МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМИЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л. ШУПИКА

Гуесмі Шираз

УДК 617.713-002-008.87-08

ОптимІзация методІв лікування хворих

на бактерІальні кератити

14.01.18 – Очні хвороби

**автореферат**

Дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ-2012

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі неврології та офтальмології Державного

закладу «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України».

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, доцент, **Сакович**

 **Василь Микитович** професор кафедри

 неврології та офтальмології Державного

 закладу«Дніпропетровська медична

 академія» МОЗ України».

**Офіційні опоненти**: доктор медичних наук, професор, член-

 кореспондент НАМН України **Жабоєдов**

 **Геннадій Дмитрович** завідувач кафедри

 офтальмології (Національний медичний

 університет ім. О.О. Богомольця МОЗ

 України).

 доктор медичних наук., професор **Сухіна**

 **Людмила Олексіївна**, завідувач кафедри

 очних хвороб ФІПО (Донецький національний

 медичний університет ім. М. Горького МОЗ

 України).

Захист відбудеться « » \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2012 р. о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 26.613.05 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України за адресою: 03680, Україна, м Київ, просп. Комарова, 3, Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», кафедра офтальмології НМАПО імені П.Л. Шупика.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (04122, Україна, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий « »\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2012 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

к.мед.н.,доцент Н.С. Лаврик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Бактеріальний кератит (БК) посідає друге місце серед запальних захворювань рогівки. Дане захворювання є важкою патологією, яка призводить до значного зниження гостроти зору, сліпоти, в 8-9% випадків – до анатомічної загибелі ока, закінчуючись в 23,7% енуклеацією, і залишається причиною інвалідизації в 25% випадків серед усієї інвалідності по зору [Бржеський В.В., 2006, Вохмяков A.B., 2007, та ін]. В останнє десятиліття спостерігається тривожна тенденція до збільшення частоти гнійних захворювань рогівки в 3-3,5 рази. Це обумовлено несприятливою екологічною ситуацією, яка знижує ефективність механізмів протиінфекційного природного захисту, зростанням агресивності мікрофлори, підвищенням її стійкості до антибактеріальних препаратів, а також кількісним зростанням механічних мікропошкоджень рогівки у вигляді травматичних ерозій, сторонніх тіл, що сприяє її інфікуванню [Тарасова Л.Н., 2000, Аніна Є.І., 2010,]. Лікування БК пов'язане зі складнощами, малою ефективністю застосовуваної антибактеріальної терапії, з досить частим використанням хірургічних методів лікування, що підвищує ризики травмування і ускладнень у хворого [Пучковськая Н.А., 2000, Судалін A.B., 2003]. В останні роки, внаслідок широкого і безконтрольного застосування антибіотиків і антибактеріальних препаратів з профілактичною і лікувальною метою, відбулася значна зміна етіологічної структури гнійних захворювань рогової оболонки.

Проблема лікування бактеріальних ускладнень в даний час вирішується шляхом заміни препаратів, які втратили свою первісну активність, новими, комбінацією антибактеріальних засобів, збільшенням добової дози антибіотика, що веде, як правило, до посилення токсичної дії препаратів на око і організм в цілому [Малов В.Н., 2003, Майчук Ю.Ф., 2006, Araki-Sasaki K., 2005]. Крім того, антибіотики і сульфаніламіди, пригнічуючи ексудативну фазу запалення, гальмують процеси регенерації. Необхідно враховувати і те, що широке застосування антибіотиків і сульфаніламідів обмежується все зростаючим числом алергійних реакцій на лікарські препарати, порушенням імунітету [Астахов С.Ю., 2008].

Наведені дані свідчать про необхідність пошуку нових антибактеріальних препаратів і способів лікування хворих на бактеріальні кератити. В якості альтернативи антибіотикам можуть бути використані високоефективні препарати бактеріофагів, призначені для лікування гнійно-септичних та ентеральних захворювань, викликаних умовно-патогенними бактеріями *Escherichiae, Proteus, Pseudomonas, Enterobacter, Staphylococcus, Streptococcus, Klebsiellae* [Mason BL, 2005, Solomon R., *2007].* Вони перевершують антибіотики за ефективністю, активні щодо антибіотико-резистентних штамів бактерій, не викликають побічних токсичних і алергійних реакцій, не мають протипоказань до застосування [Лещенко І.А., 2000, Ставицька Т.В., 2003]. Ефективність бактеріофагів підтверджена при лікуванні паратонзілярних абсцесів, запалень пазух носа, гнійно-септичних захворювань у відділеннях реанімації, хірургічних інфекцій, пієлонефритів, холециститів, гастроентероколітів, дисбактеріозу кишківника, запальних захворювань і сепсису новонароджених. Одним з універсальних препаратів, призначених для лікування гнійно-запальних захворювань, є піобактеріофаг полівалентний очищений, який включає в себе бактеріофаги, активні у відношенні до бактерій *Staphylococcus, Streptococcus, Proteus, Е. coli, Kl.* *pneumoniae, Ps.* *Aeruginosa* [Максименко О.М., 2004, Бульканова Е.А., *2006].*

Таким чином, лікування гнійної патології рогівки продовжує залишатися актуальною проблемою клінічної офтальмології, і можна вважати, що дослідження особливостей застосування піобактеріофагу в комплексній терапії хворих на БК дозволить підвищити її ефективність.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконувалася в рамках планової НДР кафедри неврології та офтальмології ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» на тему: «Оптимізація методів лікування запальних захворювань та травматичних пошкоджень органу зору», 2009-2015 рр.(номер державної реєстрації 0180011277).

**Мета дослідження:** Підвищити ефективність медикаментозного лікування хворих на бактеріальні кератити шляхом корекції мембраностабілізуючої активності лізосомальних ферментів слізної рідини в процесі лікування даної патології.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити активність лізосомальних ферментів (кислої фосфатази, катепсину Е, РНК-ази) в слізній рідині у хворих на бактеріальні кератити.
2. Визначити характер мікрофлори та її чутливість до антибіотиків і піобактеріофагу у хворих на бактеріальні кератити.
3. Дослідити вплив піобактеріофагу на мембраностабілізуючу активність лізосомальних ферментів слізної рідини в процесі лікування бактеріальних кератитів.
4. Вивчити лікувальну ефективність піобактеріофагу в комплексному лікуванні бактеріальних кератитів за результатами клінічних досліджень.
5. Розробити та обгрунтувати рекомендації по включенню препарату піобактеріофагу в комплексну медикаментозну терапію захворювання.

