

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи  
УДК 617.7+616.9+615.2.03+616.21/.22+616.28

АБДУРАХМАНОВА Умида Мухаммадовна

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА  
ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЗИ БЕНЗКЕТОЗОН  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ КЕРАТИТОВ**

14.00.08 – Глазные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Ташкент - 2011

Работа выполнена на кафедре глазных болезней Ташкентской медицинской академии.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор  
**БАХРИТДИНОВА Фазилат Арифовна**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор  
**ЮСУПОВ Амин Азизович**

доктор медицинских наук, профессор  
**МУСАБАЕВ Эркин Исакович**

Ведущая организация Андижанский Государственный Медицинский институт

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г. в \_\_\_\_\_ час на заседании Специализированного совета Д.087.01.02 при Ташкентской медицинской академии по адресу: 100047, г. Ташкент, ул. Пахлавона Махмуда, 103

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентской медицинской академии.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г.

Ученый секретарь  
Специализированного совета,  
доктор медицинских наук, проф.

**У. С. ХАСАНОВ**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность работы.** Инфекционные заболевания глаз остаются одной из важных причин понижения зрения, слепоты и гибели глаза. Ведущее место среди инфекционной патологии органа зрения человека и прочные позиции в общей структуре заболеваемости глаз занимают герпесвирусные заболевания (Майчук Ю. Ф., 2003; Марков И. С., 2002).

Трудности разработки специфических средств лечения офтальмогерпеса определяются также биологическими особенностями и генетическим механизмом паразитирования вируса простого герпеса, как облигатных внутриклеточных паразитов, способных к эволюции, мутационной изменчивости и, как следствие, к возникновению новых резистентных штаммов. (Pereira S. R., Cãmara F. P., 2007).

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 острых проблем офтальмологии и далека от своего окончательного решения (Kasparov A. A., Vorob'eva O. K., 2003). В связи с этим создание новых эффективных противогерпетических лекарственных средств и разработка методов лечения представляется весьма актуальной задачей и имеет важное значение в профилактике герпетической инфекции, направленной на усиление противовирусного и противовоспалительного действия, на профилактику тяжелых осложнений и их последствий, на минимализацию побочных эффектов общего и местного характера. Комбинированное применение средств с различным механизмом действия снижает и предотвращает вероятность появления резистентных мутантов вирусов герпеса (Ченцова О. Б., Харченко Л. Н., 2001).

**Степень изученности проблемы.** Необходимо отметить, что в патогенезе герпетических кератитов важную роль играют воспалительные явления, которые приводят к нарушению целостности роговицы, ослаблению антиоксидантной и иммунной системы.

Многие противовирусные средства, включая интерферон, не производятся в виде глазных лекарственных форм или являются экономически недоступными для некоторых слоев населения.

В настоящее время в Узбекистане разрабатываются и производятся свои оригинальные офтальмологические препараты. В частности, в Узбекском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (УзНИХФИ) и офтальмологических клиниках ТМА наряду с другими препаратами разработана 0,5% бензкетозоновая мазь. Проведено экспериментальное и клиническое исследование при ожогах глаз (Одилова Г. Р., 2009), а также клиническое исследование при бактериальных поражениях глаз (приказ № 403 от 12.09.2007, регистрационное удостоверение №06-07) (Джамалова Ш. А., 2008). При этом препарат показал высокую противовоспалительную, регенераторную, антиоксидантную, а также болеутоляющую активность.

С учетом использования бензкетозононой мази как противовоспалительное средство при лечении вирусных кератитов у больных, не использовавших по той или иной причине противовирусные препараты, свидетельствовали об эффективности проводимого лечения, это позволило нам, с учетом химического состава, предположить, что препарат обладает и противовирусными свойствами. Это поставило перед нами задачу изучения противовирусного действия препарата бензкетозон при лечении офтальмогерпеса.

**Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры глазных болезней Ташкентской медицинской академии «Комплексные клинико-функциональные исследования некоторых видов офтальмопатологий с разработкой и внедрением новых лекарственных форм и методов лечения в офтальмологическую практику» (Гос. регистрация № 01.070069).

**Цель исследования:** Изучение противовирусной активности глазной 0,5% мази бензкетозон в лечении различных форм герпетического кератита в клинике и эксперименте.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать специфическую противовирусную активность мази бензкетозон на модели экспериментального герпетического кератита у кроликов.

2. Разработать схему комплексного лечения различных форм герпетического кератита с применением бензкетозононой мази.

3. Изучить сравнительную клиническую эффективность бензкетозононой мази и интерферона в терапии герпетического кератита.

4. Оценить соответствие симптомов клинического выздоровления показателям уровня цитокинов ФНО-альфа и ИФН-альфа в слезной жидкости больных герпетическим кератитом в процессе предложенного лечения.

**Объект и предмет исследования.** Клинико-лабораторное исследование эффективности препарата бензкетозон проведено в эксперименте на 21 кролике и на 60 больных с герпетическим кератитом.

**Методы исследований.** Экспериментальные (морфологические и морфометрические), клинические, иммунологические.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Изучение эффективности бензкетозононой мази на модели экспериментального кератита выявило не только специфическую противовирусную активность препарата, но и его преимущество в сравнении с интерфероном, в связи с дополнительными противовоспалительными и регенерирующими свойствами бензкетозононой мази.

2. Разработанная схема комплексного лечения, с использованием бензкетозононой мази в качестве противовирусной монотерапии при эпителиальном кератите и в сочетании с препаратами группы ацикловира при древовид-

ном и метагерпетическом кератите, превосходит эффект традиционного лечения.

3. Показатели ФНО-альфа и ИФН-альфа являются объективными показателями клинического течения герпетического кератита и контроля эффективности терапии.

**Научная новизна.** Впервые изучена и выявлена специфическая противовирусная активность препарата бензкетозон в эксперименте и клинике.

Научно обоснована целесообразность использования препарата бензкетозон в клинике, что обусловлено разнообразием фармакологических свойств препарата.

Впервые проведена сравнительная оценка специфической противовирусной активности препаратов интерферон и отечественного препарата бензкетозон при лечении различных форм герпетического кератита.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** В практику лечения вирусных заболеваний внедрена схема лечения с применением препарата бензкетозон. Бензкетозон обладает наряду с противовоспалительным, регенерирующими свойствами, также и противовирусным действием. Бензкетозон выпускается в форме глазной мази, удобной для применения в офтальмологической практике, в отличие от интерферона.

