

МИНИСТАРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

УДК 617.713-002:615.849.19

ИСКАНДАРОВ ШОХРУХ ХАМИТОВИЧ

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ
КЕРАТИТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗОНОТЕРАПИИ.

5A510106 – Офтальмология

Магистерская диссертация на соискание академической степени
магистра

Научный руководитель:
д.м.н., профессор А.А. Юсупов

САМАРКАНД – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Озон, его свойства и механизм действия озона к герпесвирусным инфекциям	7
1.2 Вирус простого герпеса - строение и этапы репродукции	11
1.3 Герпесвирус и его роль в инфекционной патологии глаз	14
1.4. Основные направления в лечении и профилактике офтальмогерпеса. Применение озона при лечении офтальмогерпеса.....	25
1.5 Сравнительная оценка основных методов профилактики и лечения вирусных инфекций	29
Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Характеристика клинического материала	33
2.2 Методы исследования	36
2.3 Статистическая обработка материалов исследования.....	45
Глава III. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГЕРПЕТИЧЕСКИМ КЕРАТИТОМ	
3.1 Исследование клинико-функциональных показателей органа зрения у больных с герпетическим кератитом на фоне озонотерапии роговицы.....	48
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	60
ВЫВОДЫ.....	66
ПРКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	67
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	68

Список сокращений

ВВЗ - вирус варицелла Зостер (опоясывающего лишая)

ВГД - внутриглазное давление

ВОЗ- всемирная организация здравоохранения

ВПГ -I - вирус простого герпеса I типа

ВПГ -II - вирус простого герпеса II типа

ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр

ГВЧ- герпес-вирусы человека

ГИ - герпетическая инфекция

ГК-герпетический кератит

ДНК- дезоксирибонуклеазная кислота

ИФН - интерферон

ОКС- озонкислородной смеси

СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

УФ-ультрафиолетовый

ХПП - химиопрепараты

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС-центральная нервная система

НЗО -Herpes Zoster Ophthalmicus

Введение.

Инфекционные заболевания глаз остаются одной из важных причин понижения зрения, слепоты, гибели глаза. Ведущее место среди инфекционной патологии органа зрения человека и прочные позиции в общей структуре заболеваемости глаз занимают герпесвирусные заболевания глаз. [34].

Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции (более чем 95%), они способны поражать практически все органы и системы его организма. Анализ глазной заболеваемости по Республике Узбекистан позволяет предположить, что более 40% амбулаторных и до 50% госпитализированных больных обращаются к врачу офтальмологу с воспалительной патологией глаз. До 80% временной нетрудоспособности при заболеваниях глаз обусловлены воспалительными процессами, имеющими предполагаемый или доказанный герпесвирусный характер заболевания. [16].

Герпес поражает почти все структуры глаза, по мнению ведущих специалистов, герпетические конъюнктивиты встречаются чаще, чем они диагностируются, но наиболее часто встречающейся и наиболее опасной

патологией глаза при офтальмогерпесе являются герпетические кератиты [19,34].

Вирус герпеса считается причиной 50-60% поражений роговицы и главной причиной роговичной слепоты [19]. Считается, что 95% герпетических кератитов являются рецидивами, возникшими через длительный срок после первичного инфицирования за счет вируса, находящегося в латентном состоянии в тройничном узле, роговице, слезной железе [34].

В последние годы значительно расширился спектр доказанных факторов риска рецидива герпетического кератита, связанных с внедрением новых технологий: рефракционная хирургия, ФПК, LASIK, катарактальная хирургия [69]. Часто наблюдается реинфекция латентным вирусом после кератопластики - от 0,5% до 10% [19,71]. Реактивация может возникнуть на фоне лечения препаратами антиглаукомной терапии - аналогами простагландинов: латанопростом, биматопростом. Латентный вирус может быть причиной нередко и гибели глаза [50].

Проблема лечения офтальмогерпеса, несмотря на применение все более новых противовирусных препаратов, актуальна, имеет важное социальное значение и далека от своего окончательного решения. Вопросы консервативной терапии и хирургического лечения офтальмогерпеса занимают одно из важных мест в лечении глазных заболеваний человека [19,34].

Тем не менее, многочисленные исследователи установили, что любой из этих способов не совершенен сам по себе, и поэтому, как правило, применение противовирусных средств является хотя и главной, но составной частью общей терапии. Разработка противовирусных средств в последние годы выдвинулась на одно из первых мест [13].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы в создании современных противовирусных препаратов, проблема терапии и профилактики офтальмогерпеса на сегодняшний день все еще остается

одной из ведущих среди самых острых проблем офтальмологии и далека от своего окончательного решения. В связи с этим создание новых эффективных противовирусных лекарственных средств и разработка методов лечения представляется весьма актуальной задачей и имеет важное социальное значение.

Цель исследования:

Изучение клинической эффективности озонотерапии при комплексном лечении герпетических кератитов.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку традиционного метода лечения герпетических кератитов и лечения с использованием озона.
2. На основании проведенных исследований разработать практические рекомендации, показания и противопоказания к применению озона при лечении больных герпетическим кератитом.

Научная новизна работы:

На основании вышеизложенных методов разработана комплексная схема лечения герпетических кератитов с применением озонотерапии.

Практическая значимость работы :

1. Результаты проведенного нами исследования помогли практическому врачу найти наиболее эффективный и безопасный метод лечения поверхностных форм герпетического кератита.

2. Комплексное лечение применением озонотерапии позволяет снизить частоту и тяжесть осложнений, сократить сроки лечения, улучшить ближайшие и отдаленные результаты герпетических кератитов. Применяемый аппарат «ОРИОН-СК14» безопасен, мобилен, доступен и технически прост в эксплуатации, что позволяет использовать его в широкой клинической практике, как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из: введения, трёх глав, обсуждений и выводов. Список литературы включает 47 источника отечественной и 82 зарубежной литературы. Диссертация изложена на 79 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 10 таблицей, 20 рисунками.

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликованы 4 журнальные статьи и 3 тезиса.

Диссертационная работа обсуждена на кафедральном совещании кафедры офтальмологии.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Озон, его свойства и механизм действия озона к герпесвирусным инфекциям

Озон — газ, обладающий специфическим запахом. Основная масса озона расположена в атмосфере в виде озоносферы на высоте от 10 до 50 км с максимумом концентрации на высоте 20 км. Озон образуется под действием ультрафиолетовых лучей с длиной волны до 185 нм [31]. Открытие озона как химического элемента относится к концу XVIII века. Впервые на практике озон был применён в области гигиены и очистки воды [40]. Располагаясь в верхних слоях атмосферы, он задерживает вредное для всего живого ультрафиолетовое излучение Солнца и поглощает инфракрасное излучение Земли, препятствуя её охлаждению [37]. Молекула озона состоит из трёх атомов кислорода [54, 99].

Озон является аллотропической модификацией кислорода и подобно кислороду обладает окислительными свойствами. Различие заключается в том, что озон как вещество с большим запасом внутренней энергии легко распадается и становится более сильным окислителем [31, 55,88]. Озон

относительно устойчив в кислых и нейтральных растворах, в высоких концентрациях токсичен [40].

Проведено большое количество экспериментальных исследований *in vitro* и на заражённых животных, в которых изучали инактивацию озоном широкого спектра бактерий и вирусов, в частности резистентных к наиболее применяемым антибактериальным препаратам и дезинфекторам [14,31].

Озон оказывает и вирулицидное действие [40, 68, 88]. В результате воздействия озона на вирусы происходит повреждение их нуклеиновой кислоты, что вызывает потерю вирусом способности к размножению и его гибель. Озон или образовавшиеся в крови под его действием пероксиды вступают в реакцию с молекулой М1-ацетилглюкозамина вируса, нарушая тем самым способность вируса к адгезии и проникновению в клетку. Окисление рецепторов клетки хозяина также препятствует проникновению вируса, прерывая тем самым цикл его размножения [40]. При прямом контакте с бактерией, вирусом или спорой действие озона связано главным образом с окислительным разрушением их капсида и повреждением дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот из-за воздействия на свободные электронные пары азота М-ацетилглюкозамина [31].

Кроме того, озонотерапия повышает количество и фагоцитарную активность нейтрофилов, увеличивает синтез интерферона, секреторного иммуноглобулина А и лизоцима, интерлейкинов-1 и -2, фактора некроза опухоли, стимулирует регенерацию клеток крови [31,40].

Количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе под действием озона, увеличивается с 14 до 24%, одновременно усиливается поглотительная активность фагов [40].

Озон характеризуется выраженным противогипоксическим эффектом, который объясняют улучшением реологических свойств крови, повышенной отдачей оксигемоглобином кислорода тканям и увеличением скорости микроциркуляции . Озон препятствует образованию в

кровеносном русле агрегатов эритроцитов в форме «моментных столбиков», типичных, например, для тромбоэмболии, тем самым улучшается проходимость эритроцитов по капиллярам. Введение озонированного перфузата улучшает реологические свойства крови и поддерживает высокую скорость микроциркуляции.

Другой механизм противогипоксического действия озона — его влияние на кислородозависимые процессы в организме. Озон способен стимулировать энергетический обмен путём оптимизации утилизации кислорода, энергетических субстратов в энергопродуцирующих системах, повышать энергетическую эффективность тканевых окислительных процессов [40].

Разрушение микроорганизмов и внутриклеточных паразитов происходит за счёт воздействия озона на клеточные мембраны и окисления рецепторов, при помощи которых паразит внедряется в клетку хозяина. Действуя на клеточные мембраны бактерий, озон вызывает их окисление [9, 24, 37, 40], а точнее образование пероксидов из фосфолипидов и липопротеинов клеточной мембраны бактерий, в результате чего она разрывается. При воздействии озона на вирусы происходит повреждение полипептидных цепей их оболочек, теряется способность вируса прикрепляться к клеткам-мишеням хозяина и возможность его репликации. В отличие от многих антисептиков озон не раздражает и не разрушает покровные ткани организма человека, поскольку в противоположность микроорганизмам клетки человеческого организма обладают системой антиоксидантной защиты [7, 24, 31, 44].

Он способствует нормализации показателей клеточного звена иммунитета, ускоряет хемотаксис, сокращает время адгезии, активирует переваривающую активность фагоцитов. Под его воздействием усиливается синтез цитокинов (интерферонов, интерлейкинов, фактора некроза опухоли альфа) лимфоцитами и моноцитами [124]. Озон оказывает модулирующее действие на уровень иммуноглобулинов и циркулирующих

иммунных комплексов в плазме крови [7, 40, 44]. Происходит выраженная стимуляция гуморального иммунитета, выражающаяся в увеличении титра иммуноглобулинов А, М и G в крови, что немаловажно для лечения инфекционных заболеваний [40].

Таким образом, основные механизмы действия озона сводятся к следующему: [1] бактерицидное, вирулицидное и микоцидное действие, [2] иммуномодулирующее действие, [3] улучшение микроциркуляции, [7] снижение тканевой гипоксии, [8] активация антиоксидантной системы и [9] снижение уровня атерогенных фракций в крови [40, 112].

На основании механизмов действия озона разработаны методы применения ОКС: [1] наружные, обеспечивающие прямое действие озона, и [2] парентеральные, приводящие к системному действию озона [15, 47, 88, 100].

К наружным методам введения ОКС относятся озоновое орошение в пластиковой камере, бальнеотерапия, различные варианты применения озонированной дистиллированной воды и оливкового масла, внутрисуставные и параартикулярные инъекции озона, регионарное лимфотропное введение ОКС.

К парентеральным методам введения относятся большая аутогемотерапия с ОКС, малая аутогемотерапия с ОКС, внутривенное и лимфотропное капельное введение озононасыщенного изотонического раствора натрия хлорида, внутривенное и внутриаартериальное введение, внутримышечные и подкожные инъекции, ректальные инфузии ОКС [7, 37, 40, 47, 100].

Современная установка для озонотерапии включает озонатор воздушного охлаждения, регулирующий скорость газового потока, и метрологическую систему, позволяющую измерять концентрацию озона в газовой смеси и водных растворах, а также деструктор неиспользованного озона. Озонатор должен обеспечивать широкий диапазон концентраций озона в газовой смеси (от 1 до 70-80 мкг/мл и более). При этом

концентрация озона должна плавно регулироваться по всем указанным диапазонам [9, 44].

Общими противопоказаниями для озонотерапии считают все состояния, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью (гемофилию, тромбоцитопению, геморрагический инсульт), заболевания щитовидной железы (гипертиреоз), гипогликемию, инфаркт миокарда, эпилепсию и другие судорожные припадки в анамнезе, острый панкреатит, обострение язвенной болезни желудка, артериальную гипотензию в течение длительного периода, алкогольное опьянение, период менструации, применение лекарственных препаратов, снижающих свёртываемость крови, индивидуальную непереносимость [27].

В настоящее время известны работы по использованию озона в офтальмологии [68, 74], которые посвящены лечению возрастной макулярной дегенерации сетчатки [56, 57, 110], вирусного конъюнктивита и кератита [102], дегенерации роговицы, гнойной язвы роговицы, пигментной дегенерации сетчатки [64, 94, 96], атрофии [111] и неврита зрительного нерва, дистрофических изменений сосудистой оболочки, миопии высокой степени, глаукомы [95], гемофтальма, регматогенной отслойки сетчатки, диабетической ретинопатии [9].

Проведено экспериментальное исследование по изучению влияния озона при субконъюнктивальном введении на активность ферментов антиоксидантной системы в стекловидном теле, влаге передней камеры и хрусталике. Исследования показали, что озонированный раствор в слабых концентрациях повышает активность ферментов антиоксидантной системы, а в высоких концентрациях угнетает её [31].

Опубликованы данные о применении препаратов озона в виде аппликаций при вирусном конъюнктивите и заболеваниях роговицы [102], таких как дегенерация роговицы вследствие воспалительных процессов и химических ожогов. Наблюдали ускорение репаративных процессов в острую фазу воспалительных заболеваний переднего отрезка глазного

яблока. Однако в случаях стойкого помутнения роговицы эффекта не было [31].

1.2. Вирус простого герпеса - строение и этапы репродукции.

По данным ВОЗ, заболевания, обусловленные ВПГ, занимают второе место (15,6%) в мире после гриппа (35,8%), как причина смертности от вирусных инфекций [50,52].

Вирус простого герпеса (*Virus herpes simplex*) один из наиболее изученных в семействе герпесвирусов, именно из очага лабиального герпеса был выделен первый вирус из семейства герпесвирусов - вирус простого герпеса [33]. ВПГ обладает дерматотропными, нейротропными и мезодермотропными свойствами, а по мнению некоторых авторов - пантропизмом [11]. Постоянным хозяином ВПГ является человек, чувствительны к нему и многие животные: собаки, обезьяны, кролики, голуби, гуси, и т.д.

Первичное заражение вирусом простого герпеса происходит в раннем детстве, у 80% протекает бессимптомно или с субклиническими проявлениями [22]. G. Budding с соавт. (1953) показали, что 60% детей в возрасте 5 лет заражены вирусом простого герпеса, а в возрасте 15 лет - 90%. Г.И. Кричевская (1977) сообщила об обнаружении в сыворотке крови нейтрализующих вирус антител у 100% взрослых и 78% детей. В организм вирус проникает через кожу и слизистые оболочки рта, глаза и сохраняется в латентном состоянии на протяжении всей жизни, периодически вызывая обострения заболевания различной локализации. Экспериментальные данные указывают на два пути распространения герпетической инфекции в организме — гематогенный и невральный [6,22]. По мнению J. Rajcani, J. Szanto (1983) невральный путь распространения является основным.

ВПГ поражает различные органы и ткани, в частности глаза (кератит, кератоконъюнктивит, увеит, хориоретинит, неврит), ЦНС (энцефалит, миелит, энцефаломиелит), печень (гепатит новорожденных и взрослых),

слизистые оболочки (стоматит, афтозные язвы, поражение половых органов) и кожные покровы (экзема, везикулярные высыпания).

В глаз ВПГ проникает следующими путями: 1) экзогенным - через эпителий и нервы конъюнктивы, роговицы; 2) эндогенным — гематогенно и неврално (по чувствительным, двигательным и симпатическим нервам).

ВПГ вызывает острую, хроническую и латентную инфекцию. При латентной инфекции защитные силы организма (интерферон, антитела, ингибиторы, клеточные и общефизиологические реакции) не способны ликвидировать или элиминировать вирус, который может длительно персистировать в организме, не вызывая деструкции клеток [10].

Геном ВПГ сохраняется в коже, слюне, слизистых оболочках (в том числе и конъюнктиве), роговице и слезной железе [22].

Герпесвирусами хронически инфицированы 85-96% обследованных, среди них преобладает вирус простого герпеса I типа [33,34]. Реактивация ВПГ происходит при неблагоприятных обстоятельствах и при снижении иммунологической реактивности организма. Заставить активизироваться ВПГ способны любые неблагоприятные условия: переохлаждение или перегревание, стресс или инфекция, беременность, высокая доза алкоголя, а иногда и не поддающиеся вычислению сугубо индивидуальные для человека факторы. [34].

ВПГ представляет собой сложную структуру, окруженную капсидом икосаэдрической формы, состоящим из 162 капсомеров. Вирионы ВПГ содержат 4 структурных компонента:

1) центрально расположенный нуклеоид («ядро») с заключенной в нем линейной двунитчатой ДНК-нуклеокапсид;

2) икосаэдрический капсид (белковая капсула, заключающая нуклеоид, состоящая из 162 трубчатых полых капсомеров, уложенных по кубическому типу симметрии);

3) капсулу (суперкапсидная структура, представляющая собой трехслойную мембрану неправильной формы);

4) оболочку вириона (чехол) разнообразной формы диаметром до 210 нм, ее толщина составляет около 20 нм [5,34].

