

УДК 617.711-002-08: 615.331:615.336

Наш опыт лечения аденовирусных конъюнктивитов

Сакович В.Н.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск, Украина

Ключевые слова: аденовирусные конъюнктивиты, пробиотик субалин, лечение.

Актуальность. Воспалительные заболевания конъюнктивы занимают одно из первых мест среди патологии органа зрения [1,5,7,12,13,14]. Аденовирусная инфекция вносит значительный вклад в развитие воспалительного процесса в конъюнктивальной полости [4,5,7,12]. Среди больных, обратившихся за помощью в лечебные учреждения с поражениями конъюнктивы до 40 % составляют люди с аденовирусными конъюнктивитами [1,5,7,9,14,15]. Наиболее распространены острые конъюнктивиты аденовирусной этиологии и их число растет с каждым годом [1,7,8,13,14].

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 [1,5,15]. 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 [1,7,8,15].

Методология терапии аденовирусных конъюнктивитов основывается на сочетании этиотропного противовирусного лечения, как базисного компонента, дополненного назначением симптоматических препаратов противовоспалительного и регенеративного направления [1,5,8,12,13,14].

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 [5,9,12].

Биопрепараты на основе живых микробных культур применяются в медицине и ветеринарии для коррекции микрофлоры желудочно-кишечного тракта, для борьбы с вирусными и бактериальными инфекциями [2,9,10,11].

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 [2,3,10].

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 плазмидная ДНК с геном лейкоцитов человека, ответственным за синтез альфа-2-интерферона [3,9,10,11].

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 аденовирусных конъюнктивитов с включением в комплексную терапию индуктора эндогенного интерферона субалина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование включено 73 больных (146 глаз) с аденовирусными конъюнктивитами в возрасте от 19 до 72 лет, средний возраст ($M \pm m$) – $38,2 \pm 1,1$ лет.

Все больные с аденовирусными конъюнктивитами были подразделены на 2 клинические группы: основная – (43 больных, 86 глаз), контрольная – (40 больных, 80 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 (1 ампулу препарата разводили в 5 мл. физ. раствора). Больные контрольной группы получали только базисное лечение. Базисная терапия больных с аденовирусными конъюнктивитами вне зависимости от группы,

в которую они входили, включала применение противовирусных, антисептических, противовоспалительных, десенсибилизирующих лекарственных средств.

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 ШЦЛ-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 – конъюнктивна 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.

В зависимости от типа и закона распределения полученных данных применялись соответствующие методы статистического анализа [6]. Обработка проводилась с использованием пакета программ статистического анализа Statistica v6.1 (Statsoft Inc., США) (лицензионный номер AJAR909E415822FA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В динамике лечения 73 больных (146 глаз) с аденовирусными конъюнктивитами отмечался достоверный ($p < 0,001$) регресс основных клинических проявлений заболевания, независимо от схемы лечения.

Следует отметить, что несмотря на сохранность у отдельных пациентов основной группы таких клинических проявлений аденовирусного конъюнктивита как отек кожи, гиперемия слизистой оболочки и кровоизлияния под конъюнктиву, их интенсивность после проведенного лечения была достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами контрольной группы, получавших только традиционное лечение (табл. 1).

В результате проведенных клинических исследований установлено, что в основной группе больных с аденовирусными конъюнктивитами субалин хорошо переносился, не вызывал раздражения слизистой оболочки, не наблюдалось побочных эффектов.

Таблица 1

Динамика интенсивности клинических проявлений аденовирусного конъюнктивита в баллах до и после лечения различными способами,

$M \pm m$ (Me)

Клинический признак	Основная группа (n = 43)		Контрольная группа (n = 30)		Между группами (p)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Отек кожи век и конъюнктивы	2,42±0,12 (3)	0,07±0,04 (0)*	2,50±0,13 (3)	0,33±0,13 (0)*	>0,60	<0,05
Гиперемия слизистой оболочки	2,79±0,08 (3)	0,12±0,06 (0)*	2,80±0,09 (3)	0,47±0,16 (0)*	>0,90	<0,05
Кровоизлияния под конъюнктиву	1,56±0,13 (2)	0,07±0,04 (0)*	1,33±0,17 (1)	0,23±0,08 (0)*	>0,20	<0,05
Фолликулез конъюнктивы	1,21±0,10 (1)	0,07±0,04 (0)*	1,07±0,13 (1)	0,17±0,07 (0)*	>0,30	>0,10

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

Использование пробиотика субалина дополнительно к традиционной терапии в основной группе больных способствовало положительной динамике со стороны органа зрения. Выздоровление в этой группе наступало через $15,31 \pm 1,41$ дней, а в группе сопоставления через $21,32 \pm 1,39$ дней ($p < 0,01$) (табл. 2).