**Об'єкт дослідження:** бактеріальні кератити.

**Предмет дослідження:** площа і глибина ураження рогової оболонки ока, терміни розсмоктування гіпопіону, інфільтратів, епітелізації рогівки, зникнення перикорнеальної ін'єкції, функціональні результати лікування, тривалість перебування хворого в стаціонарі.

**Методи дослідження:** визначення гостроти зору без корекції і з корекцією за допомогою набору оптичних стекол, пряма офтальмоскопія, біомікроскопія за допомогою щілинної лампи, флюоресцеїнова проба, топографія рогівки (за допомогою OCULUS-PENTAKAM HR), дослідження характеру мікрофлори кон'юнктивальної порожнини хворого ока і її чутливості до антибіотиків та піобактеріофагу, визначення активності кислої фосфатази, катепсину Е і РНК-зи слізної рідини, статистична обробка матеріалу.

**Наукова новизна одержаних результатів****:**

Розширене уявлення про активність лізосомальних ферментів слізної рідини. Показано, що в слізній рідині хворих на бактеріальні кератити різко збільшується активність маркерних лізосомальних ферментів: спостерігається збільшення показників їх активності у порівнянні з нормою в основній та контрольній групах, відповідно, на 114,0% і на 110,5% (р> 0,80) для кислої фосфатази, на 111,0% і на 117,1 % (р> 0,70) для катепсину Е та на 101,5% і на 96,9% (р> 0,80) для РНК-ази.

Доповнені наукові дані про вплив піобактеріофагу на активність лізосомальних ферментів слізної рідини. Показано, що застосування піобактеріофагу в комплексному лікуванні бактеріальних кератитів має виражену мембраностабілізуючу дію, про що достовірно свідчить більш низький рівень цих ферментів в слізній рідині у хворих основної групи (на 26,6% для кислої фосфатази (p<0,05), на 20,7% для катепсину Е (p<0,05), на 23,1% для РНК-ази (p<0,05)) порівняно з контрольною групою.

Отримані додаткові дані про ефект від включення піобактеріофагу до комплексної терапії у хворих з бактеріальними кератитами а саме: застосування цього препарату сприяє прискоренню процесів розсмоктування запальної інфільтрації рогівки, її епітелізації, ліквідації запальних явищ, зникненню суб'єктивних і об'єктивних ознак запалення у пацієнтів і скороченню термінів лікування.

На основі вивчення показників активності маркерних лізосомальних ферментів слізної рідини (катепсин Е, РНК-аза, кисла фосфатаза) розроблено критерії прогнозування перебігу бактеріальних кератитів у хворих, які дозволяють підвищити ефективність лікування пацієнтів і сприяти зниженню частоти ускладнень.

**Практичне значення одержаних результатів:**

1. Обгрунтована і рекомендована для практичного застосування схема комплексного лікування БК із застосуванням піобактеріофагу у вигляді крапель, які інстилюються кожні 2 години протягом 10 днів (патент України МПК8: А61 К 31/47). Цей спосіб лікування може бути використаний в роботі офтальмологічних стаціонарів і кабінетів поліклінік.
2. Включення піобактеріофагу в комплексне лікування хворих з бактеріальними кератитами сприяє швидшому розсмоктуванню інфільтратів рогової оболонки (на 4,1 дні) (р<0,001), гіпопіону в передній камері (4,3 дні) (р<0,01), прискоренню епітелізації рогівки (на 4,4 дні) (р<0,001), затихання запального процесу (на 4 дні) (р<0,001) і скороченню термінів лікування (на 3,3 дні) (р<0,001) в порівнянні з контрольною групою.
3. Визначення рівня активності лізосомальних ферментів (кислої фосфатази, катепсину Е, РНК-ази) при бактеріальному кератиті в слізній рідині, який різко підвищується при бактеріальних кератитах, може бути критерієм оцінки ефективності проведеної терапії.

**Впровадження в практику****:**

Розроблена тактика лікування впроваджена в клінічну практику відділення офтальмології №1 Дніпропетровської обласної клінічної офтальмологічної лікарні, відділення офтальмології №2 Комунального Закладу «Міська лікарня № 8» Дніпропетровської обласної ради», в навчальний процес кафедри неврології та офтальмології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України».

**Особистий внесок здобувача****.**

Ідея нового методу лікування БК належить науковому керівнику, д.м.н., професору В.М. Саковичу. Автором особисто вивчені анамнестичні дані, виконані клінічні офтальмологічні обстеження пацієнтів, спостереження в динаміці та оцінка характеру перебігу БК, забирання сльози і спостереження пацієнтів в динаміці до моменту виписки зі стаціонару; проводилися посіви на мікрофлору з кон'юнктивальної порожнини очей; проведені в центральній науково-дослідній лабораторії ДЗ «ДМА» мікробіологічні та біохімічні дослідження; статистично оброблені та інтерпретовані отримані результати, зроблені висновки та розроблені практичні рекомендації; зроблений основний внесок у підготовку наукових даних для їх публікації та доповідей на конференціях і з'їздах.

**Апробація результатів дисертації****.** Основні положення дисертаційної роботи повідомлені наXII з'їздіофтальмологів України (Одеса, 2010),на Х науковій конференції студентів та молодих вчених «Новини і перспективи медичноїнауки» (Дніпропетровськ, 2010), на міжнародній науково-практичній конференціїофтальмологів«Актуальні питаннямедико-соціальної експертизи іреабілітації хворихтаінвалідів» (Дніпропетровськ, 2011),нанауково-практичнійконференції офтальмологівз міжнародною участю«Філатовськой читання» (Одеса,2011),на міжнародній науково-практичній конференції «Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів, краніофаціальної ділянки та органу зору» (Київ, 2011).