Наружная оболочка вирусных частиц, состоящая из белков, липидов и углеводов, имеет три слоя, аналогично трехслойной структуре клеточной оболочки. От ее сохранности во многом зависят инфекционные свойства вируса. Оболочка и капсид не имеют общих антигенов [22,34]. Основная часть нуклеоида двунижчатая ДНК, являющаяся носителем инфекционных и наследственных свойств вируса. ДНК ВПГ соединена с остатками фосфорной кислоты, дезоксирибозы и органическими основаниями (аденин, гуанин, цитозин и тимидин). Двойная спираль ДНК при репродукции расщепляется по длине на две полинуклеотидные цепочки, каждая из них с помощью ферментов присоединяет к себе соответствующие основания, остатки дезоксирибозы и фосфорной кислоты.

Цикл репродукции ВПГ включает следующие этапы:

1) период адсорбции и проникновения вируса в клетку и освобождение его нуклеиновой кислоты от белковой оболочки;

2) скрытый (латентный) период — перестройка вирусом метаболизма клетки и синтез специфических ферментов, необходимых для репродукции вируса;

3) период усиленного синтеза нуклеиновых и белковых компонентов вируса в клетках;

4) формирование в клетке инфекционных частиц;

5) выход зрелых вирионов из клетки в среду [33].

Из всего вышесказанного можно заключить, что из семейства герпесвирусов человека ВПГ один из наиболее распространенных и опасных для человека вирусов и знание разных звеньев его репликации и характера жизнедеятельности, помогает исследователям в поиске способов борьбы с ним в создании эффективных противовирусных препаратов в разработке и изучении комплексного подхода в лечении герпетических

заболеваний в зависимости от этапов взаимодействия вируса с клеткой хозяина.

1.3 Герпесвирусы и его роль в инфекционной патологии глаз.

Герпесвирусная инфекция (ГИ) глаз в настоящее время остается одной из острых проблем офтальмологии, характеризуется широким распространением, склонна к тяжелому течению, осложнениям и частым рецидивам, является одной из первых причин понижения зрения, слепоты и потере трудоспособности больных. По данным различных авторов, за последние несколько десятилетий, частота развития герпетических поражений глаз неуклонно повышается [21,34]

Общепризнано, что за последние годы отмечается не только учащение, но и утяжеление герпетических кератитов и кератоувеитов. Герпес является причиной развития кератита у 20-57% взрослых больных и 70-80% у детей [28,36]. Герпетический кератит, а особенно рецидивирующие его формы, составляют в настоящее время основную часть инвалидизирующей патологии роговицы во всем мире (в России, США и др. странах мира) [19,34].

Процентное соотношение различных форм ГК во Франции по данным 2002 года составило: древовидный ГК- 56,3%; стромальный кератит- 29.5%; географический кератит - 9.8%. Из других глазных поражений, которые в 35% случаев были связаны с кератитами, конъюнктивиты составили - 18.8%; увеиты - 11.8%; поражение век - 8.6% [18,59].

Увеличение процента заболеваемости офтальмогерпесом связывают с широким использованием стероидных препаратов, а также с увеличением числа эпидемий гриппа, которые провоцируют вспышки вирусных поражений глаз [19].

Рецидивирующий офтальмогерпес - наиболее частая форма глазных поражений при ВПГ, развивающаяся в условиях циркулирующих в организме антител. Возрастающая заболеваемость и прогрессирующая

потеря зрения с каждой атакой выдвигают рецидивирующий офтальмогерпес в число серьезных медицинских проблем. По данным Е.Е. Сомова (1996), рецидивирующий офтальмогерпес чаще встречается у мужчин - около 72%.

Семейство *Herpesviridae* насчитывает более 100 представителей, из которых известно 8 патогенных для человека: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), вирус варицелла-зостер (ВВЗ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), герпес-вирусы человека 6-го, 7-го и 8-го типов (ГВЧ-6, ГВЧ-7, ГВЧ-8). Семь герпес-вирусов (кроме ГВЧ-8) рассматриваются как этиологические факторы воспаления тканей глаза [17,20,23,29,30,35,38,39,48,58,66,67,97].

Все герпес-вирусы в той или иной степени обладают тропизмом к нервной ткани, клеткам кожи и слизистых, а также способностью проживать и размножаться в лейкоцитах и лимфоцитах. Для герпес-вирусов характерно латентное (скрытое) течение инфекции, которая может реактивироваться при определенных условиях [105,113,115,121].

ВПГ-1, ВПГ-2 и ВВЗ объединяются общими свойствами — «проживанием» в ядрах нейронов, способностью передвигаться анте- и ретроградно внутри аксонов, (формированием пузырьковых (везикулезных) элементов в слизистых оболочках (в том числе и внутренних органов) и коже. Геномы всех трех вирусов имеют сходное строение с небольшими вариациями, определяющими, по-видимому, несколько различающиеся типы клинических проявлений [20,83]. ВПГ-1 и ВПГ-2, как уже отмечалось в более ранних трудах, способны как к орофациальным, так и к генитальным поражениям, современные публикации подтверждают этот факт [23,51]. По данным литературы, в развитых странах отмечается тенденция к росту числа случаев первичного герпетического кератита, обусловленного ВПГ-1 [70,73,81]. Возможно, что высокий уровень общественной гигиены и как следствие снижение вероятности заражения этим вирусом через слизистую рта в раннем

детском возрасте ведут к смене «входных ворот» инфекции (эту роль начинает выполнять глазная поверхность). С другой стороны, на фоне эпидемии генитального герпеса растет удельный вес поражений глаз, обусловленных ВПГ-2, у детей, матери которых страдают хронической герпетической инфекцией [42,75,117,125].

ВВЗ вызывает два разных по своим клиническим проявлениям заболевания — ветряную оспу и *Herpes Zoster* (опоясывающий лишай). У детей при ветряной оспе (остром инфекционном системном заболевании) может в 3—5% случаев наблюдаться поражение роговицы. После стихания клинической картины ветряной оспы ВВЗ мигрирует в чувствительные ганглии, «оседая» в ядрах нейронов до момента возможной реактивации. Если реактивация ВВЗ произошла из тройничного узла с поражением его первой (глазной) ветви, то развивается так называемый *Herpes Zoster Ophthalmicus* (HZO) — симптомокомплекс, включающий болевой синдром в соответствующей зоне иннервации и кожные высыпания [32,86,98,109]. Вероятность поражения глаз при этом составляет по данным разных авторов от 7 до 50%, что в пересчете на реальное количество населения земного шара составляет значительную цифру — до нескольких десятков миллионов человек [104,109,113].

ЦМВ — герпес-вирус, инфицирование которым происходит от человека человеку через секрет слюнных желез (основное место его персистенции). Первичное инфицирование ЦМВ происходит или в бессимптомной форме, или в виде мононуклеозоподобного синдрома. Доля имеющих антитела к ЦМВ составляет в мировом масштабе от 45% в развитых странах до 100% в развивающихся регионах — Африке, Южной Америке, Азии [29,53]. Существенным фактом для офтальмологов является способность ЦМВ поражать клетки сетчатки, а также эпителий конъюнктивы и роговицы [84,129].

ВЭБ поражает В-лимфоциты, но способен также инфицировать эпителиальные клетки, эпителий конъюнктивы и роговицы в частности

[116,123]. Большинство взрослых имеют антитела к ВЭБ, встреча данного вируса и организма может протекать в виде острой системной инфекции (инфекционный мононуклеоз) или же быть бессимптомной [65,90]. В обоих случаях устанавливается скрытая инфекция, при активизации которой наблюдаются самые различные формы поражения органов и систем — пневмония, гепатит, лимфаденопатия, нейтропения, эозинофилия, тромбоцитопения, кератоувеит [65,90,91].

ГВЧ-6 и ГВЧ-7 распространены повсеместно, являются этиологическими агентами внезапной экзантемы новорожденных, синдрома хронической усталости, кроме того, ассоциируются с тяжелыми инфекциями центральной нервной системы, гепатитами, пневмонитами [60]. Согласно сероэпидемиологическим данным, большинство детей от двух до четырех лет имеют антитела к этим вирусам [38,78].

Кератит — доминирующая форма герпетической инфекции глаз, что обусловлено рядом предрасполагающих факторов. Во-первых, гистологическими особенностями роговицы — в норме в ней отсутствуют кровеносные и лимфатические сосуды, что затрудняет контроль со стороны иммунной системы и, безусловно, снижает скорость «развертывания» противовирусной защиты [20,35]. Во-вторых, известно, что ВПГ используют нейроны чувствительных ганглиев и как место пребывания, и как транспортную структуру [43,70,97]. Эти факты, наряду с высокой плотностью нервных окончаний в слоях роговицы, создают предпосылки для локального накопления вирусных частиц и соответственно для развития герпетического кератита при определенных условиях [73,76,81,98,106,114,115]. Еще в 1976 г. С. Dawson и В. Togni [67] впервые показали, что ВПГ-кератит является причиной «номер один» роговичной слепоты. В настоящее время ВПГ лидирует как этиологический фактор развития роговичного изъязвления [66]. По расчетным данным, сделанным на основании статистических отчетов ВОЗ, в мире ежегодно

регистрируется в среднем до 1,5 млн новых случаев кератита, обусловленного ВПГ [87,126].

Доминирующая форма поражения роговичного эпителия — так называемые «древовидные» язвы с округлыми утолщениями («луковицами») на концах разветвлений — патогномичный признак поражения роговицы ВПГ. До настоящего времени морфогенез этих фигур не совсем ясен. Ранее считалось, что своеобразный вид поражений обусловлен дихотомическим делением роговичных нервов [20]. Метод бесконтактной фоторегистрации изменений роговицы при большом увеличении с использованием раствора флюоресцеина натрия и бенгальского розового позволил Н. Tabery [122] сделать вывод о том, что древовидные фигуры в поверхностных слоях роговицы формируются путем слияния больших и малых очагов. Последние, по мнению автора, возникают одновременно и представляют собой зоны цитопатического воздействия ВПГ на эпителиальные клетки. При использовании раствора флюоресцеина натрия выявлена его диффузия сквозь дефекты эпителия к строме, что говорит об альтерации глубоких слоев даже при поверхностных поражениях. Торпидность течения легких, на первый взгляд, поражений эпителия может быть отчасти объяснена этим наблюдением. В этой связи интересны результаты экспериментальных работ Т. Wuest и D. Carr [127], показавших, что инфицированные ВПГ эпителиальные клетки запускают процесс формирования «патологических» лимфатических и кровеносных сосудов, растущих в глубокие слои стромы. Можно предположить, что в роговице человека при герпетическом кератите происходят аналогичные события и новообразованные лимфатические сосуды служат своего рода «каналом» для вирусной инвазии вглубь стромы и далее.

Кератит на фоне *Herpes Zoster Ophthalmicus* (HZO) обусловлен локальным размножением ВВЗ, причем вирус попадает в ткани глаза по веточкам назоцилиарного нерва (длинным цилиарным нервам) и начинает

активно размножаться в тканях глаза [39]. По мнению ведущих отечественных офтальмологов, поражение роговицы ВВЗ может иметь сходные клинические проявления с таковыми при ВПГ — наблюдаются точечные, древовидные, стромальные поражения, а также сочетания поражений роговицы с воспалением сосудистой оболочки (кератоувеиты) [20,29,30,32,39,41]. Древовидный кератит при поражении ВВЗ отличается меньшей выраженностью терминальных «луковиц» на концах разветвлений [107]. Laflamme (1976) и Partamiam (1981) предположили, что при НЗО возможна коинфекция ВПГ (как причина кератита) и ВВЗ (как причина кожных поражений) [85]. Последние вирусологические исследования в этой области подтверждают такую возможность [81,82]. Существенным в случае кератоувеита при НЗО (вне зависимости от возраста и тяжести кожных высыпаний) является настороженность офтальмолога в плане «исподволь» начинающегося воспаления структур сосудистой оболочки, грозящего в дальнейшем серьезными постувеальными осложнениями (секторальная атрофия радужки, окклюзия зрачка, вторичная глаукома и прочее) [17]. В литературе описаны также случаи так называемого «zoster sine herpete» — болевого синдрома без кожных высыпаний, обусловленного реактивацией ВВЗ, следствием таких состояний также могут быть воспалительные процессы в глазном яблоке [4,17,66,93], поэтому отсутствие кожных высыпаний не должно быть основанием для исключения диагноза НЗО.

Доминирующими формами поражения глаз при ВЭБ-инфекции по данным литературы являются оптический неврит и хориоретинит, хотя этот вирус может играть определенную роль и при увеитах, особенно в качестве коинфекции с другими герпес-вирусами [98]. В небольшом проценте наблюдений ВЭБ выделяется у пациентов без признаков воспаления в роговице, поэтому говорить о доказанном ВЭБ-кератите возможно в тех ситуациях, когда обнаруживаются или повышенные количества вируса, или выявляется повышение уровня соответствующих

классов антител в сыворотке крови [91,98,101]. Кератит как самостоятельную форму реактивации хронической инфекции ВЭБ у четырех пациентов впервые описала Элис Матоба в 1986 г. [90,92]. R. Sundmacher [119] приводит доказанный случай интерстициального кератита при реактивации хронической ВЭБ-инфекции. Ямамото выделил дезоксирибонуклеазную кислоту (ДНК) ВЭБ из влаги передней камеры у 16 из 55 пациентов при увеитах без иммунодефицита, что может свидетельствовать о вероятной роли этого вируса в развитии интраокулярного воспаления [128].

ЦМВ известен практикующим офтальмологам как причина ЦМВ-ретинита у иммунокомпromетированных лиц, но в последнее время настораживает большое количество сообщений, описывающих поражение этим вирусом эндотелия роговицы [32, 58,84, 89,121,129]. Впервые в зарубежной литературе ЦМВ-эндотелиит как нозологическую форму описал R. Sundmacher [120] у новорожденного с внутриутробной инфекцией, вызванной ЦМВ. ЦМВ-эндотелиит проявляется отеком роговицы преимущественно в задних отделах, формированием «монетовидных» роговичных преципитатов, в части случаев — передним увеитом, офтальмогипертензией. Вероятность ведущей роли ЦМВ возрастает при клинически торпидном к кортикостероидам течении увеита. Тем не менее синдром «вирусного эндотелиита» нельзя отнести к патогномоничным признакам поражения именно ЦМВ, он также наблюдается при инфекции вирусами простого герпеса, ветрянки-зостер и эпидемического паротита [79,82]. R. Sundmacher не исключает роль ЦМВ в развитии синдрома Познера—Шлоссмана [119]. Г.И. Кричевская и соавт. [29] исследовали роль активной ЦМВ-инфекции при воспалительной патологии у взрослых и детей. В группе взрослых в 18% случаев серологическими методами была подтверждена реактивация ЦМВ-инфекции, причем в трети случаев отмечалась заинтересованность роговицы.

Роль ГВЧ-6 и ГВЧ-7 в развитии воспалительной офтальмопатологии в настоящее время активно обсуждается [38,60,78]. Имеются сообщения о роли ГВЧ-6 в развитии СПИД ассоциированного ретинита, увеита, кератита и оптической нейропатии [60,103]. Несмотря на то что персистенция ГВЧ-6 может происходить в клетках крови — лейкоцитах, моноцитах, Т-лимфоцитах, S. Sugita и соавт. [118] предполагают, что источником реактивации ГВЧ-6 при интраокулярном воспалении являются собственно клетки сосудистой оболочки или сетчатки, а не гематогенный занос ГВЧ-6. ГВЧ-6 может быть причиной как переднего увеита, так и эндофтальмита, а также самостоятельной причиной (или в паре с ВПГ) инфекционного кератита, что подтверждают и современные работы отечественных авторов [30,120]. Е.А. Миронкова и соавт. [38] полагают, что ГВЧ-6 может являться причиной тяжелых язвенных поражений роговицы, а также быть фактором, оказывающим негативное влияние на прозрачное приживление роговичного трансплантата. S. Sugita и соавт. [118] и Y. Aгао и соавт. [49] указывают, что ГВЧ-6 способен персистировать в клетках пигментного эпителия с развитием клинической симптоматики. Н. Yokogawa и соавт. [129] приводят, случай эндотелиита при ко-инфекции ЦМВ и ГВЧ-6, отмечая при этом положительный эффект от местного применения ганцикловира в виде 0,15% глазного геля и системного ацикловира внутрь. В 2010 г. Т. Inoue и соавт. [79,108] впервые описали клинический случай эндотелиита, вероятной причиной которого был ГВЧ-7. Авторы сообщили о значительном снижении количества ГВЧ-7 во влаге передней камеры, а также о купировании симптомов на фоне местного применения ганцикловира в виде 0,15% геля.

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что при размножении герпес-вирусов в роговице наблюдается широкий спектр клинических форм — поверхностных (эрозии и язвы переднего эпителия), глубоких (с вовлечением стромы и эндотелия), очаговых — единичных и мультифокальных. Кроме того, площадь поражения, его локализация и

форма также могут значительно варьировать. Практикующего офтальмолога такое разнообразие видов герпес-вирусных кератитов ставит в затруднительное положение, так как при отсутствии древовидного поражения кератит часто расценивается как бактериальный, травматический или даже (при невнимательном осмотре) как конъюнктивит. Несмотря на возросший в последние годы потенциал диагностических возможностей для выявления герпес-вирусной инфекции в короткие сроки — иммунофлюоресцентный метод, полимеразная цепная реакция в реальном времени, проточная флоуметрия, — эти современные методики доступны, как правило, для пациентов крупных офтальмологических центров. На уровне поликлинического звена провести лабораторную диагностику инфекционного процесса, особенно в короткие сроки, зачастую не представляется возможным. Неверный клинический диагноз ведет к назначению антибактериальной, противовоспалительной, слезозаместительной или иной терапии, что в лучшем случае не приводит к излечению, а в худшем — приводит к быстрому прогрессированию кератита. Все это в большинстве случаев заставляет назначать противовирусную терапию *ex juvantibus*. Такой подход оправдывает себя хотя бы тем, что, согласно данным масштабного ретроспективного анализа причин кератитов МНИ И им. Гельмгольца (1978—2007 гг.), герпетическая природа процесса стоит на первом месте [35]. Если клиническая картина кератита определяется размножением герпес-вирусов, то в течение 1—3 сут от эмпирической терапии противовирусными средствами (аналогами нуклеозидов) следует ожидать значительной положительной динамики [61,62,63,80]. Аналоги нуклеозидов — вещества, имеющие химическое сходство с естественными нуклеозидными основаниями, что способствует их быстрому проникновению через мембраны клеток. Далее, внутри «больной» клетки аналог нуклеозидов превращается в активное вещество (трифосфат), блокирующее синтез вируса. Для здоровой клетки роговицы аналог

нуклеозида достаточно инертен, так как образование активной формы протекает с участием ферментативной системы вируса.