**Реализация результатов.** Результаты работы внедрены в лечебную практику глазных отделений 2-й и 3-ей клиник Ташкентской Медицинской Академии, глазного отделения Клинической больницы скорой медицинской помощи, Республиканского специализированного центра микрохирургии глаза, в клинике «LASER-ОПТИКА».

**Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на научном конгрессе офтальмологов «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения глазных болезней» (Алматы, 2006), на I Съезде офтальмологов Азербайджана «Актуальные вопросы в офтальмологии» (Баку, 2007), на VIII Международном симпозиуме терапевтической и фармакологической офтальмологии (Италия, Рим, 2009), на научно-практической конференции аспирантов, соискателей и резидентов «Дни молодых ученых» (Ташкент, 2009, 2010), на кафедральной и межкафедральной апробациях с участием кафедр клинической фармакологии, гистологии с медицинской биологией, микробиологии и офтальмологии ТМА (2010), на научном семинаре ТМА.

**Опубликованность результатов.** По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ: 4 журнальные статьи, 6 тезисов, разработано рационализаторское предложение.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на русском языке в традиционном стиле и составляет 120 страниц компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами, 18 рисун-

ками. Список литературы содержит 220 литературных источника, из них 75 иностранных автора.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** показана актуальность изучения действия бензкетозоновой мази при лечении герпетических кератитов.

В **главе 1** анализируется современное состояние изучаемой проблемы по данным литературы. Проводится анализ распространенности герпетических заболеваний глаз, описываются современные методы их диагностики и лечения.

**Глава 2 «Материал и методы исследования».** Экспериментальные исследования проведены в отделе «Морфология» ЦНИЛ Ташкентской медицинской академии (под руководством д.м.н., проф. Исроилова Р.И.)\* на 21 половозрелых кроликах породы шиншилла, весом 2,5-3,0 кг.

Всем животным за 3 дня до и в процессе эксперимента для профилактики вторичной инфекции закапывали дезинфицирующей капли (тобрамицин по 2 капли 3 раза в день). Для моделирования травматического кератита животным, после предварительной анестезии (0,5% раствором дикаина) на роговице кроликов (3 кролика – 6 глаз) по всей её поверхности делали насечки скарификатором в виде решётки. Эти животные составили I контрольную группу.

Для модели экспериментального герпетического кератита кроликов был использован штамм вируса простого герпеса I типа “Коптев”, любезно предложенный для воспроизведения экспериментальной модели герпетического кератита кроликов, коллегами ФГУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Росздрава». Для заражения кроликов использовали 10% суспензию в физиологическом растворе после её центрифугирования при 2000 об/мин. в течение 20 мин. После предварительной анестезии (0,5% раствором дикаина) по всей поверхности роговицы кроликов делали насечки скарификатором в виде решётки. Затем в нижний конъюнктивальный мешок глаза вносили вирусодержащую суспензию (0,1-0,2 мл) и осторожно втирали её в роговицу. Заражали оба глаза животного. На 3-4 сутки после заражения, когда развивалась картина типичного кератита, формировали равноценные по клиническим признакам 3 группы животных по 6 кроликов (12 глаз) в каждой (две контрольные – II и III, и одна основная).

Проведено две серии исследования. В первой серии исследования проведено морфологическое исследование роговицы кроликов с травматическим повреждением и с экспериментальным герпетическим кератитом. Животным I контрольной группы, где воспроизводили механическую травму роговицы, также животным II контрольной группы с экспериментальным герпетическим кератитом, специфическое лечение не проводилось, кроме закапывания тобрамицина. В III контрольной группе животные получали инстилляцию интерферо-

\*- Выражаю благодарность за помощь проведения наших исследований.

на и тобрамицина, а животным основной группы вместо интерферона закладывали 0,5% мазь бензкетозона.

Во второй серии исследования животным с экспериментальным кератитом применяли лечение, аналогичное первой серии, и проводилось морфометрическое исследование роговицы в процессе лечения.

Клиническое обследование больных проводили у 60 больных (60 глаз) с герпетическим кератитом в возрасте 18-55 лет в глазных отделениях II и III клиник ТМА, из них мужчин - 37, а женщин 23.

Обследованные больные были распределены на 2 группы: основную и контрольную, в зависимости от получаемого лечения. Распределение больных в зависимости от пола, возраста, формы и степени тяжести кератита было однородным, во всех случаях процесс был односторонним.

**Таблица 1**

**Распределение больных в зависимости от форм кератита**

Формы кератитов	Контрольная группа		Основная группа		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Эпителиальный	7	29,2±9,3	11	30,6±7,7	18	30,0±5,9
Древовидный	12	50,0±10,2	17	47,2±8,3	29	48,3±6,5
Метагерпетический	5	20,8±8,3	8	22,2±6,9	13	21,7±5,3
Всего	24	40,0±6,3	36	60,0±6,3	60	100,0

Контрольная группа - 24 (40,0%) больных (24 глаз) получала традиционное лечение, включающее:

- 1) интерферон (в виде инстилляций по 2 капли 6-8 раз в сутки;
- 2) закладывание в конъюнктивальный мешок мази ацикловир (3 раза в день, при древовидной и метагерпетической формах);
- 3) инстилляци тобрамицина 3 раза в день (с целью профилактики вторичной инфекции);
- 4) легкие мидриатики,
- 5) инстилляци 0,1% клодифена 4 раза в день,
- 6) закапывание глазного геля солкосерила (по 1 капле 4 раза в день).

Основной группе больных (36 глаз) вместо интерферона назначали 0,5%ную бензкетозоновую мазь (закладывание в конъюнктивальный мешок 3-4 раза в день).

Всем больным контрольной и основной группы назначалось общее лечение в виде витаминов группы В (витамин В комплекс по 2,0 в/м), циклоферона (12,5% по схеме) и антигистаминных препаратов (лораталя по 1 таблетке 1 раз в сутки). Лечение проводилось в течение в течение 7-14 дней в зависимости от тяжести процесса.