**Публікації****.** Результати дисертаційної роботи повністю опубліковані в 11 друкованих роботах, з них 4 - у наукових журналах, відповідно до Переліку наукових видань України, 1 - патент України «Спосіб лікування бактеріального кератиту» (№ 62711 опубл. 12.09.2011, Бюл. № 17), 6 - в тезах конференцій і з'їздів офтальмологів.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертація написана російською мовою за класичною схемою. **В**икладена на 153 сторінках компьютерного тексту.Структурно робота викладена за стандартними вимогами та складається зі вступу, огляду літератури, опису методик, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, вісновків та списку використаних джерел.Перелік використаної літератури містить 205 джерел вітчізняніх та зарубіжніх авторів.Ілюстратівній матеріал складається із 32 таблиць, 20 рисунків.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** У дослідження було включено 163 хворих (163 очей) з бактеріальними кератитами (БК) у віці від 18 до 78 років. Середній вік (M±m) - 39,0±1,1 років. Із них - 87 (53,4% ) чоловіків і 76 (46,6%) жінок. БК переважає у осіб працездатного віку (92,0%). Кількість хворих у віці старше 60 років склало 8%. Достовірних відмінностей між розподілами чоловіків і жінок за віком не було (χ 2 = 4,4, р = 0,490).

Всі хворі були розділені на 2 групи: основна (82 хворих, 82 очей) і контрольна (81 хворий, 81 очей). Пацієнти основної групи отримували базисне лікування в залежності від ступеня тяжкості захворювання, а також додатково пробіотик - полівалентний піобактеріофаг по 1-2 краплі кожні 2 години з першого дня протягом 10 днів. Пацієнти контрольної групи отримували лише базисне лікування в залежності від ступеня тяжкості захворювання. Для характеристики інфекційного ураження рогової оболонки ми використовували шкалу Джонес з виділенням 3 ступенів тяжкості кератиту: легкий (I ст.), середній (II ст.), важкий (III ст.) (табл. 1). Отримані дані свідчать, що майже у двох третин хворих (67,47%) захворювання протікає в середній і важкій формі.

Таблиця 1

**Характеристика хворих з бактеріальними кератитами в залежності від ступеня тяжкості запального процессу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Характеристикакератиту і запальної реакції | I Ступінь (53 очей) | II Ступінь(56 очей) | III Ступінь(54 очей) |
| Локалізація | Поза оптичною зоною | Центральна або периферійна | Центральна або периферійна |
| Площа ураження | 2 мм | 2-6 мм | 6 мм або більше |
| Глибина ураження | поверхнева на 1/3 від товщини рогівки | поверхнева на 2/3 від товщинирогівки | захоплювала задню третину рогівки |
| Запальна реакція переднього відділу судинного тракту | Слабка, негостра (набряк райдужки, зміна кольору, гіперемія, опалесценція вологи ПК) | Середня або важка (фібринозна ексудація в ПК) | Важка (гіпопіон) |

При оцінці суб'єктивних скарг (в балах) враховувалась вираженість натупних ознак: відчуття стороннього тіла в оці, наявність виділень з кон'юнктивальної порожнини, змішана ін'єкція, світлобоязнь.

Офтальмологічне обстеження включало визначення гостроти зору (візіометрію) суб'єктивним методом за табляицями Головіна-Сивцева за допмогою апарату Рота з відстані 5 метрів. Рефрактометрія проводилася суб'єктивним методом за допомогою набору оптичних стекол. Здійснювали пряму офтальмоскопию за допомогою прямого офтальмоскопа Heine (Німеччина) зі збільшенням у 14 разів. Біомікроскопія переднього відрізку ока здійснювалася за допомогою щілинної лампи ЩЛ-2Б (за допомогою вимірювальної шкали, що знаходиться в окулярі щілинної лампи визначали середній діаметр інфільтрату). Глибину ураження визначали по оптичному зрізу. Для визначення стану епітелію рогівки проводили флюоресцеінову пробу і огляд в святлі щілинної лампи. Для більшої контрастності використовували синій або кобальтовий світлофільтр в щілинний лампі. При наявності дефектів епітелію поверхня рогівки в місці дефекту забарвлюється в зеленуватий колір. Вимірювання топографії рогівки (на OCULUS - PENTAKAM) проводили за допомогою Шеймпфлюг камери. За допомогою OCULUS - PENTAKAM у групи з важким ступенем захворювання (III ст.) визначали товщину рогівки до лікування і після нього.

Для ідентифікації мікрофлори у всіх хворих (163 осіб) при надходженні в стаціонар брався мазок з кон'юктівальної порожнини ока.

Визначення чутливості виділених штамів мікроорганізмів до піобактеріофагу і антибіотиків проводили методом паперових індикаторних дисків.

Визначали активність маркерних лізосомальних ферментів (кисла фосфатаза, катепсин Е, РНК-за) в слізній рідині пацієнтів.

Принцип методу дослідження активності кислої фосфатази заснований на визначенні концентрації вільного п-нітрофенолу, який утворюється в результаті гідролізу ферментом паранітрофенілфосфату.

Методика дослідження активності катепсину Е заснована на визначенні змісту пептидів, які утворюються в результаті гідролізу альбуміну досліджуваним ферментом шляхом специфічної реакції амінокислот з альфа-нітрозо-бета нафтолом при кип’ятінні в кислому середовищі.

Активність РНК-ази визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 300 нм при додаванні слізної рідини в реакційний розчин, що містить ацетатний буфер (0,1 М, рН 5,0) і РНК (1 мг / мл).

Для оцінки взаємозв'язку між ознаками використовувався кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів кореляції Спірмена (r). Критичне значення рівня значимості (p) приймалося ≤ 5%.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** В результаті проведених досліджень встановлено, що в 47,3 % випадків (77 хворих) була виділена грампзитивна мікрофлора: епідермальний стафілокок (28,9%, 47 хворих), золотистий стафілокок (8,0%, 13 хворих), зеленящій стрептокок (10,4%, 17 хворих). В 26,9 % випадків (44 людини) визначалася грамнегативна мікрофлора: ентеробактер (7,3%, 12 хворих), протей (8%, 13 хворих), кишкова паличка (10,4%, 17 хворих), клебсієла (1,2%, 2 хворих). В 6,8% (11 хворих) випадків спостерігалося поєднання мікрофлори: епідермальний стафілокок + протей, гриби роду Сandida + протей, зеленящій стрептокок + кишкова паличка. У 19,0% випадків (31 хворих) посів на мікрофлору росту не дав. Відсутність росту мікрофлори, очевидно, можна пояснити тим, що ці хворі напередодні отримували антибактеріальну терапію за місцем проживання. (Таблиця 2).