Таблица 2

Результаты лечения больных с аденовирусными конъюнктивитами
с применением разных схем лечения в днях ($M \pm m$)

Исчезновение клинических признаков	Основная группа (n = 43)	Контрольная группа (n = 30)	Между группами (p)
Отек век и конъюнктивы	$7,32 \pm 0,44$	$9,71 \pm 0,77$	$< 0,01$
Конъюнктивальные кровоизлияния	$8,21 \pm 0,38$	$11,32 \pm 0,42$	$< 0,001$
Фолликулярная реакция	$9,23 \pm 0,29$	$14,52 \pm 0,36$	$< 0,001$
Гиперемия конъюнктивы	$13,56 \pm 0,36$	$19,72 \pm 0,39$	$< 0,001$
Выздоровление больных	$15,31 \pm 1,41$	$21,32 \pm 1,39$	$< 0,01$

Примечание. p – значимость различий показателей между группами по критерию Стьюдента.

Отек век и слизистой в основной группе исчезал на 2,39 дня ($p < 0,01$), рассасывание конъюнктивальных кровоизлияний – на 3,11 дня ($p < 0,001$), исчезновение конъюнктивальных фолликулов и гиперемии конъюнктивы – на 5,29 дня и 6,16 дня, соответственно ($p < 0,001$) раньше по сравнению с контрольной группой.

В процессе лечения у всех больных основной и контрольной групп постепенно повышалась острота зрения. Корректирующая острота зрения восстанавливалась до 0,7-1,0 у всех больных: в основной группе, где до лечения она составляла $0,78 \pm 0,03$, после лечения – $0,96 \pm 0,05$ (прирост показателя $0,18 \pm 0,02$, что составляет 23 % ($p < 0,01$)), в то время как в контрольной острота зрения до лечения была $0,76 \pm 0,05$, после лечения составила $0,83 \pm 0,03$ (прирост показателя $0,07 \pm 0,03$, что составляет 9,2 % ($p < 0,05$)).

Таким образом, применение пробиотика субалина в комплексном лечении больных с аденовирусным конъюнктивитом, 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

1. Применение пробиотика субалина дополнительно к традиционной терапии в основной группе больных, способствовало положительной динамике со стороны органа зрения. Так, исчезновение отека век и конъюнктивы в основных группах больных с аденовирусным конъюнктивитом происходило на 2,39 дня раньше по сравнению с контрольной группой больных с этой патологией ($p < 0,05$). В основной группе больных выздоровление происходило быстрее на 6,01 дня ($p < 0,01$).
2. В процессе лечения у всех больных последовательно повышалась корригированная острота зрения. Применение пробиотика во всех клинических подгруппах способствовало более высокой остроте зрения у больных в основных группах после проведенного лечения: прирост остроты зрения более 0,7 в основной группе больных с аденовирусным конъюнктивитом составил 23%, в контрольной – 9,2%.
3. Во всех случаях применение пробиотика субалина не вызывало токсических и аллергических реакций, и нами рекомендуется для применения в лечении аденовирусных конъюнктивитов и кератоконъюнктивитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Манойлова И.К., Золаторева А.И., Конева Е.Б. Особенности течения аденовирусного кератоконъюнктивита // Вестн. офтальмологии.- 1989.- №1.- С.56-58.
2. 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.
3. Величко Л.Н. Иммунобиологические эффекты интерферона // Офтальмол. журн.- 1997.- №6.- С.449-452.
4. Дрейзин Р. С. Семейство Adenoviridae // Общая и частная вирусология / Под ред. В. М. Жданова, С. Я. Гайдамович. – М. Медицина, 1982. – С. 413 – 462.
5. Каспаров А.А., Холодова М.И. Лечение аденовирусного кератоконъюнктивита // Офтальмол. журн.- 1991.- №4.- С.20-23.
6. Лопач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.- К.: МОРИОН, 2000.- 320 с.
7. Майчук Ю.Ф. Вирусные заболевания глаз. М.: Медицина, 1982.-272с.