Герпес-вирусы способны размножаться в любых органах и тканях, поэтому глазное яблоко можно рассматривать как одну из гистологических «мишеней» этих политропных микроорганизмов. При этом, однако, необходимо помнить, что глаз — уникальный в иммунологическом смысле орган, так как здесь действуют законы сдерживания воспалительных процессов для сохранения прозрачности оптических сред и реализации основной функции органа зрения — получения и проведения зрительной информации. Иными словами, герпес-вирусы, стремясь попасть в глаз, достигают заведомо иммуносупрессивной среды, в которой начинают активно реплицироваться, обладая колоссальным деструктивным потенциалом [25,26,105,106,121].

Вероятность рецидива после перенесенного впервые герпетического кератита достигает 33%, вероятность повторных обострений после первого рецидива до 50-75%) [36]. По мнению Н.Е.Кaufman (1973), если больной имеет первую атаку герпетического кератита, то 25%о вероятности, что он будет иметь повторную атаку в ближайшие 2 года, при повторной атаке 43% вероятности иметь очередной рецидив в последующие 2 года. Каждый последующий рецидив протекает более тяжело, хуже поддается консервативной терапии, увеличивается длительность заболевания, количество осложнений (изъязвление, перфорация роговицы и др.), чаще требуется оперативное вмешательство. Считается, что 95%) герпетических кератитов являются рецидивами, возникшими через длительный срок после первичного инфицирования [34].

Разработано и опубликовано много классификаций офтальмогерпеса [19,22,48,77], которые носят преимущественно описательный характер и ограничиваются, как правило, герпетическими кератитами.

Герпетические кератиты занимают особое место в патологии роговицы. Это наиболее часто встречающаяся патология роговицы, по тяжести такие

кератиты занимают одно из первых мест. Офтальмогерпес привлекает к себе внимание во всем мире ввиду особой тяжести и рецидивирующего течения. Существует несколько классификаций офтальмогерпеса, включающих поражения не только роговой оболочки, но и задних отделов глазного яблока. В этом разделе мы остановимся на классификации А.Б. Кацнельсона, которая, на наш взгляд, более понятна и отражает основные особенности герпетических кератитов.

Герпетические кератиты делятся на (по классификации А.Б. Кацнельсона)[12]:

- ❖ первичные, возникающие при первичном заражении вирусом, чаще в детском возрасте. Воспалительный процесс развивается или сразу после проникновения вируса в организм, или через некоторый период;
- ❖ послепервичные, возникающие на фоне латентной вирусной инфекции при наличии гуморального и местного иммунитета и свойственны взрослому человеку.

Первичные герпетические кератиты включают:

- герпетический блефароконъюнктивит (фолликулярный, пленчатый);
- эпителиальный кератит;
- кератоконъюнктивит с изъязвлением и васкуляризацией роговицы.

Послепервичные герпетические кератиты включают

Поверхностные формы:

- эпителиальный кератит;
- субэпителиальный точечный кератит;
- древовидный кератит.

Глубокие (стромальные) герпетические кератиты включают:

- метагерпетический (амебовидный) кератит;
- дисковидный кератит;
- глубокий диффузный кератит;
- кератоиридоциклит

Таким образом, совершенно очевидно, что офтальмогерпес из-за широкой распространенности, частых рецидивов (причиной которых могут быть разнообразные факторы, начиная от стресса и переохлаждения до хирургических вмешательств на роговице), тяжелых осложнений и последствий, из-за возможного поражения практически всех оболочек глаза, является одной из серьезных проблем инфекционной патологии органа зрения и поэтому ее лечение, предупреждение рецидивов и осложнений требует очень серьезного и глубокого изучения.

1.4. Основные направления в лечении и профилактике офтальмогерпеса. Применение озона при лечении офтальмогерпеса.

Проблема лечения офтальмогерпеса, несмотря на применение все более новых противогерпетических препаратов, актуальна, имеет важное социальное значение и далека от своего окончательного решения. Вопросы консервативной терапии и хирургического лечения офтальмогерпеса занимают одно из важных мест в лечении глазных заболеваний человека [19,34]. Проблема лечения офтальмогерпеса разрабатывается по нескольким направлениям:

I. Поиск новых лекарственных средств (противовирусные препараты, интерферон и его индукторы, ферменты и их ингибиторы, гормоны, иммуномодуляторы и т.д.);

II. Разработка антигерпетических вакцин;

III. Использование хирургических и физиотерапевтических методов; Создание современных лекарственных форм с новыми и уже известными терапевтическими препаратами (продолгованные растворы, гидрогели, пленки, контактные линзы) [45]. Иммуностимулирующие методы:

- *Лазерное облучение крови особенно эффективно при сочетании с иммуномодуляторами.* При такой схеме лечение быстрее происходит заживление, регресс местных и общих явлений, увеличивается время ремиссии в 3-4 раза.

- *Лекарственный электрофорез иммуномодуляторами, витаминами, противовирусными препаратами.* Происходит сочетанное воздействие на организм постоянного тока и вводимых с его помощью веществ. Вводимые в сосудистое русло через слизистую оболочку носа иммуномодуляторы индуцируют развитие Т-лимфоцитов, усиливаются захват и возможность подавления возбудителя. Содержащиеся в препаратах пептиды при взаимодействии с Т-лимфоцитами повышают их функциональную активность.

- *Инфракрасная лазеротерапия.* Проникая внутрь тканей, излучение активирует гормональную функцию желез внутренней секреции, кроветворение, репаративные процессы в нервной, мышечной и костных тканях, усиливается деятельность иммунокомпетентных органов и систем. Все это приводит к активации клеточного и гуморального иммунитета.

- *Селективная хромотерапия.* Красное или синие видимое излучение способствует фотореактивации антиоксидантных ферментов в очаге воспаления. Проводится дистанционное и стабильно воздействие на зону высыпаний, либо покраснения и зуда. Зазор между кожей и излучателем минимальный. Время воздействия на поле составляет до 45 секунд. В один сеанс облучается не более 8 полей.

- *Красная лазеротерапия.* Показана при воспалительных заболеваниях кожи, подкожной жировой клетчатки, поверхностных тканей, герпесе. Происходит активация гемолимфоперфузии облучаемых тканей, наряду с торможением перекисного окисления липидов, это приводит к разрешению инфильтративно-экссудативных процессов и ускорению пролиферации в очаге воспаления. Используется лазерное облучение в проекции воспалительного очага.

- *Лазеркоагуляция.* Используют термическое воздействие лазерного излучения, которое дает особенно выраженный терапевтический эффект при сосудистой патологии глаза: лазеркоагуляция сосудов роговицы радужки, сетчатки, трабекулопластика, а также воздействие на роговицу

ИК-излучением (1,54-2,9 мкм), которое поглощается стромой роговицы, с целью изменения рефракции. Среди лазеров, позволяющих коагулировать ткани, в настоящее время по-прежнему наиболее популярным и часто используемым является аргоновый лазер.

- *Фотодеструкция (фотодисцизия).* Благодаря высокой пиковой мощности под действием лазерного излучения происходит рассечение тканей. В его основе лежит электрооптический "пробой" ткани, возникающий вследствие высвобождения большого количества энергии в ограниченном объеме. При этом в точке воздействия лазерного излучения образуется плазма, которая приводит к созданию ударной волны и микроразрыву ткани. Для получения данного эффекта используется инфракрасный YAG-лазер.

- *Фотоиспарение и фотоинцизия.* Эффект заключается в длительном тепловом воздействии с испарением ткани. С этой целью используется ИК СО₂-лазер (10,6 мкм) для удаления поверхностных образований конъюнктивы и век.

- *Фотоабляция (фотодекомпозиция).* Заключается в дозированном удалении биологических тканей. Речь идет об эксимерных лазерах, работающих в жестком УФ-диапазоне (193 нм). Область использования: рефракционная хирургия, лечение дистрофических изменений роговицы с помутнениями, воспалительные заболевания роговицы, оперативное лечение птеригиума и глаукомы.

- *Лазерстимуляция.* С этой целью в офтальмологии используется низкоинтенсивное красное излучение He-Ne-лазеров. Установлено, что при взаимодействии данного излучения с различными тканями в результате сложных фотохимических процессов проявляются противовоспалительный, десенсибилизирующий, рассасывающий эффекты а также стимулирующее влияние на процессы репарации и трофики. Лазерстимуляция в офтальмологии применяется в комплексном лечении увеитов склеритов, кератитов, экссудативных процессов в передней камере

глаза, гемофтальмов, помутнений стекловидного тела, преретинальных кровоизлияний, амблиопий, после операционных вмешательств ожогов, эрозий роговицы, некоторых видах ретино- и макулопатии. Противопоказаниями являются увеиты туберкулезной этиологии, гипертоническая болезнь в стадии обострения, кровоизлияния сроком давности менее 6 дней.

Первые четыре направления использования лазеров в офтальмологии относятся к хирургическим, а лазерстимуляция и к терапевтическим методам лечения.

Озонотерапия. Ведущим свойством озона при герпесе является его вируцидное действие, направленное на поверхностные рецепторы вируса, в результате чего клетки (объект нападения вирусов), становится для них недостижимыми. Он оказывает значительное иммуномодулирующее действия озона на организм.

Пути введение озона при герпетического кератита

На основании механизмов действия озона разработаны методы применения ОКС: [1] наружные, обеспечивающие прямое действие озона, и [2] парентеральные, приводящие к системному действию озона [15, 47, 88, 100].

К наружным методам введения ОКС относятся озоновое орошение в пластиковой камере, бальнеотерапия, различные варианты применения озонированной дистиллированной воды и оливкового масла, внутрисуставные и параартикулярные инъекции озона, регионарное лимфотропное введение ОКС. К парентеральным методам введения относятся большая аутогемотерапия с ОКС, малая аутогемотерапия с ОКС, внутривенное и лимфотропное капельное введение озонасыщенного изотонического раствора натрия хлорида, внутривенное и внутриартериальное введение, внутримышечные и подкожные инъекции, ректальные инфузии ОКС [7, 37, 40, 47, 100].

Современная установка для озонотерапии включает озонатор воздушного охлаждения, регулирующий скорость газового потока, и метрологическую систему, позволяющую измерять концентрацию озона в газовой смеси и водных растворах, а также деструктор неиспользованного озона. Озонатор должен обеспечивать широкий диапазон концентраций озона в газовой смеси (от 1 до 70-80 мкг/мл и более). При этом концентрация озона должна плавно регулироваться по всем указанным диапазонам [9, 44].

1.5 Сравнительная оценка основных методов профилактики и лечения вирусных инфекций

Лечение больных рецидивирующим герпесом представляет сложную задачу, требует дифференцированного подхода в зависимости от клинической формы заболевания, а также состояния иммунной системы пациента, важным этапом комплексного лечения таких больных является санация от сопутствующих бактериальных инфекций. Приходится констатировать, что даже комплексная терапия больных ГИ, к сожалению, не предотвращает рецидивов болезни и не оказывает существенного влияния на их частоту [72].

Стратегическое направление на комплексный подход при лечении больных рецидивирующими формами герпесвирусных инфекций является целесообразным и обоснованным [6,34]. Использование комбинаций противовирусных препаратов, имеющих различную химическую структуру и принципиально различный механизм действия, может приводить к усилению антивирусного эффекта аддитивного или синергидного характера. Это позволяет снизить токсическое воздействие препаратов за счет адекватного противовирусного действия комбинаций в меньших концентрациях по сравнению с использованием каждого соединения в отдельности. Кроме того, комбинированное применение противовирусных средств с различным механизмом действия (ХПП с

интерферонами, индукторами ИФН, иммуномодуляторами, антиоксидантами и вакциной) снижает или предотвращает вероятность появления резистентных мутантов вирусов герпеса. Такой подход представляется единственно верным и перспективным и позволит предложить эффективные пути и схемы терапии рецидивирующего герпеса, а также новые группы лекарственных средств на основе целенаправленного, а не эмпирического скрининга [6,34].

Исследования вирусной флоры при герпетических кератитах показали, что в конъюнктиве помимо герпеса, могут находиться аденовирусы, антигены гриппа, парагриппа и риновирусов, хотя последние три инфекции — это респираторные вирусы, неспособные самостоятельно вызвать инфекционный процесс в глазу, но во многих работах было показано, что смешанная вирусная инфекция может способствовать как реактивации латентной герпетической инфекции, так и более тяжелому и затяжному течению острой ГИ глаза и атипичным проявлениям болезни [34].

Данные литературы показывают, что комбинированное применение противовирусных препаратов, имеющих различную химическую структуру и принципиально различный механизм противовирусного действия, в частности ИФН с ХПП, может приводить к усилению антивирусного эффекта аддитивного или синергидного характера, а при смешанной вирусной или бактериально-вирусной герпетической инфекции единственно верным способом лечения.

Несмотря на это противовирусные препараты нового поколения действуют непосредственно на вирус, препятствует его репликации, тем самым не давая размножаться. Это действие происходит только в заражённых вирусом клетках и не повреждает здоровые клетки, тем самым не задерживается реэпителизация эпителия роговицы.

Таким образом, анализ литературы, посвященной вопросам этиологии, патогенеза, клиники и лечения герпетической инфекции показывает, что

герпесвирусная инфекция глаз в настоящее время остается одной из острых проблем офтальмологии, характеризуется широким распространением, склонна к тяжелому течению, осложнениям и частым рецидивам, что приводит к значительному снижению зрения, слепоте и потере трудоспособности больных, в связи с чем проблема лечения офтальмогерпеса, несмотря на применение все более новых противовирусных препаратов, актуальна, имеет важное социальное значение и далека от своего окончательного решения.

До появления специфических противовирусных средств для лечения герпетических заболеваний использовались различные лекарственные средства, в том числе антибактериальные. Не освещен вопрос о целесообразности сочетанного применения ИФН с препаратами группы аномальных нуклеотидов при лечении герпетических заболеваний глаз.

За последние два десятка лет арсенал противовирусных средств в офтальмологии значительно расширился, в первую очередь, за счет препаратов группы ацикловира и других аномальных нуклеотидов. Недостаточно изучены новые противовирусные препараты этой группы.

Анализ данных отечественных и зарубежных работ, посвященных фармакотерапии офтальмогерпеса, определил круг наших собственных исследований.

Глава II. Материал и методы исследования.

2.1. Характеристика клинического материала.

Герпесвирусная инфекция проявляется в глазу в виде герпетического кератита, увеита, ретинита, под общим названием офтальмогерпес. Из всех форм офтальмогерпеса наибольший клинический интерес представляют герпетические кератиты(послепервичные).Герпетические кератиты бывают поверхностными и глубокими. Поверхностный (эпителиальный) кератит имеет две клинические формы: древовидный, эпителиальный кератит и субэпителиальный точечный кератит;

Глубокий (стромальный) герпетический кератит тоже имеет четыре клинические формы: дисковидный, метагерпетический, глубокий диффузный кератит, кератоиридоциклит. Герпетические кератиты

встречаются у мужчин чаще, чем у женщин, больше в детском и пожилом возрасте.

Работа выполнена на основе клинических наблюдений. Обследование и лечение больных проводилось в отделении глазных заболеваний клиники СамМИ и в глазном центре ООО “А.А.Юсупов”. Возраст больных колебался от 13 до 86 лет, в среднем $40,0 \pm 0,3$.

Нами обследовано 40 больных (40 глаза) с поверхностной формой герпетического кератита. Наше исследования (40 больных) проводилась над больными которые получали лечение с 2013-2015года.

Для определения эффективности нашего метода лечения больные были распределены на 2 группы:

1-ю (основную) группу составили 20 больных(12 мужчин и 8 женщин). Больные этой группы получали традиционное медикаментозное лечение по стандарту с применением озонотерапии роговицы.

2-ю (контрольную) группу составили также 20 больных(13 мужчин и 7 женщин), которые получили традиционное медикаментозное лечение в отделении глазных заболеваний клиники СамМИ в промежутке 2013-2015г.

Распределение больных по полу было следующим: мужчин - 25 человек женщин - 15. Средний возраст больных колеблется от 13 до 86 лет, в среднем $40,0 \pm 0,3$. (таб.2.1)

Таб.2.1.Распределение больных по полу

№	Пол	Основная группа	Контрольная группа
1	Мужчины	12 (60%)	8 (40%)
2	Женщины	13 (65%)	7 (35%)

В нижеуказанной диаграмме представлена, распределение больных по полу. Анализ показывает, что герпетический кератит в большинстве

случаев (в основной группе 60%, в контрольной группе 65%) встречается у мужчин(рис.2.1 и рис.2.2)

Рис.2.1 Распределение больных по полу(основная группа)



Рис.2.2 Распределение больных по полу(контрольная группа)



Средний возраст больных колеблется от 13 до 86 лет, в среднем 40,0 ±0,3. Всех больных распределили по 3 возрастным категориям(таблица 2.2.).