Таблиця 2

**Результати мікробіологічних досліджень**

**у хворих з бактеріальними кератитами**

|  |  |
| --- | --- |
| Мікроорганізм | Кількість хворих |
| Абс. | % |
| *Staphylococcus epidermidis* | 47 | 28,9 |
| *Staphylococcus aureus* | 13 | 8,0 |
| *Streptococcus* | 17 | 10,4 |
| *Streptococcus+ Escherichia coli* | 4 | 2,5 |
| *Enterobacter* | 12 | 7,3 |
| *Staphylococcus aureus + Candida* | 4 | 2,5 |
| *Klebsiella* | 2 | 1,2 |
| *Proteus + Candida* | 3 | 1,8 |
| *Proteus vulgaris* | 13 | 8,0 |
| *Escherichia coli* | 17 | 10,4 |
| *Відсутствие зростання* | 31 | 19,0 |
| *Ндйого* | 163 | 100,0 |

Виділена мікрофлора в більшості випадків виявилася стійкою до ампіциліну, амоксициліну, тетрацикліну, гентаміцину, неоміцину, тому, на наш погляд, застосування цих антибіотиків в лікуванні бактеріальних кератитів є малоефективним. Більш висока чутливість патогенних мікроорганізмів визначалася до ципрофлоксацину, цефтріаксону, офлаксаціну і піобактеріофагу. Отримані нами результати вказують на доцільність дослідження мікрофлори кон'юнктивальної порожнини і її чутливості до антибіотиків та піобктеріофагів для визначення виду збудника бактеріальних кератитів і застосування відповідної тактики лікування даної патології. Лікування кератитів, особливо викликаних грамнегативною мікрофлорою, вимагає пошуку нових препаратів, оскільки спостерігається дуже висока стійкість до багатьох застосовуваних нами антибіотиків.

Для оцінки ефективності включення піобактеріофагу до комплексної терапії бактеріальних кератитів нами проведено порівняльне вивчення активності маркерних лізосомальних ферментів слізної рідини у хворих з кератитами тяжкого ступеня (III ст.), які отримували лікування піобактеріофагом (основна група), і у пацієнтів, які отримували загальноприйняту медикаментозну терапію (контрольна група). Біохімічне обстеження спостережуваних хворих з БК проводилося до початку лікування і після лікування. Для порівняльного вивчення динаміки біохімічного статусу у пацієнтів, які отримували різні види комплексної терапії, обрані показники біохімічної реактивності співставлялися, як в основній так і в контрольній групах, до і після лікування.

**Рис.1.** **Середні показники активності кислої фосфатази в слізній рідині хворих з кератитом у динаміці лікування при різних схемах терапії:** **\* - P <0,01; \*\* - p <0,001 у порівнянні з нормою; р1- рівень значимості середніх відмінностей між основною і контрольною підгрупами (за критерієм Стьюдента для незалежних виборок).**

До лікування активність кислої фосфатази слізної рідини у хворих на БК більш ніж вдвічі (р <0,001) перевищувала показники норми в обох групах. Після лікування в контрольній групі активність кислої фосфатази достовірно (р <0,01) знизилася в 1,5 рази і склала 20,1 ± 1,4 нкат / мл, залишаючись при цьому вище норми (140,6 %; р <0,001) а в основній групі активність кислої фосфатази зменшилася в 1,9 рази, до 16,4 ± 1,2 нкат / мл (53,6% від початкового рівня; р <0,001) і достовірно не відрізнялася від норми (114,7%; р > 0,20). При цьому відзначалося достовірне розходження середніх показників в контрольній і основній групах (р <0,05).(Рис.1).

**Рис.2.** **Середні показники активності катепсину Е в слізній рідині хворих на кератит у динаміці лікування при різних схемах терапії: \* - p <0,001 у порівнянні з нормою; р1- рівень значущості відмінностей середніх між основною і контрольною групами (за критерієм Стьюдента для незалежних виборок)**

До лікування активність катепсину Е слізної рідини у хворих на БК в контрольній групі склала 17,8 ± 1,4 нкат / мл, істотно перевищуючи показники норми (8,2 ± 0,6 нкат / мл; р <0,001), а у хворих основної групи - (17,3 ± 1,3) нкат / мл, що становило 211,0% в порівнянні з нормою (р <0,001) і не відрізнялось від показника контрольної групи (р> 0,70). Після лікування активність катепсину Е у хворих контрольної групи зменшилася в 1,6 рази до значення 11,3 ± 0,9 нкат / мл (р <0,001), але не досягла рівня норми (137,8%; р <0,01) У хворих основної групи показник знизився в 1,8 рази від початкового значення (р <0,001), практично наблизившись до норми (117,1 %; р> 0,10) і вірогідно відрізнявся від показника контрольної групи (р <0,05).(Рис.2).

**Рис.3 Середні показники РНК-зи слізної рідини хворих на кератит у динаміці лікування при різних схемах терапії: \* - p <0,01; \*\* - p <0,001 у порівнянні з нормою (за критерієм Стьюдента для незалежних виборок)**

До лікування, при дослідженні активності РНК-зи слізної рідини хворих на кератит виявили її підвищення в контрольній групі до 12,8 ± 0,9 нкат / мл (196,9 %; p <0,001), а в основній - до 13,1 ± 1,1 нкат / мл (201,5 %; p <0,001) у порівнянні з нормою - 6,5 ± 0,5 нкат / мл Після лікування активність РНК-зи у хворих контрольної групи достовірно (p <0,001) знизилася ( на 31,2 % і склала 8,8 ± 0,7 нкат / мл), проте не досягла рівня норми - 135,4 % (p <0,05), а в основній групі вона знизилася на 44,3% (p <0,001) (до 7,3 ± 0,6 нкат / мл), що достовірно не відрізнялося від норми (112,3 %; р> 0,30). Після курсу терапії відзначалося достовірне розходження середніх показників в контрольній і основній групах (p <0,05).