Всем пациентам в ходе офтальмологического обследования были проведены следующие стандартные методы диагностики: сбор жалоб больных для определения следующих субъективных симптомов заболевания (покраснение, жжение и зуд, чувство инородного тела в глазах, светобоязнь, слезотечение, блефароспазм, отделяемое и его характер.); сбор анамнеза для выяснения давности заболевания, проводимого лечения и его результатов; наружный осмотр глаза и прилегающих тканей при естественном освещении; визиометрия проектором для исследования остроты зрения M110 (Carl Zeiss Jena); определяли остроту зрения до и после лечения, с коррекцией при аметропии; осмотр фокальным освещением с помощью лупы 13,0 Д от ОР-3 (ЛОМО); биомикроскопия с помощью щелевой лампы с фото насадкой M211 (Carl Zeiss Jena); офтальмоскопия глазного дна прямым электрическим офтальмоскопом ОР- 2 (ЛОМО).

Степень тяжести воспаления определяли с помощью количественного метода оценки степени интенсивности клинических признаков по 3-балльной системе (Майчук Ю. Ф. и Вахова Е. С., 1994; МНИИ ГБ им. Гельмгольца). Каждый признак заболевания оценивали как: тяжелая – 3 балла; средняя – 2 балла; легкая – 1 балл и отсутствие признака – 0 баллов и по их сумме определяли степень интенсивности воспалительного процесса.

Верификация заболевания проводилась по данным анамнеза, клинической картины, результатов крови на TORCH инфекцию и данным иммунологических исследований слезной жидкости.

Определение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительных интерферонов (ИФН- $\alpha$ ) проводилось в Институте иммунологии методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест», Россия (Новосибирск 2008-2009гг), у 10 относительно здоровых лиц и 21 больных (21 глаз) с древовидным кератитом. Тест-системы основаны на сэндвич-методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Количественная оценка результатов проводилась с использованием программы на Excel 2006, отражающих зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена. Чувствительность метода при использовании данных тест-систем – 2-30 пг/мл. Материал для иммунологических исследований собирали в первые дни обращения, т.е. до назначения терапии.

В главе 3 представлены результаты экспериментальных исследований 21 кроликов.

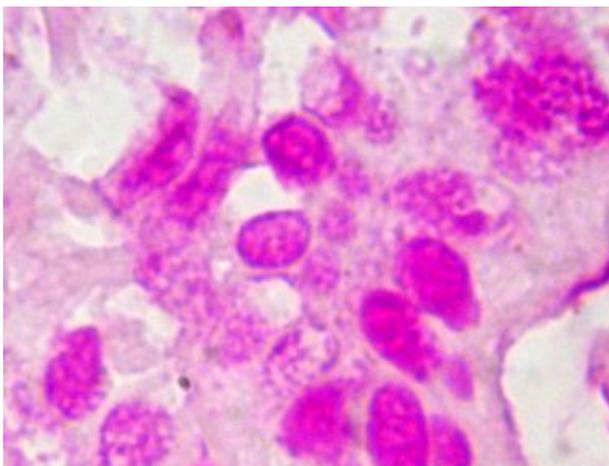
Первая серия. Морфологическая характеристика травматического повреждения роговицы. Результаты морфологического исследования показали, что при механической травме поверхности роговицы первоначально образуется дефект покровного многослойного эпителия, базальной мембраны и подлежащей части соединительнотканного слоя. В первые дни опыта в ответ на травматическое повреждение роговицы за счет появления в очаге повреж-

дения биологически активных факторов ответной реакции, в подлежащей ткани роговицы происходит накопление кислых гликозамингликанов, которые повышают гидрофильность и проницаемость тканевых элементов, как роговицы, так и сосудов находящихся в окружающей ткани конъюнктивы. Происходит диапедезное кровоизлияние в очаг травматического повреждения. К 7- дню развивается отек межклеточного вещества, разрыхление и дезорганизация волокнистых структур.

Таким образом, исходя из результатов морфологического исследования можно сделать заключение о том, что при механической травмы роговицы развивается отек межклеточного вещества, разрыхление и дезорганизация волокнистых структур. К этим изменениям присоединяются клеточные реакции в виде пролиферации как местных гистиоцитарных клеток, так и мигрирующих из крови моноцитарно-лимфоидных элементов.

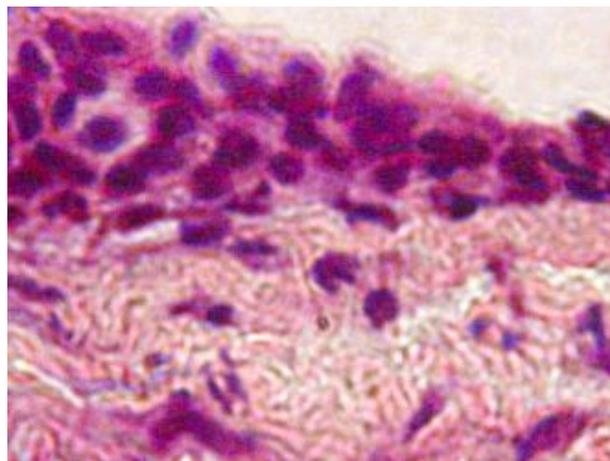
**Морфологическая характеристика герпетического кератита без лечения.** Воспроизведение герпетического кератита показало, что с первого дня эксперимента на поверхности роговицы появляются очаги воспалительно-деструктивного процесса в виде помутнения, вакуолизации и отторжения покровного эпителия. *Подтверждение вирусной этиологии кератита явились такие специфические гистологические изменения как: вакуолизацией цитоплазмы эпителиоцитов, появлением в ней вирусных частиц, с последующей деструкцией ядерных структур.* Эти альтеративные изменения сопровождались развитием дезорганизации базальной мембраны и соединительнотканного слоя роговицы с быстрейшей васкуляризацией и нарастанием воспалительного инфильтрата из полинуклеарных и мононуклеарных лейкоцитов.

Морфологическая характеристика герпетического кератита с лечением интерфероном. В ранние сроки у животных 3 контрольной группы по сравнению со 2 контрольной видимых изменений не отмечалось. Покровный многослойный эпителий оставался на большом протяжении некротизированным и отторженным от собственного соединительнотканного слоя роговицы. Со стороны эпителиоцитов сохранялись морфологические изменения, характерные для вирусного поражения. Цитоплазма многослойного эпителия была вакуолизирована, разрушена, ядра в состоянии кариолизиса и кариопикноза. На дне и в окружности дефекта отмечалось наличие небольшого слоя воспалительно-некротического детрита. Сохранившиеся части покровного эпителия были утолщены за счет отека и разрыхления клеточных элементов. Необходимо отметить, тот факт, что при герпетическом поражении на вакуолизированном покровном эпителии гистохимически отмечались появления ШИК положительного вещества (рис. 1).