Таблица 2.2. Распределение больных по возрасту.

Возраст	13-39 лет	40-63 лет	64-86 лет
Общая количество больных	21 (52,5%)	13 (32,5%)	6(15%)
Средний возраст	24,2	51	71,7
Женщин	10	5	1
Мужчин	11	8	5

Всем больным проводилось традиционное лечение, включающее системную и местную терапию по стандарту, комплексное лечение включало в себя: герпевир в таблетках назначают по 0,2 г (1 таблетка) 5 раз в сутки с перерывом на ночь (суточная доза – 1 г). Курс лечения – 5 суток, циклоферон в виде внутримышечных инъекций через день №5. Местно мы применяли противовирусный препарат Вирган-гель в нижний конъюнктивальный мешок пораженного глаза по 1 капле 5 раз в день в течение 10 дней, интерферон 64 ЕД разводили в 1 мл вода для инъекция, вводили по 0,3мл под конъюнктиву, глазные капли антибиотиков (ципролет) для предупреждения бактериальной инфекции, средства улучшающие регенерацию эпителия роговицы: солкосерил гель по 1-2 капле 3 раза в день, офтагель по 1 капле 3 раза в день в течение 10-15 дней.

Эти две группы нам были необходимы для сравнения лечебного эффекта озонотерапии роговицы, для определения на собственном опыте их преимуществ и недостатков.

Всех больных обследовали терапевт, отоларинголог, стоматолог, дерматолог и по показаниям фтизиатр. Применяли стандартные офтальмологические методы исследования: сбор жалоб больных для определения субъективных симптомов заболевания (зуд, покраснение,

чувство присутствия инородного тела в глазу, светобоязнь, слезотечение, склеивание, отделяемое и др.); сбор анамнеза для выяснения длительности заболевания, наличия сезонности, рецидивов, предшествующего лечения и его эффективности.

В течение обследований уточнялись жалобы больных, собирался подробный анамнез, течение и давность последнего рецидива заболевания, спровоцировавшие заболевание причины. Больные с герпетическим кератитом обычно жаловались на покраснение, светобоязнь, слезотечение, колющие боли, снижение и затуманивание зрения, неприятные ощущения в больном глазу.

2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Всем больным до и после лечения проводились следующие методы исследования.

Визиометрия. Острота зрения – показатель, который характеризует способность глаза испытуемого различать два объекта в виде светящихся точек под минимальным углом зрения.

Принято считать, что в норме (т.е. при стопроцентном зрении) этот минимальный угол зрения равен 1 минуте.

В процессе визометрии пациенту предлагается смотреть на объекты, называемые опто типами. Чаще всего применяются таблицы Сивцева-Головина (знакомые всем таблицы с буквами русского алфавита), Ландольта (таблицы с опто типами в виде полуколец различной величины), Снеллена (таблицы с буквами латинского алфавита), специальные таблицы для определения остроты зрения вблизи и пр (рис. 2.3)

углом в 1 минуту, а d – расстояние, на котором удается распознать данный оптотип. Результат визометрии записывают в виде:

$Visus\ OD/OS=1,0/0,8$ или $Vis\ OU=0,4$ или $VA\ OD\ 40/200$, где $Visus$, Vis , VA ($visualacuity$) – острота зрения; OD ($oculusdexter$) - правый глаз, OS ($oculussinister$) – левый глаз, OU ($oculusuterque$) – оба глаза.

Офтальмоскопия - проводилась зеркальным офтальмоскопом (Гельмгольца) и с помощью прямого офтальмоскопа WelchAllyn (США) (Рис.2.4). Во многих случаях провести офтальмоскопию было затрудненным или вовсе не удавалось из-за непрозрачной роговицы после перенесенного герпетического кератита. Особое внимание уделялось



Рис.2.4 Офтальмоскопы

состоянию сетчатки, чтобы не пропустить ретинит, вызванный вирусом простого герпеса. Прямая офтальмоскопия при герпетических кератитах возможна только при прозрачности роговицы в области зрачка после циклоплегии. Этот метод исследования необходим для выявления осложнений герпетического кератита в виде ретинита или неврита зрительного нерва.

Внутриглазное давление (транспальпебральным) проводилась Тонометром ТГДц-01 diaton и индикатором ИГД-02 diathera (рис.2.5) которые позволяет измерить офталмотонус без контакта с роговицей глаза и мгновенно получить достоверное цифровое значение

ВГД. Принцип действия приборов основан на обработке функции движения штока в результате его свободного падения и взаимодействия с упругой поверхностью глаза в склеральной области через веко. Транспальпебральный метод измерения ВГД расширяет клинические возможности офтальмотонометрии. Возможно применение прибора при проведении массовых профилактических осмотров населения, измерение ВГД при наличии у пациентов патологии роговицы, хронического конъюнктивита, в послеоперационном периоде. Доступен суточный мониторинг офтальмотонуса в домашних условиях, контроль ВГД при подборе лекарственных препаратов. Становится возможным измерение ВГД у иммобилизованных пациентов и детей. Расширяется возможность использования на выезде. Приемлемо измерение ВГД при контактной коррекции, не снимая линз.

Индикатор ИГД-02 diathera разработан с учетом особенностей отечественной офтальмологической школы. Он позволяет измерить тонометрическое ВГД по Маклакову при нагрузке 10г с отображением величины ВГД на дисплее. Дополнительно на дисплее высвечивается оценка ВГД: «1» - норма (ВГД менее 26 мм рт.ст.) «0» - выше нормы (ВГД равно и более 26 мм рт.ст.)

Рис. 2.5 Общий вид прибора - Индикатор ИГД-02 diathera



Биомикроскопия с окрашиванием роговицы флюоресцеином являлась одним из основных методов обследования в нашем случае. Она проводилась на щелевой лампе фирмы «HUVITZ» с 50 кратным увеличением с использованием бескрасного фильтра и окрашиванием

роговицы флюоресцеином. Для окрашивания роговицы использовался препарат «Офтан - флюорекаин», производимый фирмой «Santen». В состав этого препарата входят следующие ингредиенты: оксипрокаиин гидрохлорид - 3 мг, флюоресцеин натрия - 1,25 мг, хлоробутанол гемигидрат - 10 мг, повидон, натрий хлорид и вода для инъекций до 1,0 мл. Особое внимание уделялось состоянию целостности эпителия роговицы, расположению инфильтрата в роговице, размеру образовавшейся язвы.



Рис.2.6. Биомикроскоп (фирмы HUVITZ).

Прибор (рис.2.6) состоит из осветителя, фотокамера и бинокулярного стереоскопического микроскопа. Источником света в осветителе служит лампа (6 В, 25 Вт), питающаяся от электрической сети переменного тока 127 или 220 В через понижающий трансформатор. На пути светового пучка находится механизм щели, позволяющий получить вертикальную и горизонтальную осветительную щель. В корпусе бинокулярного микроскопа находится оптическое приспособление, обеспечивающее различные варианты увеличения (5, 10, 18, 35, 60 раз). На бинокулярном микроскопе укреплена рассеивающая линза силой около 60 D, нейтрализующая положительное действие оптической системы глаза и позволяющая видеть глазное дно.

Методика биомикроскопии: микроскопия живого глаза является дополнением к другим общеизвестным методам исследования глаза. По этому биомикроскопии, как правило, должен предшествовать обычный

офтальмологический осмотр больного. После собирания анамнеза обследуют пациента при помощи метода бокового фокального освещения, производят исследование в проходящем свете, офтальмоскопию.

Функциональные исследования глаза (определение остроты зрения, периметрия) также должны предшествовать биомикроскопии. Если функции глаза исследуют после биомикроскопии, то это приводит к получению ошибочных данных, так как после воздействия сильного света щелевой лампы, даже кратковременного, показания зрительных функций будут занижены.

Биомикроскопия роговой оболочки имеет большое значение. Помимо выявления мельчайших изменений в прозрачной ткани роговицы, осмотр с помощью щелевой лампы позволяет локализовать обнаруженные изменения по глубине, т.е. определить, в каких слоях роговицы они находятся. Место вхождения света в роговую оболочку выделяется как передняя, эпителиальная поверхность призмы, место выхода света из роговицы как задняя, эндотелиальная поверхность.(рис.2.7)

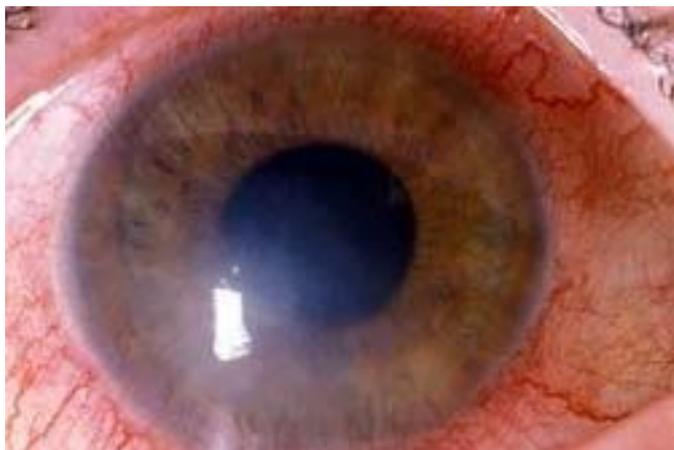


Рис.2.7 Эпителиальный кератит у больной Гаффарова.Р. 1964г, история болезни №10392

Исследование в прямом фокальном освещении позволяет выявить дефекты собственной ткани роговицы. Они обнаруживаются по характерному углублению на передней поверхности оптического среза. Более нежные, эпителиальные дефекты (эрозии) заметно не изменяют поверхности роговой оболочки и выявляются путём окраски ткани роговицы флюоросцеином. Обычно после закапывания в конъюнктивальный мешок

2-х капель 2% содового раствора флюоресцеина неповреждённый эпителий роговицы не окрашивается флюоросцеином, эрозированные участки приобретают яркую жёлто-зелёную окраску. Ткань нормальной роговицы вследствие её прозрачности почти не видима. Небольшое помутнение роговицы, отёк эпителия и эндотелия, новообразованные сосуды бывают, видны в проходящем свете гораздо лучше, чем в прямом фокальном освещении. При биомикроскопии роговицы, поражённой вирусом герпеса, мы выявляли следующие изменения: локализирующаяся в оптическом срезе строго в эпителиальной зоне группа пузырьков. Было видно, что эпителиальный пласт роговицы в области пузырька отслоен. Пузырьки заполнены полупрозрачной жидкостью. В дальнейшем многие пузырьки вскрывались, оставляя после себя эрозированную поверхность. Они исчезали почти без следа, иногда оставляя после себя лишь очень нежное помутнение. Эпителиальные пузырьки часто располагаются по ходу утолщенных нервных стволов роговицы. Они сливаются вместе и, изъязвляясь, образуют трещины эпителия. На основании характерного ветвистого вида этих трещин мы ставили диагноз древовидного кератита.

Реактивные изменения со стороны глублежащих слоев роговицы (отёк стромы, усиление рисунка нервной сети, складки десцеметовой оболочки) обычно исчезали бесследно. При глубокой локализации вирусной инфекции развивался дисковидный кератит, характеризующийся появлением инфильтрации в форме диска в средних и глубоких слоях роговицы. Это сопровождалось утолщением оптического среза роговицы, вакуолизацией эпителия, появлением складок десцеметовой оболочки. В исходе заболевания оставалось стойкое помутнение в центральных отделах оптического среза роговицы.

Также мы применяли флюоресцеиновую пробу с помощью диагностического препарата «Офтан флюорокаин» (оксибупрокаин гидрохлорид, флюоресцеин натрия, хлоробутанол гемигидрат, повидон, натрий хлорид, вода для инъекций), производимый фирмой «Santen».

В конъюнктивальный мешок закапаны 2 капли препарата. Через 10 минут эрозированный участок роговицы окрасился(Рис.2.8).

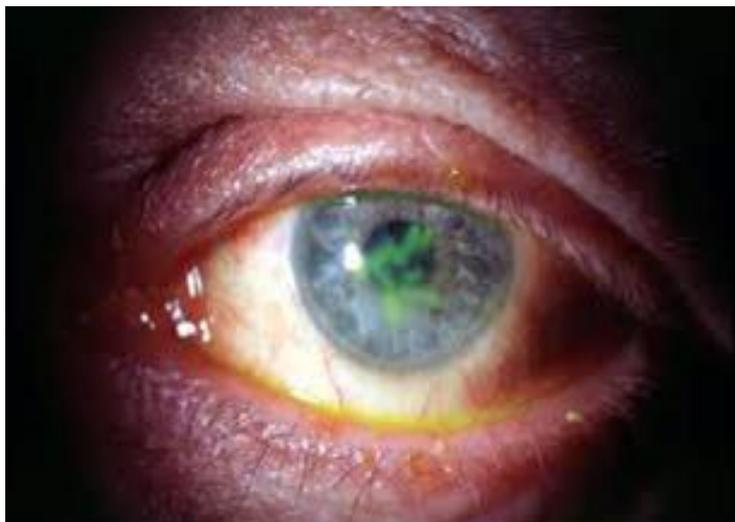


Рис.2.8 Древоподобный инфильтрат в роговице, окрашенный флюоросцеином у больного Х.У. 52лет, история болезни №10701

При осмотре на щелевой лампе неповреждённый эпителий роговицы не окрашивался флюоросцеином, а эрозированные участки приобретали яркую жёлто-зелёную окраску. Обычно это проявлялось в виде древоподобного рисунка с утолщенными краями веточек (рис. 2.8.). Этот объективный признак является самым характерным для поверхностного герпетического кератита.

Альгезиметрия - исследование чувствительности роговицы . Роговица обладает высокой чувствительностью. При различных патологических состояниях, например при герпетическом кератите, её чувствительность может снижаться или полностью исчезать. Для ориентировочной проверки чувствительности роговицы применяют влажный ватный тампон, свёрнутый в очень тонкий жгутик. Больного просят широко открыть глаза, ватным жгутиком касаются сначала центрального отдела роговицы, затем в четырёх точках по периферии. С помощью этого метода выявляют грубые нарушения чувствительности(рис.2.9).

Для более тонких исследований используют альгезиметры, приготовленные из человеческого волоса. Методика альгезиметрии:

больной находится в горизонтальном положении. Кончиком альгезиметра дотрагиваются роговицы больного, начиная с периферии по разным сегментам, и оценивается реакция больного. Так как роговица высокочувствительна, определить её чувствительность этим методом нетрудно.

С помощью альгезиметра мы определяли чувствительность роговицы по сегментам. Наши исследования показали, что чувствительность роговицы снижается при всех формах герпетического кератита, а особенно во время рецидива заболевания. Отсутствие снижения чувствительности роговицы наблюдалось чаще по ходу характерного древовидного рисунка и подлежащей ткани при поверхностных кератитах. При стромальных кератитах мы наблюдали снижение чувствительности различного характера и локализации. Нарушение чувствительности роговицы при герпетических кератитах объясняется тем, что ВПГ поражает роговицу по нервным окончаниям. Снижение чувствительности роговицы являлось важным признаком и диагностическим критерием для постановления клинического диагноза.



Рис.2.9 Проведение альгезиметрии

Общие анализы крови и мочи проводились в межклинической лаборатории клиники СамМИ. Анализы крови и мочи были в пределах нормы у больных основной и контрольной групп. Имело место у части больных женского пола снижение уровня гемоглобина в крови.

2.3 Статистическая обработка материалов исследования

Математико-статистическая и информационная обработка сложившейся базы данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel для Windows. При этом были решены следующие задачи: статистическое описание, аналитическая группировка, формирование групповых и комбинационных таблиц сопряженности; статическая проверка и описание закономерностей, связывающих при определенных условиях зарегистрированные характеристики. При этом проводилась обязательная статистическая оценка качественной и количественной репрезентативности полученных результатов с помощью критериев согласия Пирсона χ^2 , Вилкоксона и Колмогорова-Смирнова.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом анализа средних тенденций (среднее значение M , ошибка средней m , критерий для различий t и уровень значимости p) на персональном компьютере с использованием программного обеспечения Microsoft Office 2010 (Microsoft Exell 2010). Вероятность различия данных принята на уровне $p < 0,05$.

Осмотр и наблюдение больных регистрировали в специальной карте.

КАРТА БОЛЬНЫХ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ

1.Ф.И.О. _____
№ истории _____
2.Дата поступления _____ Дата выписки _____
3.Год рождения « _____ » _____ г., Пол: муж., жен.
Тел: _____
4.Адрес _____
5.Место работы _____
инвалидность _____
6.Диагноз _____
7.Лечение: _____

	До озонотерапии		После озонотерапии		Через 1 месяц	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS
Без коррекции						
С коррекцией						
Веки						
Конъюнктива						
Склера						
Роговица						
Перед.камера						
Радужка						
Зрачок						
Хрусталик						
Глазное дно						
ВГД						

КАРТА БОЛЬНЫХ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

1.Ф.И.О. _____

№ истории _____

2.Дата поступления _____ Дата выписки _____

3.Год рождения « _____ » _____ г., Пол: муж., жен.

Тел: _____

4.Адрес _____

5.Место работы _____

инвалидность _____

6.Диагноз _____

7.Лечение: _____

	До лечения		После лечения		Через 1 месяц	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS
Без коррекции						
С коррекцией						
Веки						
Конъюнктива						
Склера						
Роговица						
Перед.камера						
Радужка						
Зрачок						
Хрусталик						
Глазное дно						
ВГД						

Глава III. Клиническая оценка эффективности и результаты лечения больных с герпетическим кератитом.