Включення піобактеріофагу в комплексну терапію бактеріальних кератитів супроводжувалася достовірної позитивною динамікою клінічного перебігу у порівнянні з традиційним лікуванням.(Рис.3).

**Рис.4 Ступінь вираженості (М) показників виділень і змішаної ін'єкції хворих на кератит у динаміці лікування при різних схемах терапії (р між групами оцінено за критерієм Стьюдента для незалежних виборок).**

Ступінь вираженості виділень з кон'юнктивальної порожнини до початку лікування, в середньому, становила 2 бали (медіана) в обох групах, що згідно з критеріями говорить про переважання рясних слизових виділень.

Після проведеного лікування виділення практично відсутні (медіана дорівнює 0 балів). Зміни показника в кожній групі були високодостовірними (р<0,001). Ступінь вираженості змішаної ін'єкції до лікування в обох групах була переважно помірно-вираженою (в середньому 2 бали), без достовірних відмінностей між ними (p>0,10). Під впливом терапії показник в основній групі достовірно знизився (р<0,001) до рівня фізіологічної норми (0,22±0,04 балів; медіана - 0 балів). У контрольній групі ступінь вираженості змішаної ін'єкції теж істотно зменшилася (р<0,001), однак більше відповідала критеріям слабко-вираженої змішаної ін'єкції (0,60±0,07 балів; медіана - 1 бал), ніж нормі. Відмінності між групами після лікування були достовірними з р<0,001.(Рис.4).

**Рис.5 Ступінь вираженості показників відчуття стороннього тіла в оці і світлобоязнь у хворих на кератит у динаміці лікування при різних схемах терапії (р між групами оцінено за критерієм Стьюдента для незалежних виборок).**

Відчуття стороннього тіла в оці до початку лікування в обох групах, в середньому, відповідала 2 балам, тобто було помірно-вираженим. Після лікування у більшості пацієнтів відчуття стороннього тіла в оці зникло (30,9%). Як і в попередніх випадках, ступінь відчуття стороннього тіла в оці була достовірно нижчою у пацієнтів основної групи - (0,85±0,08) балів проти (1,3±0,09) балів (p<0,001).

Якщо на момент госпіталізації для хворих була характерна виражена світлобоязнь (медіана становила 2 бали), то після лікування у більшості (62,8%) пацієнтів світлобоязнь повністю зникла. Показник в основній групі знизився до (0,35 ± 0,05) балів, а в контрольній - до (0,52±0,07) балів (p<0,001 між групами).

Отримані результати свідчать про те, що ефективність лікування БК з використанням піобактеріофагу за суб'єктивними змінами: «виділення з кон'юнктивальної порожнини», «ступінь вираженості змішаної ін'єкції», «відчуття стороннього тіла в оці» і «світлобоязнь», ступінь корнеального синдрому, - був достовірно нижчим в основній групі порівняно з контрольною.(Рис.5).

Таблиця 3

**Результати лікування хворих на бактеріальні кератити (М ± m, дні)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групахворих | Розсмокту-вання гіпопіону | Епітелізація рогівки | Розсмоктування інфільтратів | Зникнення перикор-неальноїін'єкції | Трива-лістьліжко-дня |
| початк | кінець | початк | кінець |
| Основа (n=82) | 6,9±0,8 | 4,4±0,4 | 7,9±0,7 | 6,5±0,5 | 10,1±0,7 | 10,0±0,7 | 11,6±0,6 |
| Контро-льна (n=81) | 11,2±1,1 | 7,5±0,6 | 12,3±0,8 | 9,3±0,7 | 14,2±0,8 | 14,0±0,7 | 14,9±0,7 |
| р  | <0,01 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| р1 | <0,05 | <0,01 | >0,10 | <0,01 | >0,10 | >0,70 | >0,10 |

Примітка. р – рівень значущості відмінностей середніх, розрахований за критерієм Стьюдента для незалежних виборок; р1 – рівень значущості відмінностей дисперсий (по критерию Фишера)

Відзначено значне поліпшення клінічних показників у комплексному лікуванні хворих основної групи, де ми застосовували піобактеріофаг. В основній групі епітелізація рогової оболонки ока настає на 7,9±0,7 день, а в контрольній групі на 12,3±0,8 день (р<0,001), розсмоктування інфільтратів відбувається, відповідно, на 10,1±0,7 день і на 14,0±0,7 день (р<0,001). Затихання запального процесу в групі, де ми в комплексному лікуванні застосовували піобактеріофаг, відбувається на 10,0±0,7 день, а в контрольній - на 14,0±0,7 день (Р<0,001). Внаслідок цього значно скорочується час лікування хворих на БК у стаціонарі: 11,6±0,6 і 14,9±0,7 днів відповідно (Р<0,001).

Нами проведено аналіз результатів лікування хворих з БК у всіх трьох клінічних групах з урахуванням тяжкості перебігу запального процесу рогової оболонки ока.

При легкому перебігові захворювання ми спостерігали закінчення епітелізації рогової оболонки ока на 4,2±0,4 день в основний і на 7,8±0,5 день - у контрольній групі (р<0,001), розсмоктування інфільтратів на 5,4±0,5 день і на 8,6±0,7 день відповідно (р<0,001), зникнення перикорнеальной ін'єкції в основній групі хворих з БК відбувалося на 6,2±0,6, день, а в контрольній групі - на 8,2 ± 0,7 день (р<0,05).

В основній групі хворих з БК середнього ступеню повна епітелізація рогівки наставала на 6,8**±**0,7 день, а в контрольній групі - на 10,4**±**0,9 день (р<0,01). Розсмоктування інфільтратів відбувалося в групі хворих, в якій ми застосовували піобактеріофаг, на 9,2**±**0,9 день і на 12,8**±**0,8 день в контрольній (р <0,01), затихання запального процесу наставало в основній групі на 8,6**±**0,8 день і на 14,2**±**1,0 день в контрольній (р <0,001).В основній групі хворих на БК середнього ступеня тяжкості на лікування затрачено 12,4**±**0,9 ліжко-днів, в контрольній - 16,2**±**1,2 ліжко-днів (р<0,05).