**Рис.1. Появление ШИК положительного вещества в эпителии роговицы, 3-й день. Окраска: ШИК реакция.**

**Ув.: ок. 10, об. 40**



**Рис. 2. Утолщение покровного эпителия с небольшим акантозом, склерозирование собственного слоя, 10-й день. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: ок. 10, об.**

**40**

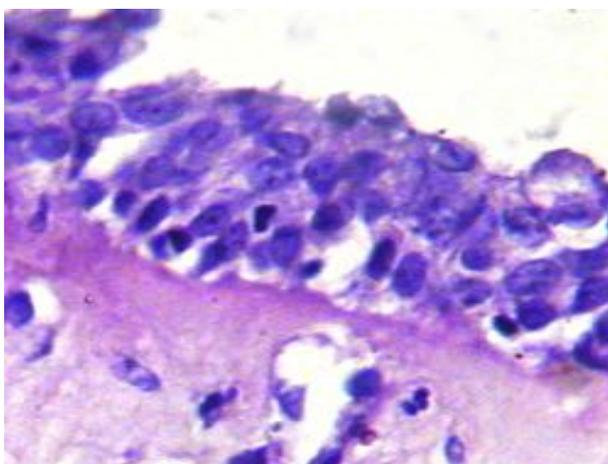
На 10 день лечения отмечалась неполная эпителизация поверхности дефекта и сохранение некоторых отечных явлений и воспалительных инфильтратов в собственно соединительнотканном слое роговицы. Новообразовавшийся покровный эпителий представлен несколькими слоями гиперхромных эпителиоцитов, поверхностные слои которого были разрыхлены, местами отторжены в виде лейкоплакии. В собственном соединительнотканном слое сохранялись наличие некоторых воспалительных инфильтратов и васкуляризация (рис. 2).

**Морфологическая характеристика герпетического кератита с лечением бензкетозоном.** У животных основной группы отмечалось уже с 3 дня существенное улучшение морфологической картины герпетического поражения роговицы. В отличие от предыдущих групп на дне и в окружности воспалительного очага отмечалось затихание отечно-деструктивных и воспалительных процессов. При этом размеры дефекта значительно уменьшались за счет быстреей эпителизации и ускоренного развития восстановительной регенерации покровного эпителия по окружности герпетических поражений и репаративной регенерации собственного соединительнотканного слоя (рис. 3).

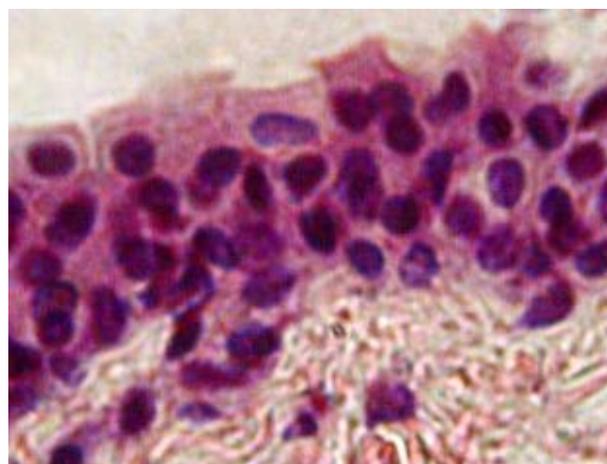
К 10ому дню лечения бензкетозоном наблюдалось полное заживление герпетической язвы и полное восстановление структурных элементов, как покровного эпителия, так и собственного соединительнотканного слоя роговицы. Со стороны поверхностных слоев покровного многослойного эпителия роговицы отмечалось некоторое уплотнение и укрупнение эпителиоцитов. Базальный слой состоял из одного слоя округлой или овальной формы эпите-

лиоцитов, которые плотно прилежали к базальной мембране. В ткани склеры отмечалось уплотнение поверхностного слоя за счет умеренной пролиферации соединительнотканых клеток и появления единичных лимфоидных клеток (рис. 4).

Таким образом, из приведенных данных следует отметить, что лечение герпетического поражения роговицы 0,5% мазью бензкетозона сопровождается первоначально затиханием отечно-деструктивных явлений в зоне повреждения, быстрейшим исчезновением воспалительного инфильтрата и ускоренным развитием как восстановительной регенерации покровного эпителия, так и репаративной регенерации собственного соединительнотканного слоя роговицы. Вместе с тем, эти данные свидетельствуют о том, что более выраженное лечебное действие мази бензкетозона при герпетическом кератите глаза по сравнению с известными средствами подтверждается и на уровне структурной организации его тканей.



**Рис. 3. Нормализация всех слоев как покровного эпителия, так и собственного слоя, 3-й день. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: ок. 10, об. 40**



**Рис. 4. Восстановление покровного многослойного эпителия и собственного соединительнотканного слоя роговицы, 10-день. Окраска: Г и Э. Ув: ок. 10, об.40.**

**Вторая серия. Морфометрическое исследование роговицы при герпетическом кератите.** Нами был проведен стереологический анализ ткани роговицы глаза на гистологических препаратах окрашенных гематоксилином и эозином в следующих сериях:

- 1) герпетический кератит без лечения,
  - 2) лечение герпетического кератита интерфероном и тобрамицином.
  - 3) лечение герпетического кератита мазью бензкетозон и тобрамицином.
- Выполняли отдельно расчет числа узловых точек, соответствующих:
- кератинизации - Ркер,
  - деструктивным изменениям - Рди,
  - воспалительной инфильтрации - Рви,

тканевым элементам роговицы - Ртэр.

По полученным данным количества точек каждого структурного компонента вычислялась объемная доля исследуемых структурных компонентов: Vкер; Vди; Vви; Vтэр. Этот показатель представлял собой величину, показывающую, какую долю объема ткани занимает исследуемые структурные компоненты в единице объема ткани.