8. Петруня А.М., Валид За'ал Та'амрах. Оценка эффективности анизона в комплексной терапии больных аденовирусным кератоконъюнктивитом // Офтальмол. журн.- 2002.- №4.- С.20-23.
9. Смирнов В.В., Резник С.Р., Сорокулова И.Б. Дискуссионные вопросы создания и применения бактериальных препаратов для коррекции микрофлоры теплокровных // Микробиол. журн.-1992.- Т.54., №6.- С.82-94.
10. Смирнов В.В., Сорокулова И.Б., Пинчук И.В. Бактерии рода *Bacillus* — перспективный источник биологически активных веществ // Микробиол. журн. 2001.- №1.- С.72-79.
11. Сорокулова И.Б. Сравнительное изучение биологических свойств биоспорина и других коммерческих препаратов на основе бацилл//Микробиол. журн.-1997.- Т.59.,№6.-С.43-49.
12. Kaufman H.E. Treatment of viral diseases of cornea and external eye // Prog. Retin. Eye Res.- 2000.-Vol.19, №1.- P.69-85.
13. Robert P., Sambursky M.D., Nikole Fram. The prevalence of adenoviral conjunctivitis at the Wills Eye Hospital Emergency Room // Optometry. - 2007. 1. - Vol. 78. - №5. - P. 236-239.
14. Wadell, G. Molecular epidemiology of human adenoviruses // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 1999. - Vol. 110. - p. 191-220. Ciprandi G. Effects of an adjunctive treatment with *Bacillus subtilis* for food allergy. Chemioterapia.- 1986.- №5.- P.408-410.
15. Butt A.L., Chodosh J. Adenoviral keratoconjunctivitis in tertiary care eye clinic // Cornea. - 2006. - Vol.25, - №2. - P. 199-202.

Наш опыт лечения аденовирусных конъюнктивитов

Сакович В.Н.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г.

Днепропетровск, Украина

Резюме. Обследование и лечение проведено у 73 больных (146 глаз) с аденовирусными конъюнктивитами. 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 конъюнктивальных фолликулов.

Ключевые слова: аденовирусные конъюнктивиты, пробиотик субалин, лечение.

Наш досвід лікування аденовірусних кон'юнктивітів

Сакович В.М.

ГУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

м.Дніпропетровськ, Україна

Резюме. Обстеження та лікування проведено у 73 хворих (146 очей) с аденовірусними кон'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: аденовірусні кон'юнктивіти, субалін, лікування.

Our experience in the treatment of adenoviral conjunctivitis

Sakovych V. N.

Dnepropetrovsk medical academy, Dnepropetrovsk, Ukraine

Summary. Inflammatory diseases of the conjunctiva occupy one of the first places among the pathologies of the visual organ. Adenovirus infection makes significant contribution to the development of inflammation in the conjunctival cavity.

Insufficiently active and effective treatment of acute virus, including the adenovirus lesions of the eye, results in a transition into chronic form. This form is characterized by slow and sluggish duration, short periods of remission and frequent relapses, and brings discomfort to the patient for a long time.

Nowadays, there is an ongoing search for new drugs in ophthalmic practice that do not focus on chemotherapy and have antiviral, antibacterial effects and possess factor of specific immune resistance of the human body.

Bio-drugs, based on alive microbial cultures are usually used in human and veterinary medicine to correct microflora of the gastrointestinal tract, to fight viral and bacterial infections.

An important role of probiotics is their ability to increase the specific and non-specific immune reactivity of the host organism, and enhance its cellular and humoral response. When administered, probiotics activate production of cytokines, particularly interferon.

Purpose of the research. Improvement of the treatment efficiency of adenoviral conjunctivitis with inclusion of endogenous interferon subalin inducer in complex therapy.

Materials and methods. Examination and treatment was performed in 73 patients (146 eyes) with adenoviral conjunctivitis. They were divided into 2 clinical groups: main group of 43 patients (86 eyes) and control group of 40 patients (80 eyes) group. Patients of both groups received traditional therapy which includes antiviral, antiseptic and anti-inflammatory drugs. Patients of main group were additionally prescribed with probiotic subalin: 2 drops every 2 hours.

Results and their analysis. The use of subalin probiotic in addition to conventional therapy in the main group of patients helped by the positive dynamics of the visual organ. Thereby, the disappearance of the eyelids and conjunctiva edema, in patients with adenoviral conjunctivitis happened 2.39 days earlier compared to the control group of patients with the same disease ($p < 0.05$). The main group of patients recovery was faster by 6.01 days ($p < 0.01$).

During treatment corrected visual acuity consistently increased in all patients. The use of probiotics in all clinical subgroups of patients led to higher visual acuity in the main group of patients after performed treatment: increase in visual acuity more than 0.7 in the main group of patients with adenoviral conjunctivitis was 23% , and in the control group - 9.2%.

Conclusion. Usage of subalin in the main group in the complex therapy, undoubtedly contributed to faster resorption of conjunctival hemorrhage, disappearance of follicles and conjunctival hyperemia. The treatment duration is shorter if to compare with treatment duration of control group.