3.1 Исследование клинико-функциональных показателей органа зрения у больных с герпетическим кератитом на фоне озонотерапии роговицы

Основной задачей при лечении герпетических кератитов является укорочение срока реэпителизации эрозии роговицы, препятствие распространению патологического процесса в более глубокие слои роговицы или в другие структуры глаза, удлинение сроков ремиссии герпетической инфекции. Такие факторы, как охлаждение, стресс, простуды и ОРВИ провоцируют рецидив заболевания, поэтому больные должны быть предупреждены.

Нами обследовано 40 больных (40 глаза) с поверхностной формой герпетического кератита.

Средний возраст больных колеблется от 13 до 86 лет, в среднем $40,0 \pm 0,3$. Всех больных распределили по 3 возрастным категориям (таб.3.1)

Таб. 3.1. Распределение больных по возрасту.

Возраст	13-39 лет	40-63 лет	64-86 лет
Общая количество больных	21 (52,5%)	13 (32,5%)	6(15%)
Средний возраст	24,2	51	71,7
Женщин	10	5	1
Мужчин	11	8	5

В нижеследующей диаграмме представлено распределение больных по возрасту. Анализ встречаемости поверхностного кератита показывает, что поверхностный герпетический кератит в большинстве случаев (52,5%) встречается у людей в возрасте 13-39 лет, 40-63 лет (32,5% случаев) и 15% у людей в возрасте 63-86 лет(рис.3.1)

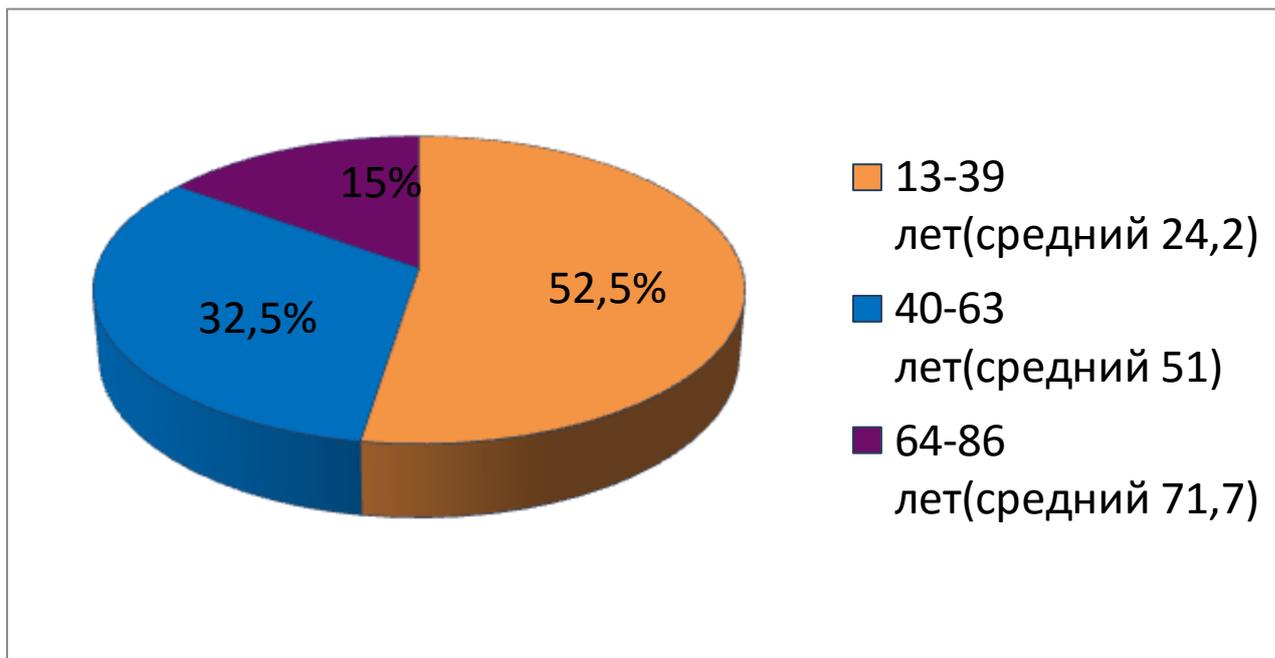


Рис.3.1. Распределение больных по возрасту.

Чаще наблюдалось заболевание правого глаза – 23 (57,5%) глаза, а заболевание левого глаза – на 17 (42,5%) глазах, всего наблюдалось заболевание на 40 глазах (рис.3.2.).

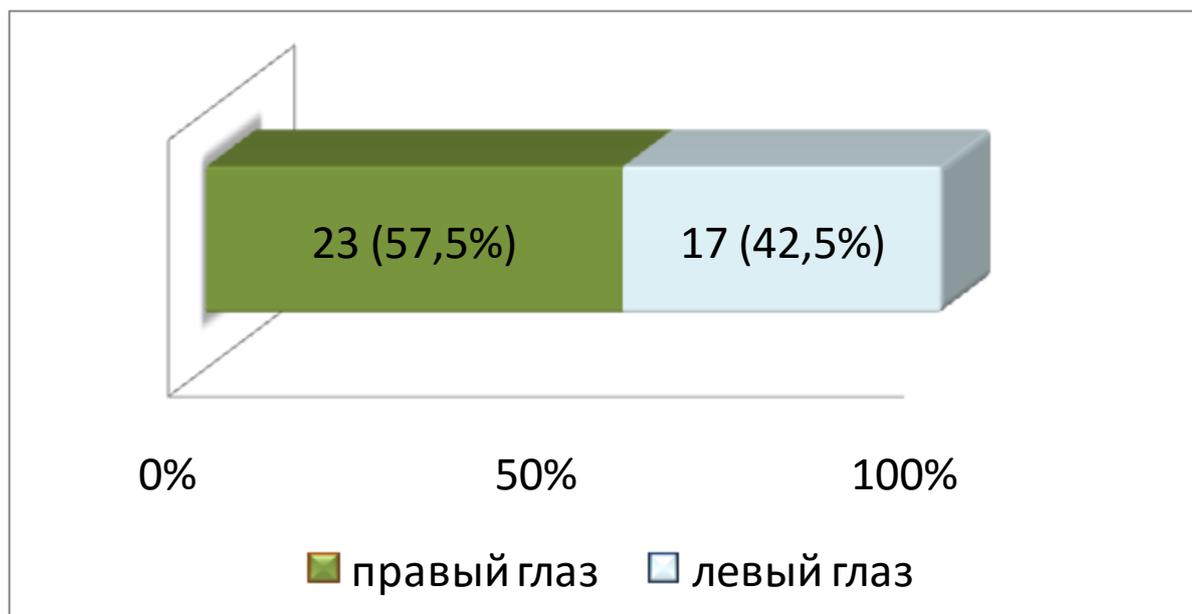


Рис.3.2. Число заболеваний глаз

Исследуемые нами больные наблюдались в стационаре в период лечения в клинике и периодически наблюдались в консультативной поликлинике 2 раза в месяц с декабря 2013 года по февраль 2016 года.

Таб. 3.2 Симптомы и жалобы у больных с герпетическим кератитом до начала лечения (40 больных 40 глаза).

Симптомы и жалобы	Светобоязнь	Слезотечение	Покраснение Глаза	Снижение остроты зрения	Боли колющего характера
Основная группа (n=20)	19 (95%)	18 (90%)	20 (100%)	20 (100%)	16 (80%)
Контрольная группа (n=20)	19 (95%)	17 (85%)	19 (95%)	20(100%)	15 (75%)

Из таб. 3.2 и рис.3.3 видно, что основные жалобы больных с герпетическим кератитом до начала лечения это светобоязнь, слезотечение, покраснение глаза, снижение остроты зрения и боли колющего характера.

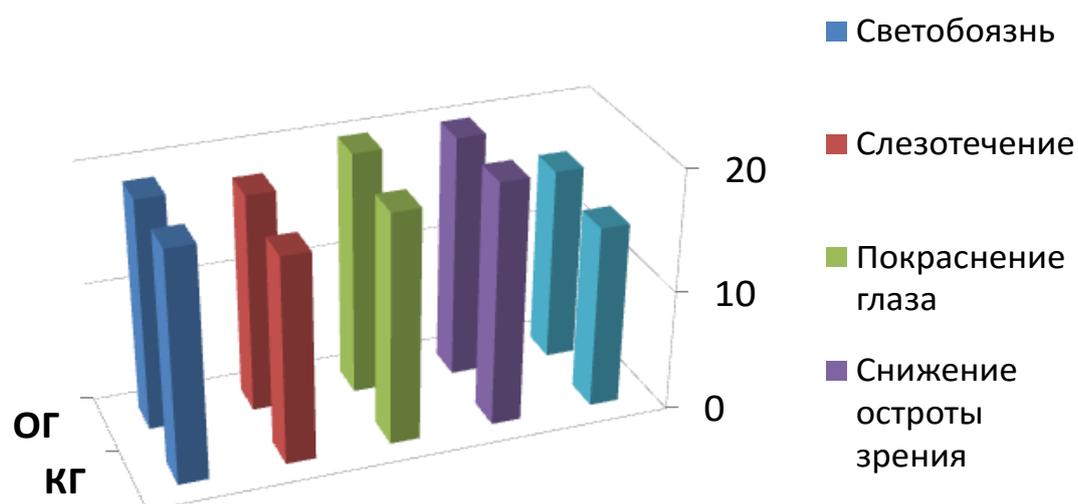


Рис.3.3. Показатели основных жалоб больных.

Жалобы больных с различными видами герпетического кератита почти одинаковы при обострении заболевания. Чтобы различить ту или иную форму заболевания, нужно провести объективные методы исследования. В

исследуемых нами группах мы провели детальное обследование, которое включало в себя наружный осмотр, осмотр с боковым освещением, биомикроскопию с флюорисциновой пробой, альгезиметрию. Результаты объективных данных приведены в таб. 3.3.

Таб. 3.3 Объективные данные больных с герпетическим кератитом до начала лечения (40 больных 40 глаза)

Показатели	Основная группа n=20 (20 глаз)	Контрольная группа n=20 (20 глаза)
Гиперемия: Слабая	4	5
Умеренная	5	4
Резко выраженная	11	11
Площадь роговичного инфильтрата: 1,5-2,5мм ²	5	4
2,5-4мм ²	14	15
4мм и больше	1	1
Чувствительность роговицы: Полная потеря тактильной чувствительности	18	19
Частичная потеря тактильной чувствительности	2	1

Основные показатели объективных данных показывают, что при поверхностной форме герпетического кератита у 77,5% больных наблюдается выраженная и умеренная гиперемия, средняя площадь роговичного инфильтрата и почти полная потеря тактильной чувствительности роговицы в обеих группах.

В основной группе было проведена озонотерапия инфильтратов роговицы. В качестве источника получали озон в виде газа через очки аппарата «Орион-СК14».

В обеих группах мы применяли противовирусные препараты в комплексном лечении герпетических кератитов. Комплексное лечение

включало в себя: герпевир в таблетках назначают по 0,2 г (1 таблетка) 5 раз в сутки с перерывом на ночь (суточная доза – 1 г). Курс лечения – 5 суток, циклоферон в виде внутримышечных инъекций через день №5. Местно мы применяли противовирусный препарат Вирган-гель в нижний конъюнктивальный мешок пораженного глаза по 1 капле 5 раз в день в течение 10 дней, интерферон 64 ЕД разводим в 1 мл вода для инъекция, вводили по 0,3мл под конъюнктиву, глазные капли антибиотиков (ципролет) для предупреждения бактериальной инфекции, средства улучшающие регенерацию эпителия роговицы: солкосерил гель по 1-2 капле 3 раза в день, офтагель по 1 капле 3 раза в день в течение 10-15 дней.

Больным основной группы была проведена озонотерапия с помощью аппарата озонатора «ОРИОН-СК14» (компании ООО «ОРИОН-СИ») в количестве 5 сеансов (каждый день по 5 минут)(рис.3.4 и рис.3.5).



Рис 3.4 Больная получающая озонотерапию



Рис. 3.5 Больной получающий озонотерапию

Наблюдение на остроту зрения проводились у больных основной и контрольной группы ,до лечения, после лечения и через месяц(рис.3.6 и рис.3.7).

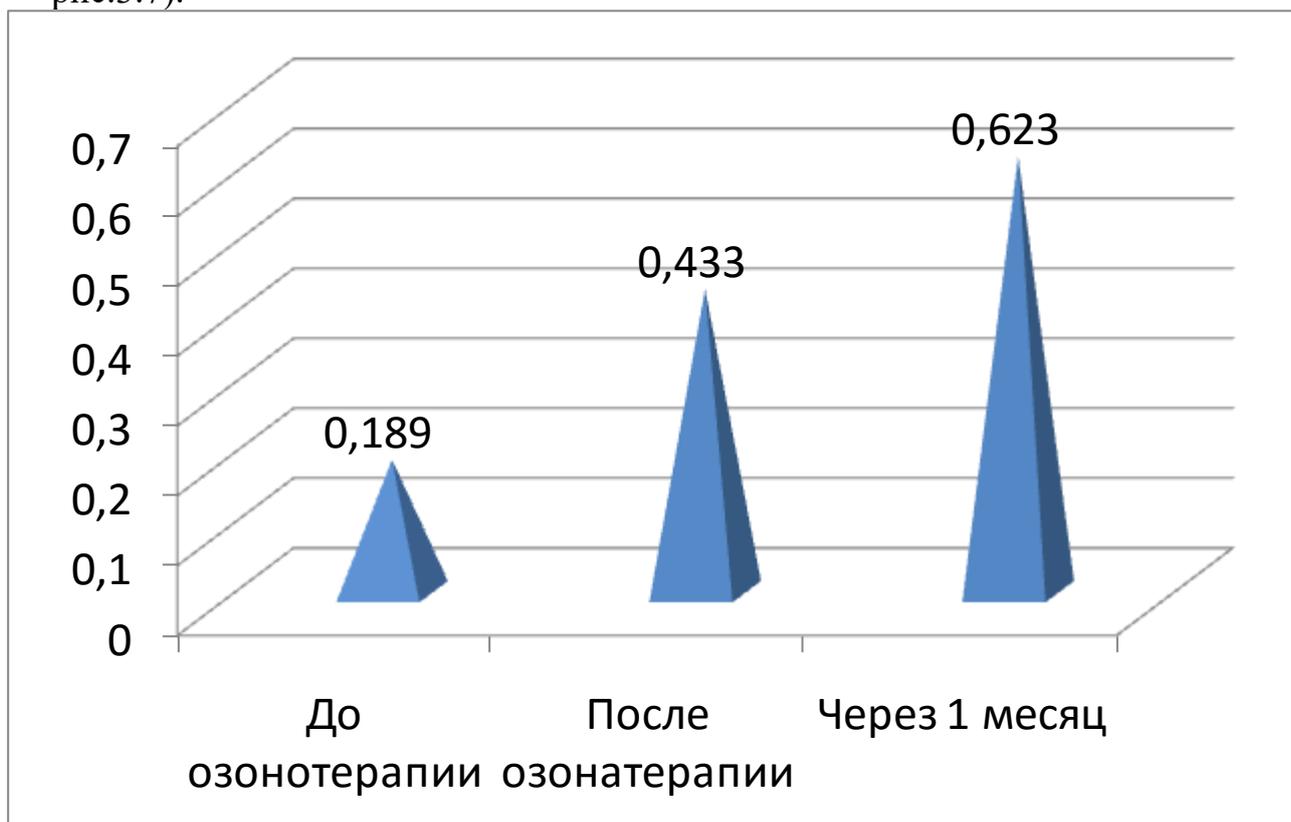
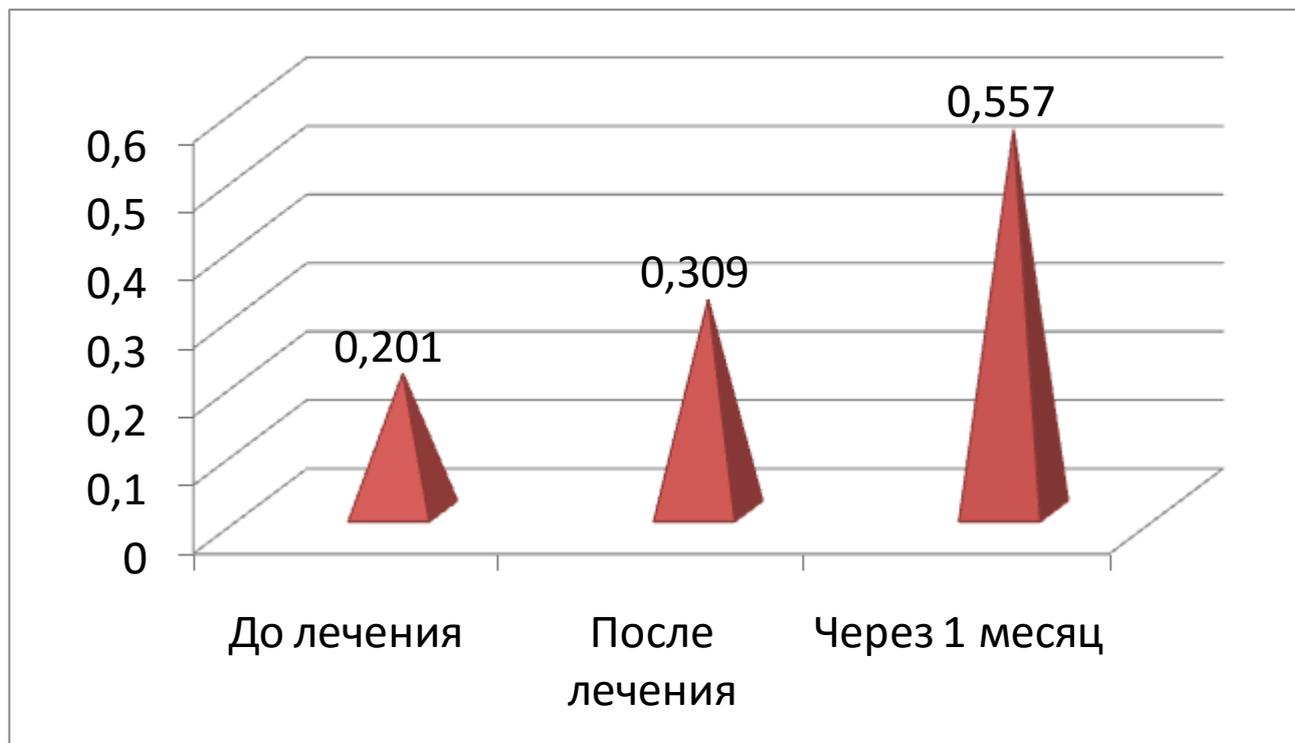


Рис.3.6 Основная группа.Острота зрения до озонотерапии, после



озонотерапии, через 1 месяц

Рис.3.7 Контрольная группа.Острота зрения до лечения, после лечения, через 1 месяц

Из таблицы 3.4 и 3,5 видно, что в результате после применения озонотерапии роговицы зрение улучшилось с $0,189 \pm 0,04$ до $0,433 \pm 0,06$, больные данной группы отмечали улучшение зрения через 1 месяц, острота зрения составляла $0,623 \pm 0,07$.