Следует отметить, что проводимое количественное исследование, выполненное методом «точечного счета» при помощи окулярной сетки Г. Г. Автандилова (1984) выявило характерную динамику объемных соотношений кератинизации, деструктивных изменений и воспалительной инфильтрации, развивающихся в ткани роговицы в динамике развития герпетического кератита, которые включают в себя сложные комбинации механизмов воспалительной реакции, нарушения обменных процессов, перестройки собственных тканевых элементов роговицы и появление клинико-морфологических признаков данного заболевания. Полученные морфометрические данные, могут быть использованы в качестве дополнительных, уточняющих критериев для установления сроков развития деструктивно-воспалительных изменений при герпетическом кератите и после проведения лечения. Результаты системного морфометрического анализа позволили выявить морфологические критерии эффективного воздействия нового препарата бензкетозона. Из наших данных видно, что при герпетическом кератите без лечения в ткани роговицы объемная доля кератинизации на 3 день эксперимента занимала 5,7%, которая в последующие сроки постепенно увеличивалась и к 10-ому дню составляла 13,4%, что свидетельствует о развитии на поверхностной эпителиальной ткани роговицы процесса некроза и лейкоплакии. В соединительнотканной основе роговицы выявляются деструктивные изменения в виде отека, мукоидного набухания и фибриноидного некроза, объемная доля которых на 3 день опыта занимала в среднем 6,9%, к 7-ому дню заболевания поднималась максимум – 19,0%. Вышеуказанные некротически-деструктивные изменения сопровождались появлением воспалительной инфильтрации, объемная доля данного процесса в динамике развития герпетического кератита значительно увеличивались и к 10-ому дню доходила до 15,7%.

При лечении герпетического кератита интерфероном и тобрамицином объемная доля деструктивно-воспалительных изменений по сравнению с нелеченой группой в динамике незначительно уменьшалась. Объемная доля кератинизации по сравнению с предыдущей серией к 10-ому дню заболевания в среднем уменьшалась на 1,7%, деструктивные изменения – на 2%, воспалительная инфильтрация – на 6%, что показывало немалозначительности лечения интерфероном.

Морфометрическое исследование деструктивно-воспалительных изменений в ткани роговицы после лечения бензкетозоном и тобрамицином показали, что с 3 дня эксперимента объемная доля кератинизации (2,60%), деструктивных изменений (4,1%) и воспалительной инфильтрации (2,7%) оказа-

лась минимальной. Процесс кератинизации лишь нарастал к 7 дню и в среднем занимал 5,00%, на 10 день опыта уменьшался до минимума – 2,8%. Динамика деструктивных изменений также оказалась аналогичной, на 3 день показатели составили 4,06%, на 7 день – 8,13% и на 10 день – 4,06%. В отличие от этих деструктивных изменений, объемная доля воспалительной инфильтрации в динамике осталась высокой, но по сравнению с первой серией опытов значительно уступала и к 10 дню составила в среднем 7,81% (табл. 3).

**В главе 4** представлена оценка клинико-функциональных и иммунологических результатов лечения 60 пациентов с различными формами герпетических кератитов в зависимости от проведенной терапии.

Оценка степени тяжести в группе с кератитами также проводилась до, в процессе и после лечения. Индекс тяжести до лечения в контрольной группе составил  $19,4 \pm 0,20$ , в основной –  $19,4 \pm 0,16$  балла.

Показатели исходной остроты зрения у больных в контрольной группе колебались от 0,08 до 0,7, что свидетельствует о различной степени поражения роговицы.

Индекс тяжести воспаления на 3-й день в основной группе составил  $9,3 \pm 0,50$  (в контрольной группе балл на 3-й день составлял  $15,6 \pm 0,30$ ), на 7-й –  $4,0 \pm 0,28$  балла (в контрольной –  $7,1 \pm 0,34$ ), к 10-му дню – 0 баллов (в контрольной –  $1,5 \pm 0,18$ ), а на 14 день у всех больных основной группы и Контрольной группы признаки воспаления отсутствовали (табл. 2).

В основной группе у больных с эпителиальной и древовидной формой кератита, на следующие сутки от начала лечения уменьшалась интенсивность роговичного синдрома, проявляющейся уменьшением светобоязни, слезотечения, болей цилиарного характера, больные чувствовали значительное облегчение (табл. 3). Уменьшение интенсивности перикорнеальной и сосудистой инъекции глазного яблока при эпителиальном кератите происходило в среднем на 3-и, а при древовидном кератите – на 4-5-е сутки от начала лечения. Рассасывание инфильтрата и эпителизация дефекта роговицы при эпителиальной форме кератита наступали на 2-3-и, при древовидном – на 3-4-е сутки лечения. С началом эпителизации роговицы также отмечалось восстановление ее чувствительности уже на 3-и сутки при эпителиальном и на 4-е – при древовидном кератите, в контрольной группе исчезновение выше указанных симптомов происходило медленнее. Так, роговичный синдром исчезал к 4-м, перикорнеальная инъекция – к 7-8 м, эпителизация и восстановление чувствительности – к 6-7 суткам. Срок лечения больных с эпителиальным кератитом в основной группе составил 6-7, в контрольной 9-10 койко-дней. Длительность лечения больных древовидным кератитом в основной группе составила 8-9 койко-дней, против 10-11 дней группы контроля.

В группах с метагерпетическими формами кератитов течение заболевания в виду более глубокого поражения роговицы затягивалось. Так, в основной группе больных роговичный синдром уменьшался на 3-4 –е, перикорнеальная инъекция, рассасывание инфильтрата, эпителизация и восстановление

Таблица 2

## Динамика индекса тяжести воспаления при лечении больных с разными формами герпетического кератита

Форма	Индекс тяжести воспаления в баллах					
	До лечения	3-й день лечения	7-й день лечения	10-й день лечения	14-й день лечения	
Эпителиальная	19,0±0,22	15,6±0,30***	7,1±0,34***	1,5±0,18***	0	
Основная	19,5±0,27	9,3±0,50***^	4,0±0,28***^	0	0	
Древовидная	19,4±0,34	15,9±0,43***	7,3±0,38***	1,8±0,25***	0	
Основная	19,2±0,24	9,7±0,46***^	3,2±0,21***^	0,2±0,23***^	0	
Контрольная (5 глаз)	20,0±0,32	16,2±0,49***	8,0±0,32***	2,0±0,32***	0,6±0,24***	
Основная (8 глаз)	19,5±0,33	11,3±0,8***^	4,8±0,53***^	0,3±0,25***^	0	

Таблица 3

## Сроки исчезновения основных признаков воспаления и средние сроки пребывания больных с разными формами герпетического кератита (в сутках)

