынцева, В.М. Бондаренко, Н.В. Литвяков // Микробиол. журн. - 2003. - № 6. - С. 102-109.

Величко Л.Н. Иммунобиологические эффекты интерферона / Л.Н. Величко // Офтальмол. журн. - 1997. - № 6. - С. 449-452.

Дрейзин Р. С. Семейство Adenoviridae / Р.С. Дрейзин // Общая и частная вирусология / Под ред. В. М. Жданова, С. Я. Гайдамович. - М. Медицина, 1982. - С. 413 - 462.

Каспаров А.А. Лечение аденовирусного кератоконъюнктивита / А.А. Каспаров, М.И. Холодова // Офтальмол. журн. - 1991. - № 4. - С. 20-23.

Лопач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лопач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич - К.: МОРИОН, 2000. - 320 с.

Майчук Ю.Ф. Вирусные заболевания глаз / Ю.Ф. Майчук. - М. : Медицина, 1982. - 272 с.

Манойлова И.К. Особенности течения аденовирусного кератоконъюнктивита / И.К. Манойлова, А.И. Золаторева, Е.Б. Конева // Вестн. офтальмологии. - 1989. - № 1. - С. 56 - 58.

Петруня А.М. Оценка эффективности амизона в комплексной терапии больных аденовирусным кератоконъюнктивитом / А.М. Петруня, Валид За'ал Та'амрах // Офтальмол. журн. - 2002 - № 4. - С. 20-23.

Смирнов В.В. Бактерии рода Bacillus - перспективный источник биологически активных веществ / В.В. Смирнов, И.Б. Сорокулова, И.В. Пинчук // Микробиол. журн. - 2001. - № 1. - С. 72-79.

Смирнов В.В. Дискуссионные вопросы создания и применения бактериальных препаратов для коррекции микрофлоры теплокровных / В.В. Смирнов, С.Р. Резник, И.Б. Сорокулова // Микробиол. журн. - 1992. - Т.54, № 6. - С. 82-94.

Сорокулова И.Б. Сравнительное изучение биологических свойств биоспорина и других коммерческих препаратов на основе бацилл / И.Б. Сорокулова // Микробиол. журн. - 1997. - Т. 59, № 6. - С. 43-49.

Ciprandi G. Effects of an adjunctive treatment with Bacillus subtilis for food allergy / G. Ciprandi // Chemioterapia. - 1986. - № 5. - P. 408-410.

Butt A.L. Adenoviral keratoconjunctivits in teriary care eye clinic / A.L. Butt // J. Chodosh // Cornea. - 2006. - Vol.25, № 2. - P. 199-202.

Kaufman H.E. Treatment of viral diseases of conea and external eye // Prog. Retin. Eye Res. - 2000. - Vol.19(1). - P. 69-85.

Robert P. The prevalence of adenoviral conjunctivitis at the Wills Eye Hospital Emergency Room / P. Robert, M.D. Sambursky, Nikole Fram // Optometry. - 2007. - Vol. 78, № 5. - P. 236-239.

Wadell G. Molecular epidemiology of human adenoviruses / G. Wadell // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 1999. - Vol. 110. - P. 191-220.

Сакович В.М.

ДО ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ ЕПІДЕМІЧНОГО КЕРАТОКОН'ЮНКТИВІТУ

Резюме. *Обстеження та лікування проведено у 65 хворих (130 очей) с епідемічними кератокон'юнктивітами. Контрольна група отримувала традиційне лікування, основна група отримувала пробіотик субалін в доповнення до традиційного лікування. Курс лікування субаліном позитивно вплинув на показники гостроти зору, зникнення кон'юнктивальних фолікулів.*

Ключові слова: *епідемічний кератокон'юнктивіт, субалін, лікування.*

Sakovych V. N.

ABOUT TREATMENT OF EPIDEMIC KERATO-CONJUNCTIVITIS

Summary. *Examination and treatment was carried out in 65 patients (130 eyes) with epidemic kerato-conjunctivitis. The control group received conventional treatment, the main group received probiotic subalin in addition to conventional treatment. Subalin treatment had positive affect on visual acuity, corneal infiltrates resorption, the disappearance of conjunctival follicles.*

Key words: *epidemic kerato-conjunctivitis, probiotic subalin, treatment.*

Стаття надійшла до редакції 27.03.2015 р.

Сакович В.Н. - ГУ Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины"; +38 0562 31-22-57; s.v.n.doctor@gmail.com