У хворих з тяжким ураженням рогової оболонки ока рогівка епітелізувалася на 12,8±0,9 день в основній групі і на 18,9±1,6 день в контрольній групі (р<0,01), повне розсмоктування інфільтратів відбувалося на 15,8±1,2 день в основній і на 21,1±1,4 день в контрольній (р<0,01). Стихання явищ запалення в групі хворих з БК, в якій в комплексному лікуванні ми застосовували піобактеріофаг, наставало на 15,2±1,3 день, в контрольній - на 19,6 ± 1,0 день (р<0,01). В основній групі на лікування затрачено 14,8**±**1,0 ліжко-днів, в контрольній - 18,8**±**0,9 ліжко-днів (р<0,01).

Застосування піобактеріофагу дозволило істотно поліпшити гостроту зору у пацієнтів з початковою зорової функцією 0,01-0,04 (відсоток осіб з такими показниками знизився з 13,4% до 2,4% (р<0,05). У пацієнтів контрольної групи динаміка цього показника була невираженою. Зокрема, число хворих на БК з гостротою зору 0,5-1,0 зросло з 30 (37,0%) до 40 (49,4%) (р> 0,20), а зі слабкою зорової функцією (0,01 -0,04) - зменшилося з 11 (13,6%) до 4 (4,9%) (р< 0,1).

**Рис.6.** **Середні показники гостроти зору у хворих на кератит у динаміці лікування при різних схемах терапії: \* - p <0,05; \*\* - p <0,001 у кожній групі в порівнянні з показником до лікування (за критерієм Стьюдента та Вілкоксона для залежних виборок); р1 між групами (за критерієм Стьюдента та Манна-Уїтні для незалежних виборок)**

Нами проведено аналіз результатів лікування хворих на БК у трьох клінічних групах з урахуванням тяжкості ураження рогової оболонки ока.

При будь-якому БК утворюється інфільтрат, який або проходить безслідно, або залишає стійкі помутніння тієї чи іншої величини і інтенсивності. Повністю розсмоктується інфільтрат, що утворився в самих поверхневих шарах рогівки. Інфільтрат, розташований в стромі рогівки, може реорбуватися або залишити помутніння

Таблиця 4

**Морфологічна характеристика помутнінь рогівки хворих з бактеріальними кератитами після лікування**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вид помутніння | Кількість очей | p |
| контрольної групи (81 око) | основної групи (82ока) |
| Хмарка | 17 (21,0%) | 9 (11,0%) |  <0,08 |
| Пляма | 39 (48,1%) | 50 (61,0%) |  <0,1 |
| Більмо | 12 (14,8%) | 3 (3,6%) | <0,05 |
| Всього | 68 (84,0%) | 62 (75,6%) | >0,1 |

В залежності від інтенсивності помутніння розрізняють у хворих контрольної і основної групи відповідно: хмарка - 17 очей (21,0%) і 9 очей (11,0%), пляма - 39 очей (48,1%) і 50 очей (61,0%) та більмо - 12 очей (14,8%) і 3 очей (3,6%).( Таблиця 4).

Таблиця 5

**Характер ускладнення в основній та контрольній групах в процесі лікування**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вид ускладнення | Кількість очей | p |
| контрольної групи (81око) | основної групи (82 ока) |
| Вторинна постувеальна глаукома | 12(14,8%) | 7(8,5%) | >0,30 |
| Ендофтальміт | 2 (2,5%) | - | >0,40 |
| Загроза перфорації рогівки | 2 (2,5%) |  - | >0,40 |
| Всього | 16 (19,8%) |  7 (8,5%) | <0,05 |

У перебігу захворювання хворих основної групи спостерігалося вдвічі менше ускладнень, ніж у контрольній групі. Вторинна постувеальна глаукома в основній групі виникла у 8,5%, в контрольній – у 14,8%, p >0,30. Незважаючи на лікування, у 2,5% хворих контрольної групи запальний процес прогресував до розвитку ендофтальміту. Потоншення рогівки у хворих контрольної групи призводило до загрози перфорації рогівки в 2,5% випадків (Таблиця 5).

У всіх пацієнтів основної групи переносимість препарату піобактеріофаг оцінена як добра. У жодного з пацієнтів не відзначалися побічні ефекти.

**ВИСНОВКИ**

1. Бактеріальні кератити є важкою і частою патологією органа зору і за поширеністю посідають 2-е місце після вірусних уражень рогівки. Розроблені на сьогоднішній день методи їх лікування не завжди ефективні в зв'язку з високою стійкістю мікроорганізмів до застосовуваних антибіотиків, наявністю глибоких змін імунологічного та біохімічного статусу організму хворого. Актуальною проблемою клінічної офтальмології є розробка нових, патогенетично спрямованих методів лікування бактеріальних кератитів, профілактика їх ускладнень.

2. В слізній рідині хворих на бактеріальні кератити різко збільшується активність маркерних лізосомальних ферментів: спостерігається збільшення показників їх активності у порівнянні з нормою в основній та контрольній групах відповідно на 114,0% (p<0,001) і на 110,5% (p <0,001) для кислої фосфатази, на 111,0% (p <0,001) і на 117,1% (p <0,001) для катепсину Е, на 101,5% (p<0,001) і на 96,9% (p<0,001) для РНК-ази.

3. Застосування піобактеріофагу в комплексному лікуванні бактеріальних кератитів має виражену мембраностабілізуючу дію, про що свідчить достовірно знижений рівень активності лізосомальних ферментів слізної рідини у хворих основної групи (на 26,6% кислої фосфатази (р<0,05), на 20,7% катепсину Е (р <0,05), на 23,1% РНК-ази (р <0,05) порівняно з контрольною групою.

4. Доповнені наукові відомості про характер мікрофлори, яка викликає бактеріальні кератити, і чутливості її до антибіотиків та піобактеріофагу. При бактеріальному ураженні рогівки I-II ступеня тяжкості (у 84,9%, 47,3% випадків, відповідно) виділялася грампозитивна мікрофлора: епідермальний (66,1%, 21,4%) і золотистий стафілокок (7,5%, 7,2%), зеленящій стрептокок (11,3%, 16,0%). При тяжкому перебігові захворювання (III ступінь) в 48,2% визначалася грамнегативна мікрофлора: ентеробактер (13%), протей (9,3%), кишкова паличка (22,2%), клебсієла (3,7%). Виділена мікрофлора має високу резистентність до багатьох застосовуваних антибіотиків, в той час як піобактеріофаг полівалентний має широкий спектр антибактеріальної активності (від 75% до 100%, залежно від виду збудника).