Группы	Клинические критерии						пребывание в стационаре
	исчезновение роговичного синдрома	рассасывание инфильтрата	завершение эпителизации	исчезновение перикорнеальной инъекции	восстановление чувствительности		
Контрольная	8,4±0,20	8,3±0,18	8,6±0,20	8,6±0,20	7,3±0,42	8,9±0,34	
Основная	5,1±0,24^^	5,0±0,23^^	4,6±0,29^^	6,0±0,25^^	6,0±0,25^	5,8±0,20^^	
Контрольная	8,4±0,15	8,1±0,19	8,4±0,19	8,7±0,19	7,8±0,37	9,3±0,22	
Основная	5,9±0,21^^	5,7±0,27^^	5,7±0,42^^	6,5±0,26^^	6,8±0,26^	6,3±0,28^^	
Контрольная	8,4±0,24	8,0±0,23	8,6±0,24	8,6±0,24	6,8±0,37	9,2±0,37	
Основная	6,6±0,42	6,5±0,33	6,6±0,46	7,5±0,33	7,4±0,18	7,8±0,41	

Примечание: Здесь и в таблице 5 \* - различия относительно данных до лечения значимы (\*\*\*) - < 0,001; ^ - различия относительно данных контрольной группы значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

чувствительности роговицы наступали на 5-6-е сутки от начала лечения. У больных же контрольной группы вышеуказанные явления наблюдались на 6-7-е и 8-9-е сутки, соответственно (табл.5).

Таким образом, данные объективных исследований свидетельствуют о выраженной противовирусной эффективности бензкетозоновой мази, использование которой приводит к снижению индекса тяжести воспаления, а также к сокращению сроков лечения в 1,5-1,7 раз.

**Острота зрения.** В результате проведенного курса лечения также улучшались функциональные параметры глаз, изменения остроты зрения в процессе различных методов лечения при эпителиальном и древовидном кератите.

У больных обеих групп с эпителиальной и древовидной формой кератита отмечалась положительная динамика остроты зрения. Так, повышение ОЗ на 0,3-0,4 и  $> 0,4$  у больных с эпителиальным кератитом в основной группе отмечалось в равных количествах глаз и составило соответственно 55,4%, тогда как в контрольной группе этот показатель был равен 27,8%. У больных с древовидным кератитом в основной группе ОЗ, в основном, повышалась на 0,3-0,4 и составила 34,4%, повышение ОЗ  $> 0,4$  отмечалось в 17,3% случаев, группе контроля эти показатели составили, соответственно 17,3 и 10,3%.

При метагерпетических кератитах в одном случае отмечалось повышение остроты зрения  $> 0,4$ , отсутствие динамики ОЗ выявлено у одного больного (20,0%) контрольной группы. Динамика ОЗ в основной группе была положительной во всех случаях: ОЗ  $> 0,1$  в основной группе больных отмечалось в 61,5%, а в контрольной группе – всего лишь в 30,8% случаев. Повышение ОЗ на 0,1-0,2 в этой группе отмечалось в 4 глазах (50,0%) (в контрольной – в 4 глазах (80,0%)), а максимальное повышение ОЗ на 0,3-0,4 - в 3 глазах (37,5%), тогда как такой динамики остроты зрения в контрольной группе не наблюдалось.

#### **Результаты исследования цитокинов в слезной жидкости в процессе лечения**

Анализ полученных результатов показал, что в группе больных герпетическим кератитом наблюдается достоверное повышение ФНО- $\alpha$  в слезной жидкости относительно данных здоровой группы. Так, выявлено, что уровень ФНО- $\alpha$  в группе больных с герпетическим кератитом составил  $46,15 \pm 6,25$ , тогда как в группе здоровых данный показатель составил  $20,68 \pm 3,3$ . То есть у больных герпетическим кератитом уровень ФНО- $\alpha$  в слезе был повышен в 2,23 раза против аналогичных данных у здоровых людей.

Далее нами проанализированы результаты по изучению концентрации ИФН – альфа в слезе больных герпетическим кератитом. Следует отметить, что клиническое течение и исход вирусных заболеваний глаз может быть обусловлен состоянием интерферонового статуса, который в основном представлен интерфероном-альфа и интерфероном-гамма. Нами изучен уровень

ИФН – альфа, относящийся к 1 типу интерферонов и являющийся мощным противовирусным цитокином.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что уровень ИФН – альфа в слезной жидкости больных герпетическим кератитом составил  $72,43 \pm 4,40$ , тогда как в группе здоровых, данный показатель был равен  $45,78 \pm 3,2$ , значит уровень интерферона – альфа был достоверно повышен в 1,6 ( $P <$ ).

Таким образом, полученные данные выявили, что уровень ФНО– $\alpha$  и ИФН– $\alpha$  в слезной жидкости повышен в 2,23 и 1,6 раза относительно показателей здоровой группы. Как видно при кератите в слезе выявляются повышенные концентрации провоспалительных цитокинов по сравнению с нормой и свидетельствуют о преимущественной информативности при герпетическом кератите показателей уровня ФНО– $\alpha$  и ИФН– $\alpha$ , как показателей противовирусной и противовоспалительной защиты организма.

Анализ результатов иммунологических исследования уровня ФНО– $\alpha$  и ИФН– $\alpha$  в слезной жидкости в процессе 2-х видов лечения выявил:

Так, в группе больных после лечения бензкетозоном ИФН–альфа был равен  $43,4 \pm 3,60$ , в группе больных после лечения интерфероном -  $66,8 \pm 2,20$  против  $45,78 \pm 3,2$  здоровой группы. Как видно, в группе больных с герпетическим кератитом после лечения бензкетозоном уровень ИФН–альфа был подавлен в 1,06 раза относительно нормы, тогда как в группе больных после лечения интерфероном лишь в 1,5 раза. При сравнении уровня ИФН–альфа между группами больных выявлена достоверная разница, так, в группе пациентов с герпетическим кератитом после лечения бензкетозоном уровень ИФН–альфа в слезной жидкости составил  $43,4 \pm 3,60$ , тогда как в группе сравнения  $66,8 \pm 2,20$ . Как видно в группе больных с герпетическим кератитом после лечения бензкетозоном, концентрация ИФН–альфа была значительно подавлена, причем в 1,54 раза больше, чем в сравнении с данными больных контрольной группы (табл. 4).