Таб.3.4.Острота зрения до озонотерапии, после озонотерапии, через 1 месяц(Основная группа)

Оснвная группа с ГК (n=20)	До лечения	После лечения	
		После озонотерапии	Через 1 месяц
	$0,189 \pm 0,04$	$0,433 \pm 0,06$	$0,623 \pm 0,07$

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным до лечения.

Таб 3.5.Острота зрения до лечения, после лечения, через 1 месяц(Контрольная группа)

Контрольная группа с ГК (n=20)	До лечения	После лечения	
		После лечения	Через 1 месяц
	0,201±0,04	0,309±0,06	0,557±0,07

Наблюдение динамики остроты зрения у пациентов основной и контрольных групп показало значительную разницу. В основной группе острота зрения повысилась на $0,40 \pm 0,18$ у 10 больных из 20, что составляет 50 %, тогда как в контрольной группе мы наблюдаем этот показатель у 3 (15 %) больных. Острота зрения улучшилась на $0,11 \pm 0,1$ у 10 (50 %) больных в основной группе, и у 17 (85 %) больных в контрольной группе. Данные наблюдений за остротой зрения у пациентов приведены в таб.3.6

Таб. 3.6 Динамика остроты зрения у пациентов (основной и контрольных групп, сроки наблюдения 1 месяцев).

Показатели	Основная группа n =20 (20 глаз)	Контрольная группа n = 20 (20 глаза)
Улучшение	$0,40 \pm 0,18$ У 10 больных	$0,40 \pm 0,18$ У 3больных
	$0,11 \pm 0,1$ у 10 больных	$0,11 \pm 0,1$ у 17 больных
Отсутствие динамики	0 больного	0 больных
Ухудшение	0 больного	0 больного

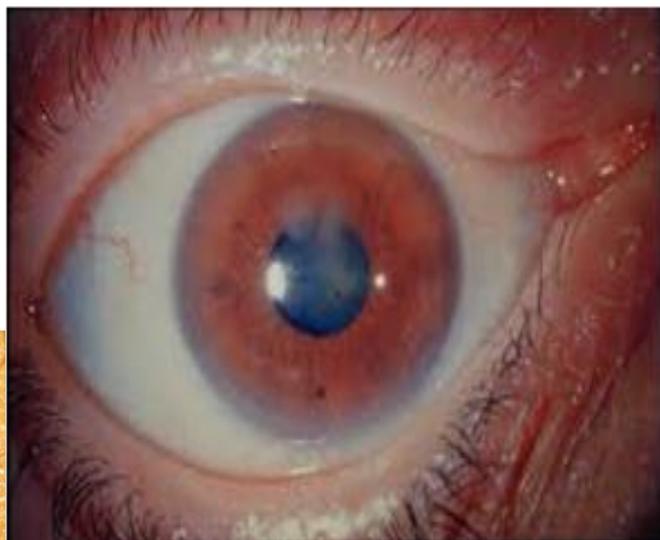
Примечание: * - $P < 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным до лечения.

Биомикроскопические и офтальмоскопические исследования показали хороший эффект проведенной озонотерапии инфильтратов роговицы. Сроки эпителизации сокращались на 3,6 дня, резорбция роговичной инфильтрации на 5 дней, исчезновение ирита за 4 дня.

Длительность лечения сокращалась в среднем на 4 дня. Повысилась острота зрения, сократилось число рецидивов(рис.3.8).

Все больные отмечали хорошую переносимость и удобство операцию озонотерапию инфильтратов роговицы. Не наблюдалось затуманивания зрения, боли в глазах

Рис.3.8 Древоподобный инфильтрат у



**больного Давлатов .Д. 24 лет,
история болезни №10441**

**До озонотерапии
После озонотерапии**

Таб.3.7. Показатели эффективности озонотерапии на возрастные группы

Возраст	13-39лет	40-63лет	64-86лет
Количество больных	11	6	3
Процент выздоровления	100%	83,3%	66,7 %

Из таблицы 3.7 видно, что в результате после применения озонотерапии роговицы состояние больных данных подгрупп улучшилась. В первой подгруппе выздоровление на100%, во второй на 83,3%, во третий 66,7% (Рис.3.9.).

Анализ показал, что озонотерапии роговицы с комплексным

лечением дал хороший эффект первым и вторым возрастным группам при лечении герпетического кератита.

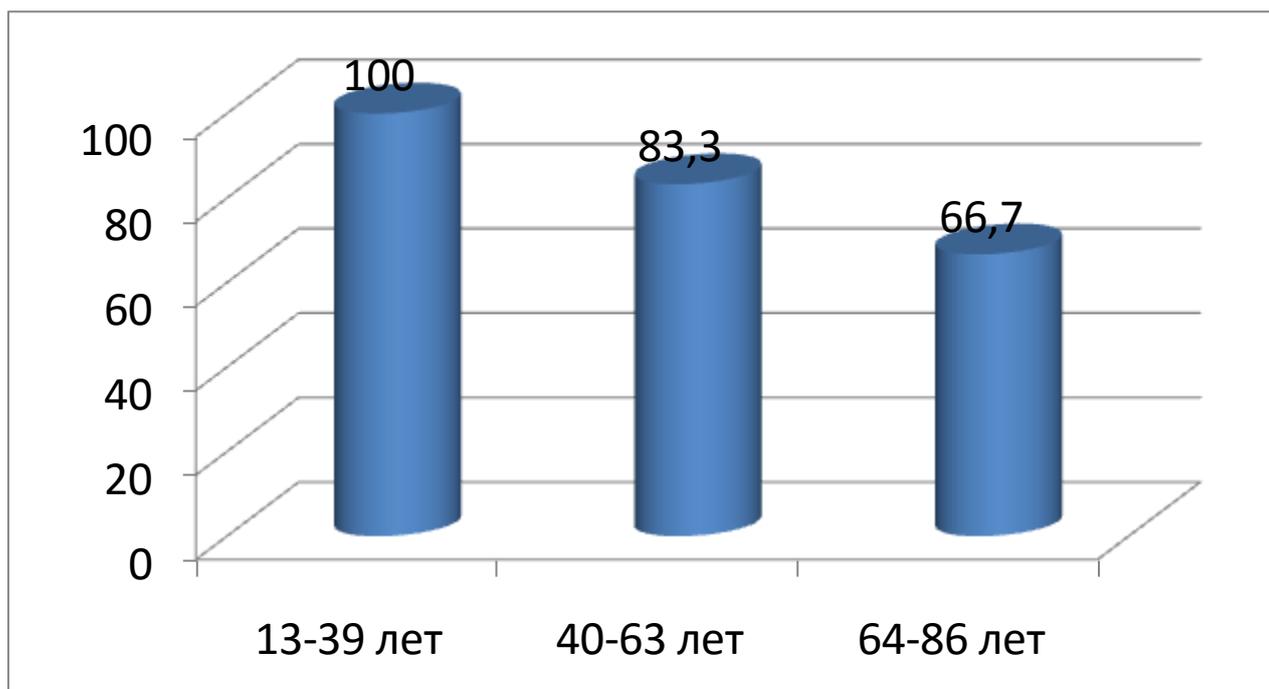


Рис.3.9. Показатели эффективности озонотерапии на возрастные группы

Анализ сравнительных данных визиометрии показал, что у больных основной группы с ГК в течение 1 месяцев наблюдения увеличилась в 3,3 раза с $0,189 \pm 0,004$ до $0,623 \pm 0,002$, в то время в контрольной группе

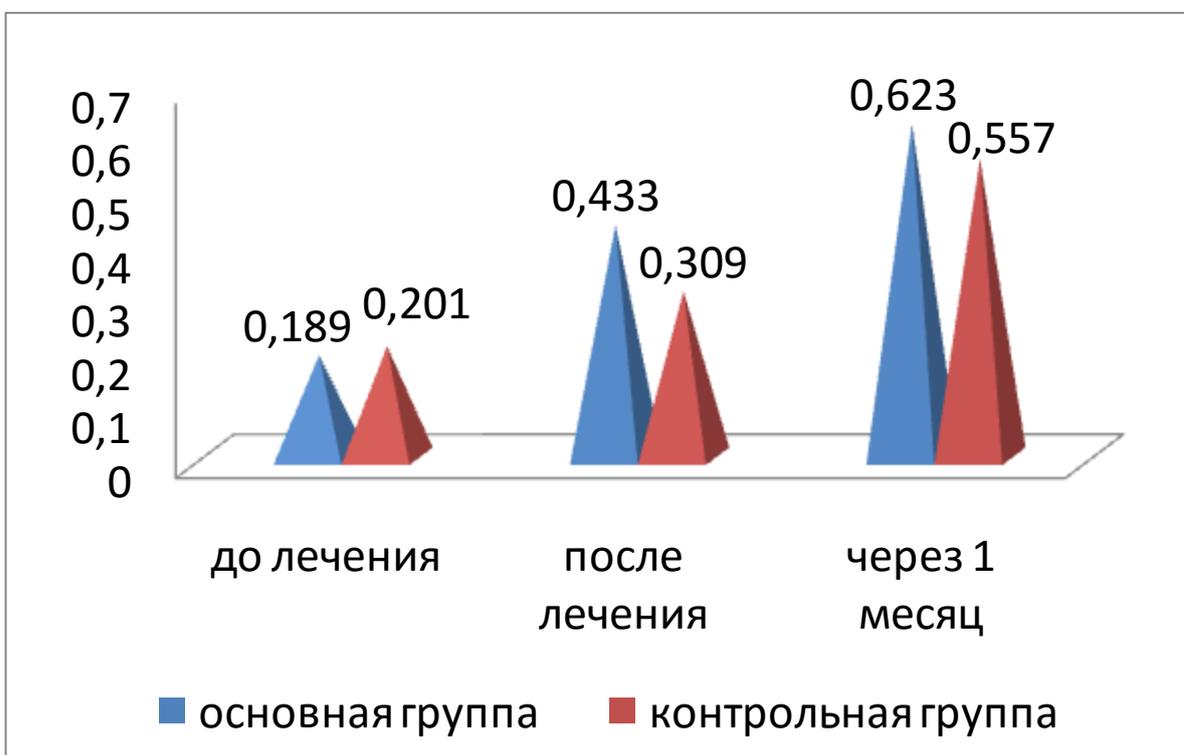


Рис. 3.10 Сравнительная динамика остроты зрения в двух группах больных с герпетическим кератитом

к 1-му месяцу наблюдения показатель улучшился в 2,7 раза $0,201 \pm 0,004$ до $0,557 \pm 0,002$ (Рис.3.10).

Мы наблюдали стихания клинических проявлений по срокам (таб.3.8 и рис.3.11)

Таб.3.8. Стихание манифестирующих клинических проявлений в сроки больных в основной и контрольной группах (40 больных 40 глаза).

Продолжительность лечения.	Основная группа (n = 20) (20 глаз)	Контрольная группа (n = 20) (20 глаза)
1 – неделя	14	8
1 -2 недели	4	6
2-3 недели	1	5
1,0-1,5 месяца	1	1

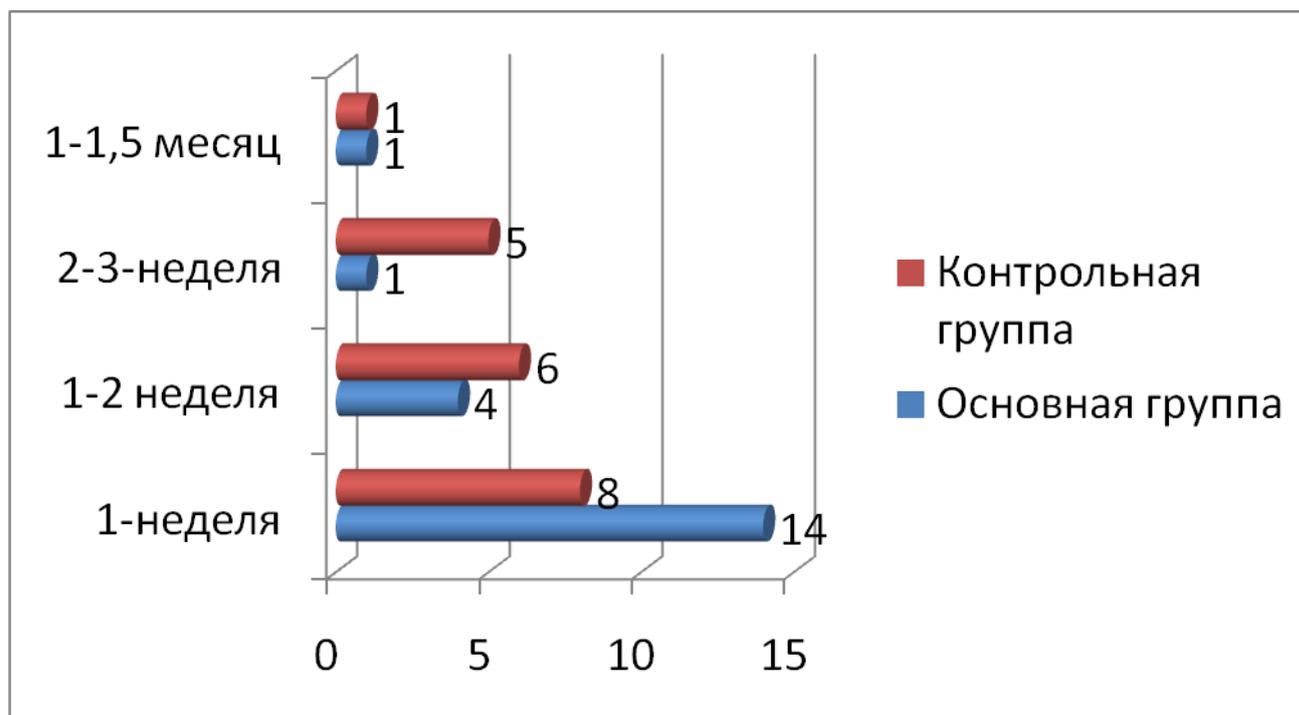


Рис.3.11. Стихание манифестирующих клинических проявлений в

сроки больных в основной и контрольной группах (40 больных 40 глаза).

Наши исследования показали эффективность озонотерапии инфильтратов роговицы по сравнению простого традиционного консервативного лечения, при всех поверхностных форм герпетического кератита время эпителизации роговичного эпителия составило 6-7 дней в основной группе по сравнению с 10 днями в контрольной группе. Выздоровление мы отмечали в 82,6% случаях в основной и 61% в контрольной группе. Рецидивы наблюдались 4,3% в основной и 23,6% в контрольной группе..

Анализы лечения эффективности озонотерапии как у мужчин, так и у женщин в обеих группах было одинаково.

Озонотерапия хорошо повлияло более молодым возрастным группам (13-39лет -100%, 40-63лет-83,3% ,64-86лет-66,7%).

Также, сеансы озонотерапии роговицы пациенты переносили хорошо, не испытывая каких - либо неприятных ощущений, лишь у небольшой части (n=3) во время вмешательства наблюдали выраженный блефароспазм, трудно переносили запах озона. Средняя длительность ($T \pm t$) каждого сеанса составила $5 \pm 2,32$ мин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекционные заболевания глаз остаются одной из важных причин понижения зрения, слепоты, гибели глаза. Ведущее место среди инфекционной патологии органа зрения человека и прочные позиции в общей структуре заболеваемости глаз занимают герпесвирусные заболевания глаз. [28].

Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции (более чем 95%), они способны поражать практически все органы и системы его организма. Анализ глазной заболеваемости по Республике Узбекистан позволяет предположить, что более 40% амбулаторных и до 50% госпитализированных больных обращаются к врачу офтальмологу с воспалительной патологией глаз. До 80% временной нетрудоспособности при заболеваниях глаз обусловлены воспалительными процессами, имеющими предполагаемый или доказанный герпесвирусный характер заболевания. [16].

Герпес поражает почти все структуры глаза, по мнению ведущих специалистов, герпетические конъюнктивиты встречаются чаще, чем они диагностируются, но наиболее часто встречающейся и наиболее опасной патологией глаза при офтальмогерпесе являются герпетические кератиты [19,34].

Вирус герпеса считается причиной (50-60%) поражений роговицы и главной причиной роговичной слепоты [19]. Считается, что 95% герпетических кератитов являются рецидивами, возникшими через длительный срок после первичного инфицирования за счет вируса, находящегося в латентном состоянии в тройничном узле, роговице, слезной железе [34].

Проблема лечения офтальмогерпеса, несмотря на применение все более

новых противовирусных препаратов, актуальна, имеет важное социальное значение и далека от своего окончательного решения. Вопросы консервативной терапии и хирургического лечения офтальмогерпеса занимают одно из важных мест в лечении глазных заболеваний человека [19,34].