5. Застосування піобактеріофгу полівалентного в комплексному лікуванні хворих на бактеріальні кератити значно покращує клінічні показники перебігу захворювання: в основній групі хворих швидше відбувається епітелізація рогівки (на 4,4 дні, p<0,001), розсмоктування гіпопіону (на 4,3 дні, р<0,01 ), резорбція інфільтратів (на 4,1 дні, p<0,001), стихання явищ запалення (на 4 дні, p<0,001), скорочення термінів лікування (на 3,3 дні, p <0,001), підвищення гостроти зору вище 0,5 на 14% більше в порівнянні з контрольною групою. У осіб основної групи ускладнення виявлені у 7 хворих (8,5%), а у осіб з контрольної групи - у 16 хворих (19,8%) (p<0,05).

6. Розроблено достовірні критерії прогнозування перебігу бактеріальних кератитів з використанням показників активності маркерних лізосомальних ферментів в сльозі хворих. Підвищення рівня кислої фосфатази, катепсину Е, РНК-ази є критеріями розвитку бактеріальних кератитів важкого ступеня тяжкості.

Рекомендовано включити в комплексне лікування бактеріальних кератитів піобактеріофаг в інстиляціях кожні 2 години протягом 10 днів.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Вже при першому зверненні на рівні поліклінічної ланки у пацієнтів з бактеріальними кератитами доцільно проводити лабораторні дослідження кон'юнктивальної порожнини, яке включає:

- визначення виду мікрофлори,

- визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків і піобактеріофагу,

- дослідження маркерних лізосомальних ферментів слізної рідини хворих з бактеріальними кератитами (фосфатаза, катепсин Е і РНК-за) для визначення ефективності проведеної терапії.

2. Запропонованапатогенетично обгрунтована схема лікування хворих на шляхом додаткового включення піобактеріфагу до базисної терапії у вигляді інстиляцій кожні 2 години протягом 10 днів. Піобактеріофаг у порівнянні з антибіотиками має ряд переваг, які привертають увагу клініцистів при виборі препаратів для лікування бактеріальних кератитів: специфічність антибактеріальної дії, нетоксичність, відсутність алергійних реакцій і негативного впливу на нормальну мікрофлору кон'юнктивальної порожнини.

**СПИСОК**

**наукових праць, опублікованих за темою дисертації**

1. Сакович В.М. Клініко-мікробіологічні особливості перебігу бактеріальних кератитів / В.М. Сакович, Гуесмі Шираз // Офтальм. журнал. - 2011. - № 4. - С. 30-33. Особисто автором сформульована ціль наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, статистична обробка матеріалу, зроблені висновки, особистий внесок автора 50%.

2. Сакович В. М. Застосування піобактеріофагу в лікуванні бактеріальних кератитів / В.М. Сакович, Шираз Гуесмі // Офтальм. журнал. - 2011. - № 3. - С. 16-18. Особисто автором сформульована ціль наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, статистична обробка матеріалу, зроблені висновки, особистий внесок автора 50%.

3. Гуесмі Шираз. Ефективність поєднаного застосування піобактеріофагу і сенсівіту в комплексному лікуванні бактеріальних кератитів / Гуесмі Шираз, В.М. Сакович // Укр. наук.-медічний молодіжний журнал.- 2012. - № 1.-С.42-44. Особисто автором сформульована ціль наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, статистична обробка матеріалу, зроблені висновки, особистий внесок автора 50%.

4. Сакович В.М. Дослідження активності лізосомальних ферментів слізної рідини при лікуванні бактеріальних кератитів із застосуванням піобактеріофагу / В.М. Сакович, Шираз Гуесмі / / Офтальм. журнал. - 2012. - № 1. - С. 48-51. Особисто автором сформульована ціль наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, статистична обробка матеріалу, зроблені висновки, особистий внесок автора 50%.

5. Пат.62711 Україна, МПК А 61 К 35/74. Спосіб лікування бактеріального кератиту / Сакович В.М., Гуесмі Шираз; заявник и патентовласник Дніпропетр. мед. акад. - № 62711; заявл. 15.02.2011, опубл.; 12.09.2011, Бюл. № 17. Особисто автором сформульована ціль наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, статистична обробка матеріалу, зроблені висновки, особистий внесок автора 50%.

6. Застосування біопрепаратів в лікуванні запальних захворювань очей / В.М. Сакович, Шираз Гуесмі, Аль Кайя Фаді Закарія, В.В.Тихомирова // Зб. тез ХІІ з'їзду офтальмологів України. - Одеса, 2010. - С. 283. Особисто автором сформульована ціль наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, статистична обробка матеріалу, зроблені висновки, особистий внесок автора 25%.

7. Сакович В.М Нові методи комплексного лікування бактеріальних кератитів / В.М. Сакович, Шираз Гуесмі, В.В. Тихомирова // Матеріали Х наук. конф. студентів та молодих вчених «Новини и перспективи медичної науки » - Дніпропетровськ, 2010.-С. 100-102. Особисто автором сформульована ціль наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, статистична обробка матеріалу, зроблені висновки, особистий внесок автора 50%.

8. Сакович В.М Наш досвід лікування бактеріальних кератитів / В.М. Сакович, Гуесмі Шираз, В.В.Тихомирова // Тези доп. наук.-практ. конф. офтальмологів за міжнар. участю «Філатовські читання».- Одеса, 2011.-С.39-40. Особисто автором сформульована ціль наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, статистична обробка матеріалу, зроблені висновки, особистий внесок автора 50%.

9. До питання лікування бактеріального кератиту / В.М. Сакович, Гуесмі Шираз, В.В.Тихомирова, О.П.Парамончік // Актуальні питання медико-соціальної експертизи иі реабілітації хворих та інвалідів. - Дніпропетровськ, 2011. - С. 97-98. Особисто автором сформульована ціль наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, статистична обробка матеріалу, зроблені висновки, особистий внесок автора 25%.