**Таблица 4**

**Сравнительная характеристика некоторых провоспалительных цитокинов в слезе больных с древовидным герпетическим кератитом после лечения**

Исследованные цитокины		Основная группа	Контрольная группа	Здоровая группа
ИФН– $\alpha$	До лечения	$72,43 \pm 4,40^{***}$	$72,43 \pm 4,40^{***}$	$45,78 \pm 3,2$
	После лечения	$43,4 \pm 3,60^{\wedge}$	$66,8 \pm 2,20^{***}$	
ФНО– $\alpha$	До лечения	$46,15 \pm 6,25^{***}$	$46,15 \pm 6,25^{**}$	$20,68 \pm 3,3$
	После лечения	$34,2 \pm 1,58^{***}$	$42,6 \pm 1,75^{***}$	

Примечание: \* - различия относительно данных здоровой группы значимы (\*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ );  $\wedge$  - различия относительно данных группы контроля до лечения значимы ( $\wedge$  -  $P < 0,05$ )

Исследования показали, что уровень ФНО-альфа в составе слезной жидкости на фоне лечения колебался. Как видно, уровень ФНО-альфа в основной группе значительно снизился в сравнении с данными контрольной группы. Так, ФНО-альфа после лечения бензкетозоном составил  $34,2 \pm 1,58$ , тогда как после лечения интерфероном -  $42,6 \pm 1,75$ . Следовательно, наиболее выраженное подавление провоспалительного цитокина ФНО-альфа было характерно для группы больных герпетическим кератитом в процессе лечения бензкетозоном.

Таким образом, выявлены разнонаправленные изменения в содержании ИФН-альфа и ФНО-альфа в слезной жидкости до и после различных вариантов лечения, установлено, что в процессе проведенного лечения, уровень ИФН-альфа и ФНО-альфа снизился в обеих группах пациентов, однако в основной группе снижение было более значительным. Особенно это касается уровня ИФН-альфа в слезной жидкости, который в основной группе пациентов после лечения бензкетозоном снизился до нормальных цифр ( $P < 0,001$ ). Уровень ФНО-альфа в основной группе значительно снизился в сравнении аналогичным показателем контрольной группы, но все же значений характерных для здоровых лиц не достиг. Таким образом, тест с определением ФНО-альфа в сравнении с тестом определения ИФН-альфа в слезной жидкости при герпетическом, является более чувствительным и информативным маркером выздоровления пациентов вирусными заболеваниями глаз.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Результаты исследования позволили сформулировать следующие **выводы**:

1. На основании морфологических исследований роговой оболочки в эксперименте, изучена и доказана специфическая противовирусная активность препарата бензкетозон при герпетическом кератите.

2. Разработанная схема лечения с использованием бензкетозона в качестве противовирусной монотерапии при лечении эпителиального кератита позволила ускорить процессы восстановления роговицы в отличие от традиционного ( $P < 0,05$ ).

3. Установлено, что применение бензкетозоновой мази в комплексе с препаратами группы ацикловир в лечении древовидного и метагерпетического кератита, усиливает терапевтическую эффективность проводимого лечения в 1,4 раз в сравнении с лечением интерфероном.

4. В отличие от традиционного, предложенное лечение приводит в прямое соответствие показатели клинического выздоровления и уровень цитокинов в слезной жидкости, что подтверждает не только противовирусное, но и дополнительное противовоспалительное действие препарата бензкетозон.

### **Практические рекомендации**

1. В стандарт лечения офтальмогерпеса рекомендовано включить препарат бензкетозон, обладающий не только противовоспалительными, регенерирующими свойствами, но также и противовирусными свойствами.

2. При поверхностном эпителиальном кератите рекомендовано применять бензкетозон в качестве противовирусной монотерапии. В случаях древоподобного и метагерпетического кератита дополнительно в лечение включаются препараты группы ацикловир (оксолиновая мазь, завиракс, валтрекс, вирган), так как совместное применение этих противовирусных препаратов различного механизма действия, усиливает и потенцирует их влияние на процесс.

3. Препарат бензкетозон обладает не только противовирусным, но также дополнительно противовоспалительным и регенерирующим свойствами, в связи, с чем целесообразно применение препарата в случаях, когда вирусный этиологический фактор не установлен, и предположительно кератит вызван воздействием тiх инфекции.

4. При выявлении или подозрении на офтальмогерпес, для оценки эффективности терапии дополнительно к общеофтальмологическим методам диагностики, целесообразно исследовать в слезной жидкости содержание цитокинов ФНО-альфа и ИФН-альфа, являющиеся чувствительными к герпес инфекции.

#### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**

1. Нарзикулова К. И., Назирова С. Х., Абдурахманова У. М., Эгамбердиева С. М. Оптимизация лечения вирусных заболеваний глаз. // Актуальные вопросы диагностики и лечения глазных болезней: Матер.межд. конф. ассоц. офтальмологов тюркоязычных государств. - Алматы, 2006. - С. 86-88.

2. Бахритдинова Ф. А., Джамалова Ш. А., Абдурахманова У. М. Изучение эффективности нового отечественного офтальмологического препарата противовоспалительного действия. // // Актуальные вопросы диагностики и лечения глазных болезней: Матер.межд. конф. ассоц. офтальмол. тюркоязычных государств. - Алматы, 2006. - С. 345-347.

3. Бахритдинова Ф. А., Азимов А. У., Джамалова Ш. А., Абдурахманова У. М. Влияние бензкетозоновой мази на некоторые биохимические показатели слезной жидкости больных с воспалительными заболеваниями глаз. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2007. - № 2. - С. 91-94.

4. Бахритдинова Ф. А., Джамалова Ш. А., Нарзикулова К. И., Абдурахманова У. М. Изучение эффективности нового отечественного препарата бензкетозон при лечении герпетических кератитов. // Актуальные вопросы в офтальмологии: Матер. I съезда офтальмол. Азербайджана. - Баку, 2007. - С.27-29.

5. Абдурахманова У. М. Оценка эффективности новой мази Бензкетозон при герпетических кератитах в эксперименте. // Проблемы офтальмологии. - Уфа, 2008. - №2. - С. 31-33.

6. Бахритдинова Ф. А., Нарзикулова К. И., Абдурахманова У. М. Этиопатогенез, диагностика и современные методы лечения вирусных заболеваний глаз // Патология. - Ташкент, 2008. - № 3. - С. 3-7.