Тем не менее, многочисленные исследователи установили, что любой из этих способов не совершенен сам по себе, и поэтому, как правило, применение противовирусных средств является хотя и главной, но составной частью общей терапии. Разработка противовирусных средств, в последние годы выдвинулась на одно из первых мест [13].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы в создании современных противовирусных препаратов, проблема терапии и профилактики офтальмогерпеса на сегодняшний день все еще остается одной из ведущих среди самых острых проблем офтальмологии и далека от своего окончательного решения. В связи с этим создание новых эффективных противовирусных лекарственных средств и разработка методов лечения представляется весьма актуальной задачей и имеет важное социальное значение.

Наша работа построена на сравнительном анализе клинического эффекта озонотерапии инфильтрата роговицы с простым консервативным лечением герпетического кератита.

Следовательно, мы перед собой поставили следующую цель: проанализировать и повысить эффективность комбинированного лечения герпетических кератитов путем применения метода озонотерапии роговицы.

Задачами исследования являются:

1. Изучить эффективность лечения герпетических кератитов с использованием озона.
2. Провести сравнительную оценку традиционного метода лечения и лечения с использованием озона.

3. На основании проведенных исследований разработать практические рекомендации, показания и противопоказания к применению озона при лечении больных герпетическим кератитом

Для решения поставленной цели и задач обследованию подверглись 40 больных (40 глаза) с поверхностным герпетическим кератитом. Исследования больных проводились на базе отделения глазных болезней клиники СамМИ и в глазном центре ООО “А.А.Юсупов”.

Распределение больных по полу было следующим: мужчин - 25 человек, женщин - 15. Средний возраст больных колеблется от 13-86 лет в среднем $40,0 \pm 0,3$. Обследованные были разделены на 2 группы: основную и контрольную. Основную группу составили 20 больных (20 глаз), которые получали комплексное консервативное лечение с применением озонотерапии роговицы. В контрольную группу входили 20 больных (20 глаза), которые получали традиционное медикаментозное лечение по стандарту. Всем больным проводилось традиционное лечение. Комплексное лечение включало в себя: герпевир в таблетках назначают по 0,2 г (1 таблетка) 5 раз в сутки с перерывом на ночь (суточная доза – 1 г). Курс лечения – 5 суток, циклоферон в виде внутримышечных инъекций через день №5. Местно мы применяли противовирусный препарат Вирган-гель в нижний конъюнктивальный мешок пораженного глаза по 1 капле 5 раз в день в течение 10 дней, интерферон 64 ЕД разводили в 1 мл вода для инъекция, вводили по 0,3мл под конъюнктиву, глазные капли антибиотиков (ципролет) для предупреждения бактериальной инфекции, средства улучшающие регенерацию эпителия роговицы: солкосерил гель по 1-2 капле 3 раза в день, офтагель по 1 капле 3 раза в день в течение 10-15 дней.

Всем больным проводились следующие методы исследования: визиометрия, офтальмоскопия, биомикроскопия с флюоресцеиновой пробой, альгезиметрия, общий анализ крови и мочи.

Офтальмоскопическая картина соответствовала тяжести и форме

процесса, при которой определялись типичные для ГК изменения на роговице, что характеризовало поверхностную форму ГК.

При обследовании исследуемые нами больные отмечали значительное снижение и затуманивание зрения. Особенно это проявлялось у тех больных, процесс в роговице которых располагался в центре. При биомикроскопии роговицы, поражённой вирусом герпеса, мы выявляли следующие изменения: локализирующиеся в оптическом срезе строго в эпителиальной зоне группа пузырьков. Было видно, что эпителиальный пласт роговицы в области пузырька отслоен. Пузырьки заполнены полупрозрачной жидкостью. В дальнейшем многие пузырьки вскрывались, оставляя после себя эрозированную поверхность. Они исчезали почти без следа, иногда оставляя после себя лишь очень нежное помутнение. Эпителиальные пузырьки часто располагались по ходу утолщенных нервных стволов роговицы. Они сливаются вместе и, изъязвляясь, образуют трещины эпителия. На основании характерного ветвистого вида этих трещин мы ставили диагноз древовидного кератита.

Чаще наблюдалось заболевание правого глаза – 23 (57,5%) глаза, а заболевание левого глаза – на 17 (42,5%) глазах.

Основные жалобы больных с ГК до начала лечения это светобоязнь, слезотечение, покраснение глаза, снижение остроты зрения и боли колющего характера.

Основные показатели объективных данных показывают, что при поверхностной форме герпетического кератита у 77,5% больных наблюдается выраженная и умеренная гиперемия, средняя площадь роговичного инфильтрата и почти полная потеря тактильной чувствительности роговицы в обеих группах.

В основной группе было проведено озонотерапия инфильтратов роговицы. В качестве источника озона получали озон в виде газа через очки аппарата Орион-СК14.

Техника нанесения озонотерапии на роговицу заключалась в следующем: закрываем носовые ходы ватным тампоном и оденем очки на глаза больного, крепко фиксируем и выпускаем озон через аппарат Орион-СК14 на 5 минут.

После применения озонотерапии зрение улучшилось с $0,189 \pm 0,04$ до $0,433 \pm 0,06$, больные данной группы отмечали улучшение зрения через 1 месяц, острота зрения составляла $0,623 \pm 0,07$.

Наблюдение динамики остроты зрения у пациентов основной и контрольных групп показало значительную разницу. В основной группе острота зрения повысилась на $0,40 \pm 0,18$ у 10 больных из 20, что составляет 50 %, тогда как в контрольной группе мы наблюдаем этот показатель у 3 (15 %) больных. Острота зрения улучшилась на $0,11 \pm 0,1$ у 10 (50 %) больных в основной группе, и у 17 (85 %) больных в контрольной группе.

Биомикроскопические и офтальмоскопические исследования показали хороший эффект проведенной озонотерапии на инфильтрат роговицы. Сроки эпителизации сокращались на 3,6 дня, резорбция роговичной инфильтрации на 5 дней, исчезновение ирита за 4 дня. Длительность лечения сокращалась в среднем на 4 дня. Повысилась острота зрения, сократилось число рецидивов.

Наши исследования показали эффективность озонотерапии инфильтратов роговицы по сравнению простого традиционного консервативного лечения, при всех поверхностных формах герпетического кератита время эпителизации роговичного эпителия составило 6-7 дней в основной группе по сравнению с 10 днями в контрольной группе. Выздоровление мы отмечали в 82,6% случаях в основной и 61% в контрольной группе. Рецидивы наблюдались 4,3% в основной и 23,6% в контрольной группе.

Анализы лечения эффективности озонотерапии как у мужчин, так и у женщин в обеих группах было одинаково.

Озонотерапия хорошо повлияло более молодым возрастным группам (13-39лет -100%, 40-63лет-83,3% ,64-86лет-66,7%).

Результаты наших исследований позволяют сделать нижеследующие выводы: озонотерапия инфильтратов роговицы является высокоэффективным современным методом для комплексного лечения герпетических кератитов. Он позволяет существенно сократить сроки лечения (в среднем на 4 дня), обеспечивая сравнительно быстрое стихание и исчезновение основных клинических проявлений. В указанный период отмечалась уменьшение площади роговичного инфильтрата (в среднем $3,6 \pm 2$ дня), обеспечивая сравнительно быстрое стихание и исчезновение основных клинических проявлений. В указанный период отмечалась уменьшение площади роговичного инфильтрата (в среднем на $4,0 \text{ мм} \pm 0,2 \text{ мм}$), уменьшение выраженности перикорнеальной гиперемии, светобоязни, блефароспазма. Эти изменения сопровождались повышением визуальной функции, улучшением остроты зрения в среднем на $0,4 \pm 0,18$ у 20 больных из основной группы. К недостаткам озонотерапии можно отнести неприятный запах.

В контрольной группе, которые получали комплексное консервативное лечение по стандарту улучшение остроты зрения достигнуто на 4 глазах из 10, стабилизация на 2 глазах. Правда указанные позитивные изменения наступили в несколько более поздние сроки, по сравнению основной группы ($2 \pm 0,06$ недели).

Сравнивая клинических результатов двух групп, мы пришли к заключению о достаточно высокой эффективности их обоих, однако озонотерапия инфильтратов роговицы обеспечивает более быстрое купирование инфильтрата с восстановлением или стабилизацией основных визуальных функций. сеансы озонотерапии роговицы пациенты переносили хорошо, не испытывая каких - либо неприятных ощущений, лишь у небольшой части ($n = 3$) во время вмешательства наблюдали выраженный блефароспазм, трудно переносили запах озона. Средняя

длительность ($T \pm t$) каждого сеанса составила $5 \pm 2,32$ мин.

ВЫВОДЫ:

1. Озонотерапия роговицы эффективна при лечении всех поверхностных форм герпетических кератитов. Среднее время эпителизации роговичного эпителия при применении озонотерапии роговицы составило 6-7 дней. Выздоровление мы отмечали в 82,6% случаях. Рецидивы наблюдались 4,3% случаев.

2. Озонотерапия по всей площади является эффективным способом санации инфильтрата.

3. Анализы лечения эффективности озонотерапии как у мужчин, так и у женщин в обеих группах было одинаково.

4. Озонотерапия хорошо повлияло более молодым возрастным группам (13-39 лет -100%, 40-63 лет-83,3% ,64-86 лет-66,7%).

5. Сравнительный анализ двух групп показал наибольшую эффективность озонотерапии роговицы за счёт легкой переносимости, укорочения сроков эпителизации роговичного эпителия .

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Озонотерапия позволяет укорочения сроков эпителизации роговичного эпителия .
2. С целью купирования рецидива роговичного синдрома, достаточно выполнить озонотерапию.
3. У больных с наличием инфильтрата роговицы при ГК озонотерапии роговицы позволяет повысить эффективность лечения, проявляющееся в стабилизации процесса и в улучшении зрительных функций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алёхина С.П., Щербатюк Т.Г. //Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. — Н. Новгород, 2003. — 240 с.
2. Алясова А.В., Конторщикова К.Н. К вопросу озонотерапии при раке молочной железы // Нижегород. мед. ж. Прил. «Озонотерапия». — 2003. — С. 190-191.
3. Алясова А.В., Конторщикова К.Н., Шахов Б.Е. //Озоновые технологии в лечении злокачественных опухолей. — Н. Новгород: НижГМА, 2006. — 204 с.
4. **Аржиматова Г.Ш., Чернакова Р.М., Серова Н.К., Клещева Е.А., Ширшова Е.В.** //Клинический случай двустороннего оптического неврита вирусной этиологии. В кн.: Сборник трудов научно-практической нейроофтальмологической конференции «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». М.; 2014: 11—14.
5. Баринский И. Ф., Сидорович И. Г., Лазаренко А. А. и др. Способность Полиоксидония повышать иммуногенность герпесвирусных вакцин // Иммунология. — 2001. - 2. - С. 17-20.
6. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А. А., Гребенюк С. В. Герпес (этиология, диагностика, лечение) - М., 1986.
7. Боголюбов В.М. Физиотерапия и курортология. — М.: Бином, 2008. — С. 381-392.
8. Борзенко С.А., Куликов А.Г., Кисёлева О.М. Результаты применения озона в комплексном лечении диабетических ретинопатий // Офтальмохирургия. — 2003. — №4. — С. 29-32.
9. Борзенко С.А., Мороз З.И., Змызгова А.В. Озонотерапия в офтальмологии. Пособие для врачей. — М.: ГУ МНТК «Микрохирургия глаза», 2000. — 36 с.
10. Гайдамака Т.Б., Думброва Н.Е., Артемов А.В. Свето и электронно-микроскопические изменения роговицы у больных рецидивирующим

- герпетическим стромальным кератитом в стадии клинического обострения. // Вестник офтальмологии.- 2007.-№4.-С.43-46.
11. Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Захаров С.В. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения герпесвирусной инфекции. // Вестник офтальмологии.-2007.-№6.-С. 18-24.
 12. Егоров Е.А. Басинский С.Н. Клинические лекции по офтальмологии 200-201 ст
 13. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М., Медицина.- 1998. -С .192-196.
 14. Змызгова А.В., Максимов В.А. Клинические аспекты озонотерапии. — М.: НПЦ озонотерапии, 2003. — 287 с.
 15. Иваненко С.А. Современное обоснование применения озона в медицине // Врачебн. дело. — 1998. — №3. — С. 40-41.
 16. Камиллов Х.М., Норматова Н.М. Противовирусный препарат в лечении герпетических кератитов. // MEDICAL EXPRESS.- 2009.-№5.-С.64.
 17. **Кански Джек Дж.** Клиническая офтальмология. Систематизированный подход. Логосфера; 2011. 944 с.
 18. Кански, Д. // Клиническая офтальмология: систематизированный подход. Пер. с англ. - М.: Логосфера, 2006. - С. 744-810.
 19. Каспаров А.А. Офтальмогерпес - М.: Медицина, 1994, 224 с.
 20. **Каспаров А.А.** Офтальмогерпес. М.: Медицина; 1994. 222 с.
 21. Каспарова Е.А. Клинические особенности и иммунотерапия осложнённых форм аденовирусного кератоконъюнктивита.- Автореф.дисс.кан.мед.наук.- М, 1998.
 22. Кацнельсон А.Б.Диагностика герпетических заболеваний глаз.// В кн.: Герпетические заболевания глаз.// Л.- «Медицина».- 1969.- Гл.-6 - С. 77-86.
 23. **Ковалевская М.А., Майчук Д.Ю., Бржеский В.В., Майчук Ю.Ф., Околов И.Н.** Синдром «красного глаза»: Практическое руководство для врачей-офтальмологов. Майчук Д.Ю., ред. М.; 2010. 108 с.

24. Конторщикова К.Н., Ефременко Ю.Р., Окрут И.Е., Алясова А.В. Биологические механизмы эффективности озонотерапии // Казан. мед. ж. — 2007. — №4, приложение. — С. 3-4.
25. **Кочергин С.А., Чернакова Г.М., Клещева Е.А., Шаповал И.М., Мезенцева М.В.** //Некоторые аспекты офтальмоиммунологии. Цитокины и воспаление. 2012; 11 (1): 5—9.
26. **Кочергин С.А., Чернакова Г.М., Клещева Е.А., Мезенцева М.В.** //Значение полимеразной цепной реакции в диагностике вирусных микст-инфекций глаз. В кн.: Сборник научных трудов «IX Всероссийская школа офтальмологов».
27. Кошелева И.В., Зайцев В.Я. //Основные биологические эффекты медицинского озона. Методики кислородно-озоновой терапии. Показания и противопоказания, побочные эффекты, 2000. [Электронный ресурс.] — <http://medozone.ru/material.html>
28. Краснов М. М., Каспаров А. А. Вирусные инфекции в офтальмологии // Вестник АМН СССР. - 1983. - 12. - С. 50-54.
29. **Кричевская Г. И., Анджелов В. О., Катаргина Л. А., Майчук Ю.Ф., Хватова А.В., Звонарев А.Ю., Кулякина М.Н., Казаченко М.А., Зайцев И.З.** Распространенность и клиническое значение активной цитомегало- вирусной инфекции у больных с офтальмопатологией воспалительного характера. Вестник офтальмологии. 2000; 116 (5): 51—54.
30. **Кугушева А.Э., Слепова О. С., Гундорова Р.А.** О влиянии герпес-вирусных инфекций на результаты приживления роговичного трансплантата при кератопластике высокого риска. В кн.: Актуальные вопросы офтальмологии. Федоровские чтения. М.; 2012.
31. Лапина И.М., Синельщикова И.В. Озонотерапия в офтальмологии // Вестн. офтальм. — 1998. — №6. — С. 51-54.

32. **Майчук Ю. Ф.** Клинические формы и лечение кератитов, вызываемых вирусом варицелла зостер. Вестник офтальмологии. 2003; 6: 35—38.
33. Майчук Ю.Ф. Возбудители заболеваний глаз. // В кн.: Вирусные заболевания глаз.//М.- «Медицина».- 1981.- Гл.1.- С. 5-12.4.
34. Майчук Ю.Ф. Герпесвирусы. // В кн.: Вирусные заболевания глаз.// М.- «Медицина».- 1981.- Гл.4.- С. 102-126.31. Майчук Ю.Ф. Язва роговицы. // Окулист. - 1999. - 4. - С. 9-10.
35. **Майчук Ю.Ф.** Оптимизация фармакотерапии воспалительных болезней глазной поверхности. Российский офтальмологический журнал. 2008; 3: 18-25.
36. Майчук Ю.Ф. Противовирусные средства и методы патогенетической терапии // В кн.: Вирусные заболевания глаз.// М.- «Медицина».- 1981.- Гл.3.- С. 41-45.
37. Максимов В.А., Чернышёв А.Д., Каратаев С.Д. Озонотерапия (современное состояние вопроса) // Мед. газета. — 1997 (19 сентября). — №73 (5792). — С. 8-9.
38. **Миронкова Е.А., Демкин В.В., Слепова О. С., Садохина Т. С., Макаров П. В., Кугушева А.Э.** Диагностика и роль ВГЧ-6 инфекции при кератопластике высокого риска. Российский офтальмологический журнал. 2012; 3: 30-34.
39. **Олиневич В.В., Зиангирова Г.Г.** Эмбриогенез и структурно-функциональные особенности нервов роговицы в норме и при патологии. Вестник офтальмологии. 2004; 120 (4): 47.
40. Павлов Д.С. Озонотерапия в клинической практике // Научно-практ. ж. — 2003. — №4. — С. 49-54.
41. **Ранковская Л.В., Ковальчук Л.В., Гусева М.Р., Ганковская О.А., Воробьева Ю.А., Джамбинова Н.С., Гаврилова Т. В.** Экспрессия генов TLR9 и NBD-2 клетками конъюнктивы и роговицы у детей с

древовидным герпетическим кератитом. Вестник офтальмологии. 2010; 5: 13—16.