10. Сакович В.М Збудники бактеріальних інфекцій рогівки / В.М. Сакович, Гуесмі Шираз // Укр. мед. молодіжний журнал. - 2011. - № 1.-С.22-23. Особисто автором сформульована ціль наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, статистична обробка матеріалу, зроблені висновки, особистий внесок автора 50%.

11. Сакович В.М Підвищення ефективності лікування бактеріальних кератитів / В.М. Сакович, Гуесмі Шираз // Укр.мед. молодіжний журнал.-2011. - № 1.-с.341. Особисто автором сформульована ціль наукової роботи, проведені експериментальні дослідження, статистична обробка матеріалу, зроблені висновки, особистий внесок автора 50%.

**АНОТАЦІЯ**

**Гуесмі Шираз.** **Оптимізація методів лікування хворих на бактеріальні кератити.** - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.18. - Офтальмологія.-

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективности лікування хворих на бактеріальні кератити (БК) шляхом обгрунтованого застосування комплексного лікування з включенням піобактеріофагу. Представлені результати клінічного обстеження 163 хворих (163 очей) з БК у віці від 18 до 78 років.

Вперше в офтальмології запропоновано новий ефективний метод лікування БК із застосуванням піобактеріофагу в комплексному лікуванні даної патології.

Проведено порівняльний аналіз клінічних показників при лікуванні хворих на БК, що включає в себе застосування піобактеріофагу і без нього.

Застосування піобактеріофагу значно покращує клінічні показники перебігу захворювання: прискорюється розсмоктування інфільтратів рогової оболонки (в 1,3 рази), епітелізація рогівки (в 1,4 рази), стихання явищ запалення (в 1,3 рази), скорочується час перебування хворих на лікарняному ліжку (в 1,3 рази).

Розроблені практичні рекомендації щодо нового методу лікування БК з включенням піобактеріофагу, показана необхідність визначення виду мікрофлори, чутливості мікрофлори до антибіотиків і піобактеріофагу і вивчення активності маркерних лізосомальних ферментів слізної рідини хворих з БК (фосфатаза, катепсин Е і РНК-за) для визначення ефективності проведеної терапії.

Ключові слова: бактеріальні кератити, комплексне лікування, піобактеріофаг, лізосомальні ферменти (катепсин Е, фосфатаза, РНК-аза).

**АННОТАЦИЯ**

**Гуесми Шираз. Оптимизация методов лечения больных бактериальными кератитами**. - Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18. – офтальмология. –

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности лечения больных бактериальными кератитами (БК) путём обоснованного применения комплексного лечения с включением пиобактериофага Представлены результаты клинического обследования 163 больных (163 глаз) БК в возрасте от 18 до 78 лет.

Впервые в офтальмологии предложен новый эффективный метод лечения БК с применением пиобактериофага в комплексном лечении данной патологии.

Проведен сравнительный анализ клинических показателей при лечении больных БК, включающий в себя применение пиобактериофага и без него.

Применение пиобактериофага значительно улучшает клинические показатели течения заболевания: ускоряется рассасывание инфильтратов роговой оболочки (в 1,3 раза), эпителизация роговицы (в 1, раза), стихание явлений воспаления (в 1,3 раза), сокращается время пребывания больных на больничной койке (в 1,3 раза).

Довольно частой причиной возникновения БК является грамотрицательная микрофлора. В 42,4 % случаев определялись энтеробактер, протей, кишечная палочка. В 40,3 % случаев была выделена грамположительная микрофлора: эпидермальный стафилококк, золотистый стафилококк, зеленящий стрептококк. Выделенная микрофлора обладает высокой устойчивостью ко многим применяемым на практике антибиотикам. Высокую чувствительность по отношению практически ко всем выявленным микроорганизмами имеет пиобактериофаг.

Применение пиобактериофага в комплексном лечении больных кератитом оказывает выраженное мембраностабилизирующее действие, о чем свидетельствует более низкий уровень активности лизосомальных ферментов в слезной жидкости в этих условиях. Активность кислой фосфатазы, катепсина Е и РНК-зы в основной группе составила 114,7%,117,1 %, 112,3 % от нормы, а в группе сравнения — 140,6 %, 137,8 % и 135,4% соответственно.

Разработаны практические рекомендации относительно нового метода лечения БК с включением пиобактериофага, показана необходимость определения вида микрофлоры, чувствительности микрофлоры к антибиотикам и пиобактериофагу и изучение активности маркерных лизосомальных ферментов в слезной жидкости больных с БК (фосфатаза, катепсин Е и РНК-за) для определения эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: бактериальные кератиты, комплексное лечение, пиобактериофаг, лизосомальные ферменты (катепсин Е, фосфатаза, РНК-аза).

**Summary**

Guesmi Chiraz. Optimization methods for treatment of bacterial keratitis. - Manuscript.

The dissertation on reception of a scientific degree of the candidate of medical sciences behind specialty 14.01.18. - Ophthalmology. -

The dissertation focuses on improving effective treatment bacterial keratitis by reasonable use of complex treatment with the inclusion piobacteriophag results of the clinical examination of 163 patients (163 eyes) bacterial keratitis aged 18 to 78 years.

Piobacteriophag application in complex treatment of patients with keratitis has a marked effect membrane stabilated, as evidenced by the lower level of activity of lysosomal enzymes in the tear fluid under these conditions. The activity of acid phosphatase, cathepsin E and the RNA-za in the study group was 114.7%, 117.1%, 112.3%, while in the control group - 140.6%, 137.8% and 135.4% respectively.

For the first time in ophthalmology, a new effective treatment for bacterial keratitis using piobacteriophag in the complex treatment of this disease.

Key words: bacterial keratitis, complex treatment, piobacteriophag, lysosomal enzymes (cathepsin E, phosphatase, ARNase).

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

БК - Бактеріальний кератит

ПК - передняя камера

Підписаю до друку 20.01.12р. формат 60Х 90/16

Умовних друкар., арк., 0,9.Обл.- вид., арк., 0,9. Друк ризографія.

Тираж 100 пр. Замовлення № 223

Надруковано ВТК «Друкар» ДЗ «ДМА МОЗУ»

м. Дніпропетровськ, пл. Жовтнева, 4