7. Абдурахманова У. М. Эффективность препарата бензкетозон в комплексном лечении больных с герпетическим кератитом. // Научно-практическая конференция аспирантов, соискателей и студентов. - Ташкент, 2009. - С. 153-154.

8. Bakhritdinova F., Abdurakhmanova U. The Efficacy of New Native Preparation Benzketozon in Treatment of Patients with Herpetic Keratitis. // The 8<sup>th</sup> International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics, Rome, Italy. - 2009. - P.129.

9. Бахритдинова Ф. А., Абдурахманова У. М., Эгамбердиева С. М. Иммунологические исследования слезной жидкости у больных с герпетическим кератитом. // Журнал клинической и медицинской медицины. – Ташкент, 2010. - №2. – С. 50-52.

10. Абдурахманова У. М. Иммунологические исследования слезной жидкости у больных с герпетическим кератитом до и после лечения бензкетозоновой мази. // Научно-практическая конференция аспирантов, соискателей и студентов. - Ташкент, 2010. - С. 103.

11. Абдурахманова У. М. Способ комплексного лечения герпетических кератитов с применением препарата бензкетозон. // Рационализаторское предложение (свидетельство № 584 от 25.06.2010 г., приказ №584 от 24.09.2010).

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Абдурахманова Умида Мухаммадовнанинг 14.00.08 – кўз касалликлари ихтисослиги бўйича «Герпетик кератитларни даволашда бензкетозон малхами самарадорлигини клинко-экспериментал баҳолаш» мавзусидаги диссертациясининг

## РЕЗЮМЕ

**Калит сўзлар:** герпетик кератит, даволаш.

**Тадқиқот объектлари:** Герпетик кератитли 60 та бемор (60 куз).

**Ишнинг мақсади:** Турли шаклдаги герпетик кератитни даволашда 0,5% бензкетозон малхамини вирусга қарши фаоллигини клиника ва экспериментда ўрганиш.

**Тадқиқот усули:** экспериментал, клиник-функционал, иммунологик.

**Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги:** эксперимент ва клиникада бензкетозон препаратининг специфик вирусга қарши фаоллиги ўрганилди ва аниқланди.

Бензкетозон препаратни турли фармокологик хусусиятларига асосланиб, уни клиникада қўлланилишини мақсадга мувофиқлиги илмий асосланди.

Интерферон препаратини ва маҳаллий ишлаб чиқарилаган бензкетозон препаратини турли шаклдаги герпетик кератитлардани даволашда специфик вирусга қарши фаоллигига илк бор қиёсий баҳолаш ўтказилди.

**Амалий аҳамияти:** Кўрув аъзосининг вирусли касалликларини даволаш амалиётига бензкетозон дори востиси киритилган даволаш схемаси киритилди. Бензкетозон нафақат вирусга қарши, шунингдек яллиғланишга қарши ва регенератив хусусиятларга эга. Бензкетозон кўз малхами шаклида ишлаб чиқарилган бўлиб интерферондан фарқли офтальмологик амалиётга қўллаш қулайдир.

**Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги:** Диссертация ишининг натижалари ТТА 2- ва 3- клиникалари кўз касалликлари бўлимлари, ТТЁКК ва РИКММ амалиётида қўлланилган.

**Қўлланиш соҳаси:** офтальмология.

## РЕЗЮМЕ

диссертации **Абдурахмановой Умиды Мухаммадовны** на тему «**Клинико-экспериментальная оценка эффективности мази бензкетозон при лечении герпетических кератитов**» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.08 – Глазные болезни

**Ключевые слова:** герпетический кератит, лечение.

**Объект исследования:** 60 больных (60 глаз) с герпетическим кератитом.

**Цель работы:** Изучение противовирусной активности глазной 0,5% мази бензкетозон в лечении различных форм герпетического кератита в клинике и эксперименте.

**Методы исследования:** экспериментальные, клеточно-функциональные, и иммунологические.

**Полученные результаты и их новизна:** изучена и выявлена специфическая противовирусная активность препарата бензкетозон в эксперименте и клинике.

Научно обоснована целесообразность использования препарата бензкетозон в клинике, что обусловлено разнообразием фармакологических свойств препарата.

Впервые проведено сравнительная оценка специфической противовирусной активности препаратов интерферон и отечественного препарата бензкетозон при лечении различных форм герпетического кератита.

**Практическая значимость:** В практику лечения вирусных заболеваний внедрена схема лечения с применением препарата бензкетозон. Бензкетозон обладает не только противовирусным, но также противовоспалительным и регенерирующими свойствами. Бензкетозон выпускается в форме глазной мази удобных для применения в офтальмологической практике, в отличии от интерферона.

**Степень внедрения и экономическая эффективность:** результаты работы внедрены в лечебную практику глазных отделений 2-й и 3-й клиник ТМА и глазного отделения РСЦМГ, глазного отделения КБСМП и глазного отделения РОНЦ.

**Область применения:** офтальмология.

## Resume

**Thesis of by Abdurakhmanova Umida Mukhamedovna on the scientific degree competition of the doctor of science (philosophy) in eye diseases, specialty 14.00.08-the eye diseases subject “Clinical- experimental estimation of Benzketazone ointment in treatment of herpetic keratitis”.**

**Key words:** herpetic keratitis, treatment.

**Subject of research:** 60 patients (60 eyes) with herpetic keratitis.

**Purpose of work:** to study antiviral activity of 0,5% benzketazone ointment in treatment of herpetic keratitis in clinic and experiment.

**Methods of research:** experimental, clinical-functional and immunological.

**The results obtained and their novelty:** It has been studied and determined the antiviral activity of Benzketazone in experiment and clinic. The experience of benzketazone using in clinic, to be stipulated by various pharmacological properties of drug, has been substantiated scientifically. For the first time the comparative estimation of specific antiviral activity of interferone and native drug Benzketazone in treatment of different forms of herpetic keratitis was made.

**Practical value:** the scheme of treatment with using of Benzketazone has been implemented in the practice of viral diseases treatment. Benzketazone has not only antiviral but also anti inflammatory and regenerative qualities. Benzketazone is issued in the form of eye ointment easy-to-use in ophthalmological practice in contrast to interferone.

**Degree of embed and economic effectivity:** The results of the scientific work have been involved in medical practice of eye-diseases departments of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> clinics of TMA, the eye-diseases departments of Tashkent clinic of emergency, RSCEM and ROSE.

**Field of application:** Ophthalmology