42. **Семенова Т.Б., Молочков В.А.** Генитальный герпес. Клиника, диагностика, лечение и профилактика: Учебное пособие для врачей. М.; 2005. 40 с.
43. **Суров А. В.** Герпес-вирусные увеиты у населения омской области (эпидемиологические аспекты, диагностика и лечение): Автореф. дисс.... канд. мед. наук. Омск; 2006.
44. Улащик В.С. Физиотерапия: универсальная медицинская энциклопедия. — М.: Книжный Дом, 2008. — С. 370-372.
45. Филиппенко В.И., Старчак М.И. Вирусные кератиты // В кн.: Заболевания и повреждения роговицы. // Киев.-«Здоровья».-1987.- С. 26-37.
46. Шульпина Н.Б. Биомикроскопия роговой оболочки.// В кн.: Биомикроскопия глаза. // «ГЭОТАР-МЕД».-2002.-Гл.- 4.-С. 71-94. '
47. Щербатюк Т.Г. Современное состояние озонотерапии в медицине. Перспективы применения в онкологии // Нижегород. мед. ж. — 2010. — №1. — С. 99-106.

Зарубежная литература.

48. **Alfawaz A.** Cytomegalovirus-related corneal endotheliitis: A review article. Saudi J. Ophthalmol. 2013; 27 (1): 47—49.
49. **Arao Y, Soushi S., Sato Y., Moriishi E., Ando Y., Yamada M., Padilla J., Uno F, Nii S., Kurata T.** Infection of a human retinal pigment epithelial cell line with human herpesvirus 6 variant A. J. Med. Virol. 1997; 53 (2): 105—110.
50. Baum J. L. The Castroviejo Lecture. Prolonged eyelid closure is a risk to the cornea // Cornea. - 1997. - Vol. 16, N 6. - P. 602-611.
51. **Belshe R.B., Leone P.A., Bernstein D.I.** Herpevac trial for women. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. N. Engl. J. Med. 2012; 366 (1): 34-43.

52. Ben Osman N., Jeddi A., Mtimet S. et al. Recurrent corneal erosion. Apropos of a case // J. Fr. Ophtalmol. - 1994. - Vol. 17, N 5. - P. 358-360.
53. **Biron K.K., Stanat S.C., Sorrell J.B., Fyfe J.A., Keller P.M., Lambe C.U., Nelson D.J.** Metabolic activation of the nucleoside analog 9-[(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl]guanine in human diploid fibroblasts infected with human cytomegalovirus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1985; 82 (8): 2473-2477.
54. Bocci V.A. Oxygen-ozone therapy: a critical evaluation. — London: Kluwer. Edn., 2002. — P. 7-12.
55. Bocci V.A. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art // Arch. Med. Res. — 2006. — Vol. 37, N 4. — P. 425-435.
56. Borrelli E, Diadori A., Zalaffi A. et al. Effects of major ozonated autohemotherapy in the treatment of dry age related macular degeneration: a randomized controlled clinical study // Int. J. Ophthalmol. — 2012. — Vol. 5, N 6. — P. 708-713.
57. Borrelli E, Zalaffi A. Integration of the oxygen-ozone therapy in the treatment of dry age-related macular degeneration // Eur. J. Int. Med. — 2012. — Vol. 4, issue 1. — P. 195-196.
58. **Boxtel L., Lelij A., Meer J., Los L.I.** Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis in immunocompetent patients. Ophthalmology. 2007; 114: 1358—1362.
59. Brennan N. A., Coles M. L. Extended wear in perspective // Optom. Vis. Sci. - 1997. - Vol. 74, N 8. - P. 609-623.
60. **Cohen J.I., Fahle G., Kemp M.A., Apakupakul K, Margolis T.P.** Human Herpesvirus 6-a, 6-b and 7 in vitreous fluid samples. J. Med. Virol. 2010; 82: 996-999.
61. **Colin J.** Keratitite herpétique superficielle: traitement comparative en double insu par iododesoxycytidine et acyclovir. Bull. Soc. Fr. 1984; 84: 1283-1286.

62. **Colin J., Hoh H.B., Easty D.L.** Ganciclovir ophthalmic gel (Virgan 0,15%) in the treatment of Herpes simplex keratitis. *Cornea*. 1997; 16: 393—399.
63. **Colin J., Toumoux A., Chastel C.** Keratite herpetique superficielle. Traitement comparatif en double insu par acyclovir et idoxuridine. *Nouv. PresseMed*. 1981; 10: 2969-2975.
64. Copello M., Menendez S., Horrach I., Betancourt J. Ten year study in patients suffering from retinitis pigmentosa and treated with repeated cycles of ozone therapy, 2007. [Электронный ресурс.] — <http://ozonotherapy.org/>
65. **Corssmit E.P., Leverstein-van Hall M.A., Portegies P., Bakker P.** Severe neurological complications in association with Epstein-Barr virus infection. *J.Neurovirol*. 1997; 3 (6): 460—464.
66. **Darrick Neibaur, Rajy Rouweyha, Kenneth Houchin, Allen Thach, Andrew Mohammed.** Visual outcome in herpes zoster optic neuritis. A case report and systematic review. <http://www.tumec.org/wp-content>
67. **Dawson C.R., Togni B.** Herpes simplex eye infections: clinical manifestations, pathogenesis and management. *Surv. Ophthalmol*. 1976; 21 (2); 121-135.
68. Diaz E.C., Borrego L, Menendez S. et al. Ozone therapy in different ophthalmologic diseases, 1997. [Электронный ресурс.] — [http://www.medicolozon.com/images/abstract.swf/](http://www.medicolozon.com/images/abstract.swf)
69. Dinh R., Rapuano C. J., Cohen E. J. et al. Recurrence of corneal dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy // *Ophthalmology*. - 1999. - Vol. 106.-P. 1490-1497.
70. **Flowerdew S.E., Wick D., Himmelein S., Horn A.K., Sinicina I., Strupp M., Brandt T., Theil D., Hefner K., Sarah E.** Characterization of neuronal populations in the human trigeminal ganglion and their association with latent herpes simplex virus-1 infection. *PLoS One*. 2013; 8 (12): 83.

71. Forstot S. L., Damiano R. E., Witters R. et al. Diamond burr keratectomy for the treatment of recurrent corneal erosion syndrome // *Ophthalmology*. - 1994. - Vol. 101.-Suppl.-P. 101-103.
72. Galbavy E. J., Mobilia E. F., Kenyon K. R. Recurrent corneal erosions // *Int. Ophthalmol. Clin.* - 1984. - Vol. 24, N 2. - P. 107-131.
73. **Gelderens B.E., Lelij A., Treffers W.F., Gaag R.** Detection of herpes simplex virus type 1, 2 and varicella zoster virus DNA in recipient corneal buttons. *Br. J. Ophthalmol.* 2000; 84: 1238-1243.
74. Gierrek-Lapinska A., Antoszewski Z, Myga B, Skowron J. Preliminary report on using general ozone therapy in diseases of the posterior segment of the eye // *Klin. Oc-zna.* — 1992. — Vol. 94, N 5-6. — P. 139-140.
75. **Gupta R., Warren T., Wald A.** Genital herpes. *Lancet.* 2007; 370 (9605): 2127-2137.
76. **Hill J.M., Clement Ch.** HSV-1 DNA in human corneas: what are the virological and clinical implications? *J. Infect. Dis.* 2009; 1; 200 (1): 1—4.
77. Hsu J. K., Rubinfeld R. S., Barry P., Jester J. V. Anterior stromal puncture. Immunohistochemical studies in human corneas. // *Arch. Ophthalmol.* - 1993. - Vol. 111. N8.-P. 1057-1063.
78. **Huang L.M., Lee C. Y. , Liu-M. Y.,Lee P.I.** Primary infections of human herpesvirus-7 and herpesvirus-6: a comparative, longitudinal study up to 6 years of age. *Acta Paediatr.* 1997; 86 (6): 604—608.
79. **Inoue T., Kandori M., Takamatsu F, Hori Y, Maeda N.** Corneal endotheliitis with quantitative polymerase chain reaction positive for human herpesvirus 7. *Arch. Ophthalmol.* 2010; 128 (4): 502—503.
80. **Kaufman H.E., Haw W.H.** Ganciclovir ophthalmic gel 0.15%: safety and efficacy of a new treatment for herpes simplex keratitis. *Curr. Eye Res.* 2012; 37 (7): 654-660.
81. **Kaye S.B., Baker K., Bonshek R.** Human herpesviruses in the cornea. *Br. J. Ophthalmol.* 2000; 84: 563-571.

82. **Khodadoust A.A., Attarzadeh A.** Presumed autoimmune corneal endotheliopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1982; 93: 718—722.
83. **Kinchington Paul R., Leger Anthony J. St., Guedon Jean-Marc G., Hendricks RobertL.** Herpes simplex virus and varicella zoster virus, the house guests who never leave.- 2005; 141:264-266
84. **Koizumi N., Yamasaki K, Kawasaki S.** Cytomegalovirus in aqueous humor from an eye with corneal endotheliitis. *Am. J. Ophthalmol.* 2006; 141:564-565.
85. **Laflamme M. Y., Kurstak C., Kurstak E., Moriset R.** Zona ophthalmica and dendritic keratitis. *Can. J. Ophthalmol.* 1976; 11 (3): 217—222.
86. **Liesegang T.J.** Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology.* 2008; 115 (2): 3—12.
87. **Looker K.J., Garnett G.P., Schmid G.P.** An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus 2 infection. *Bull. World Health Organ.* 2008; 86 (10): 805-812.
88. Mandhare M.N., Jagdale D.M., Gaikwad P.L. Miracle of ozone therapy as an alternative medicine // *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* — 2012. — Vol. 2, N 1. — P. 63-71.
89. **Markomichelakis N.N., Canakis C., Zafirakis P.** Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis with sectoral iris atrophy. *Ophthalmology.* 2002; 109: 879-882.
90. **Matoba A.Y** Ocular disease associated with Epstein-Barr virus infection. *Surv. Ophthalmol.* 1990; 35 (2): 145—150.
91. **Matoba A.Y, Jones D.B.** Corneal subepithelial infiltrates associated with systemic Epstein-Barr viral infection. *Ophthalmology.* 1987; 94: 1669.
92. **Matoba A.Y, Wilhelmus K.R., Jones D.B.** Epstein-Barr viral stromal keratitis. *Ophthalmology.* 1986; 93: 746.
93. **Mello V.B., Foureaux E. C., Porto F.B.** Herpes zoster optic neuritis. *Int. Ophthalmol.* 2011; 31 (3): 233-236.

94. Menendez S., Copello M, Eguia F, Menendez N. Ozone therapy in patients with retinitis pigmentosa // Ozone: Sci. Engin. — 2003. — Vol. 25, issue 3. — P. 223-232.
95. Menendez S., Ferrer L., Perez Z. Ozone therapy and magnet therapy: new methods for the rehabilitation of patients with simple chronic glaucoma, 1995. [Электронный ресурс.] — <http://www.o3center.org>
96. Moreno N., Pelaez O, Aleman T, Barcelo C. Controlled clinical trial on the use of ozonated blood as a treatment for retinitis pigmentosa, 2007. [Электронный ресурс.] — <http://ozonetherapy.org>
97. Newman H., Gooding C. Newman //., Gooding C. Rev. Med. Virol. 2013; 2: 281-294.
98. **Ongkosuwito J. V., Allegondj L., Bruinenberg M., Wienesen-van Doom M., Feron E.J.C., Hoyng C.B., de Keizer R.J. W., Klok A.-M., Kijlstra A.** Increased presence of Epstein—Barr virus DNA in ocular fluid samples from HIV negative immunocompromised patients with uveitis. Br. J. Ophthalmol. 1998; 82: 245-251.
99. Paolo N, Bocci V., Gaggiotti E. Ozone therapy // Int. J. Art. Organs. — 2004. — Vol. 27, N 3. — P. 168-175.
100. Parva J., Gunjan P., Priti Y. Ozone therapy: the alternative medicine of future // Rev. Art. Pharm. Sci. — 2012. — Vol. 2, issue 4. — P. 196-203.
101. **Pflugfelder S., Huang A., Crouse C.** Epstein-Barr keratitis after a chemical facial peel. Am. J. Ophthalmol. 1990; 110: 572.
102. Pina J.C., Mapolon Y., Palma M. et al. Application of ozone in patients with keratitis, 1997. [Электронный ресурс.] — <http://www.medicolozon.com/images/abstract.swf>
103. **QaviH.B., Green M. T., Pearson G., Ablashi D.** Possible role of HHV-6 in the development of AIDS retinitis. In Vivo. 1994; 8 (4): 527—532.
104. **Ragozzino M. W, Melton L., Kurland L. T.** Population-based study of herpes zoster and its sequelae. Medicine (Baltimore). 1982; 61: 310—316.

105. **Robert P. Y, Adenis J.P., Denis F., Alain S., Ranger-Rogez S.** Herpes simplex virus DNA in corneal transplants: prospective study of 38 recipients. *J. Med. Virol.* 2003; 71: 69—74.
106. Robert P.Y., Traccard I., Adenis J.P., Denis F, Ranger-Rogez S. Multiplex detection of herpesviruses in tear fluid using the «stair primers» PCR method: prospective study of 93 patients. *J. Med. Virol.* 2002; 66 (4): 506—511.
107. **Saad Shaikh, Christopher T.A.** Evaluation and management of Herpes Zoster Ophthalmicus. *Am. Fam. Physician.* 2002; 66 (9): 1723—1730.
108. **Sahin A., Hamrah P.** Acute Herpetic Keratitis: What is the role for ganciclovir ophthalmic gel? *Ophthalmol. Eye Dis.* 2012; 4: 23—34.
109. **Sanjay S., Huang P., Lavanya R.** Herpes Zoster Ophthalmicus. *Curr. Treat. Opinions Neurol.* 2011; 13: 79—91.
110. Sanseverino R.E., Meduri R.A., Pizzino A. et al. Effects of oxygen-ozone therapy on age-related degenerative retinal maculopathy // *Panminerva Med.* — 1990. — Vol. 32, N 2. — P 77-84.
111. Santiesteban R., Menendez S., Francisco M., Luis S. Ozone therapy in patients suffering from optic nerve dysfunction, 1997. [Электронный ресурс.] — <http://www.medicolozon.com/images/abstract.swf>
112. Seidler V., Linetskiy I., Hubalkova H. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article // *Prague Med. Report.* — 2008. — Vol. 109, N 1. — P 5-13.
113. **Severson E.A., Baratz K.H., Hodge D.O.** Herpes zoster ophthalmicus in Olmsted County, Minnesota: have systemic antivirals made a difference? *Arch. Ophthalmol.* 2003; 121: 386-390.
114. **Shimomura Y, Deai T., Fukuda M., Higaki S., Hooper L. C., Hayashi K.** Corneal buttons obtained from patients with HSK harbor high copy numbers of the HSV genome. *Cornea.* 2007; 26: 190—193.
115. **Shimomura Y., Higaki S.** The kinetics of herpes virus on the ocular surface and suppression of its reactivation. *Cornea.* 2011; 30 (Supp. 1): 3—7.

116. **Shin B.J., Ching S.S.T.** A case of linear endotheliitis associated with acute Epstein-Barr Viral infection. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002; 43: E-Abstract 4330.
117. **Straface G., Selmin A., Zanardo V., De Santis M., Ercoli A., Scambia G.** Herpes simplex virus infection in pregnancy infectious diseases, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22566740>.
118. **Sugita S., Shimizu N., Watanabe K., Ogawa M., Maruyama K, Usui N., Mo- chizuki M.** Virological analysis in patients with human herpes virus 6-asso- ciated ocular inflammatory disorders. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (8): 4692-4698.
119. **Sundmacher R.** *Color Atlas of Eye Herpetic Disease.* Springer; 2009; p. 183.
120. **Sundmacher R., Bergmann F.** *Herpetic eye disease.* Miinchen: Verlag; 1981: 175-178.
121. **Suzuki T., Hara Y., Uno T., Ohashi Y.** DNA of cytomegalovirus detected by PCR in aqueous of patient with corneal endotheliitis after penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2007; 26: 370—372.
122. **Tabery H.** *herpes simplex virus epithelial keratitis.* Springer; 2009
123. **Tosato G., Taga K., Angiolillo A.L., Sgadari C.** Epstein-Barr virus as an agent of haematological disease. In: Young N.S., ed. *Viruses as Agents of Haematological Disease.* Bailliere's Clinical Haematology. London: Baillière Tindall; 1995; 8 (1): 165-199.
124. **Viebahn Hansler R.** *The use of ozone in medicine: mechanisms of action.* — Munich, 2003. — P. 23-25.
125. **Weiss H.** Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes.* 2004; 11 (Suppl. 1): 24—35.
126. **Whitcher J.P., Srinivasan M., Upadhyay M.P., Whitcher J.P., Srinivasan M., Upadhyay M.P.** Corneal blindness: a global perspective. *Bull. World Health Organ.* 2001; 79 (3): 214-221.

127. **Wuest T.R., Carr D.J.J.** VEGF-A expression by HSV1-infected cells drives corneal lymphangiogenesis. *J. Exp. Med.* 2010; 207 (1): 101—115.
128. **Yamamoto S., Sugita S., Sugamoto Y.** Quantitative PCR for the detection of genomic DNA of Epstein-Barr virus in ocular fluids of patients with uveitis. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2008; 52: 463-467.
129. **Yokogawa IF, Kobayashi A., Yamazaki N., Sugiyama K.** Identification of cytomegalovirus and human herpesvirus-6 DNA in a patient with corneal endotheliitis. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2013; 57 (2): 185—190.