

На правах рукописи

**СУРОВ
АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ**

**ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ УВЕИТЫ У НАСЕЛЕНИЯ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ
(ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ)**

14.00.30 – эпидемиология

14.00.08 – глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Омск - 2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители: доктор медицинских наук
Татьяна Ивановна Долгих

доктор медицинских наук, профессор
Олег Иванович Лебедев

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук
Владимир Константинович Ястребов

кандидат медицинских наук
Ольга Германовна Чекмарева

Ведущая организация: ГУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи РАМН», г. Москва

Защита состоится «___» _____ 2006 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 644 099 г. Омск, ул. Ленина, 12

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Автореферат разослан «___» _____ 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Р.Н. Готвальд

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОБЛЕМЫ

Актуальность исследования. Значение герпесвирусной инфекции в патологии человека подтверждается уровнем заболеваемости и массовым территориальным распространением (М.Т. Азнабаев с соавт., 2002). В возрасте до 15 лет около 70-90% детей инфицированы вирусом простого герпеса (А.А. Каспаров, 1994). К 18 годам более 90% жителей городов инфицируются одним или несколькими штаммами, по меньшей мере 7 клинически значимых герпесвирусов (Н.П. Глинских 1997; А. Mindel, 1994; J.R. Smith, 1997). Инфицирование цитомегаловирусом в ряде стран достигает 100% (В.М. Гранитов, 2001). Проведенные нами в 1992-2006 гг. эпидемиологические исследования по установлению распространенности оппортунистических инфекций среди населения Омской области показали рост инфицирования герпесвирусами: в настоящее время у взрослого населения антитела класса IgG выявляются у 96-100% населения. Вместе с тем, заболевание отмечается гораздо реже: клинические и лабораторные признаки активации инфекций отмечены у 15-35% в различных группах риска, что требует оптимизации диагностики (Т.И.Долгих, 2000, 2005).

В Российской Федерации в течение каждого года регистрируется 250-300 тысяч случаев первичного или рецидивирующего офтальмогерпеса, а в последние годы отмечается учащение и утяжеление данного заболевания (В.Б. Мальханов, 1997; Ю.Ф. Майчук, 2001). Рецидивирующий характер течения герпесвирусной инфекции глаз отмечается в 20%-75% случаев (Ю.Ф. Майчук, 1981; А.А. Каспаров, 1994; Т.Б. Гайдамака, 2000). Склонность к рецидивированию характерна для всех форм герпесвирусной болезни глаз, и с каждым новым рецидивом риск его увеличивается (С.И. Сюняева, 1974; Т.В. Дегтяренко, 2000; С. Dawson, 1968; T.J. Liesegang, 1989).

В настоящее время доказано участие герпесвирусов в поражении глаз при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИДе) и иммунодефицитах другого происхождения, в развитии синдрома острого ретинального некроза с поражением сосудистой и сетчатой оболочки глаз, свидетельствующее о значимости вирусов группы герпеса в происхождении и течении увеитов (А.А. Каспаров, 1983; Н.С. Зайцева, 1984). Проблема увеитов определяется не столько их распространенностью, сколько тяжестью и рецидивирующим характером течения заболевания с возможным исходом в инвалидность, а также преимущественным поражением лиц молодого и трудоспособного возраста (Л.А. Катаргина, 2000). Среди причин слепоты на долю увеитов и их последствий приходится 8,6%, а среди причин слабовидения – 4,0% (Л.А. Катаргина, 1996).

Эпидемиологический аспект проблемы состоит в том, что, во-первых, в последнее десятилетие отмечается рост вторичных иммунодефицитных состояний в популяции, и на этом фоне возросла частота герпесвирусных инфекций, в том числе и офтальмогерпеса; во-вторых, герпесвирусные инфекции стали протекать тяжелее, формируя патологию со стороны различных

органов и систем; в-третьих, установлено их влияние на показатели заболеваемости, инвалидности и летальности детского и взрослого населения.

Вместе с тем, герпесвирусные поражения глаз не подлежат обязательной регистрации на территории Российской Федерации, о распространенности и количестве рецидивов офтальмогерпеса можно судить лишь ориентировочно, опираясь на аналогичные статистические данные зарубежных авторов (В.А. Исаков, 2004), что требует разработки стратегии диагностики, лечения и мониторинга пациентов с данной патологией с новых позиций. Вопрос этиологической расшифровки различных клинических форм герпесвирусных увеитов в настоящее время остается окончательно нерешенным, отсутствует стандарт диагностики пациентов с увеитами с целью верификации этиологии.

С учетом расширения возможностей этиологической расшифровки герпесвирусных увеитов, протекающих на фоне роста иммунодефицитных состояний в популяции с выраженными нарушениями иммунного гомеостаза, возникает качественно новый подход к терапии данной патологии глаз с включением в комплексное лечение противовирусных препаратов и иммуномодуляторов. Выше перечисленное свидетельствует о необходимости разработки новых методологических и методических подходов к диагностике воспалительных заболеваний глаз, выделения прогностических критериев для принятия адекватных мер с целью снижения частоты рецидивов и прогрессирования заболевания, улучшения исходов.

Таким образом, изучение данной проблемы позволит усовершенствовать систему эпидемиологического надзора за оппортунистическими инфекциями, в том числе сопровождающимися поражениями глаз.

Цель исследования. Усовершенствование системы эпидемиологического надзора за герпесвирусными инфекциями на основе эпидемиологической характеристики увеитов в Омской области с оптимизацией их диагностики, лечения и профилактики.

Задачи исследования:

1. Провести комплексный эпидемиологический анализ инфекционно-воспалительных заболеваний глаз у населения Омской области за 10 лет (1995-2004 гг.) и определить вклад герпесвирусов в развитии увеитов.
2. Оптимизировать диагностику и мониторинг увеитов с использованием современных лабораторных методов на основе клинико-лабораторных особенностей их течения.
3. Оценить эффективность применения иммуномодулятора «Кагоцел» в комплексном лечении больных герпетическими увеитами.
4. Разработать предложения по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за герпесвирусными инфекциями.

Научная новизна. Получены новые знания по эпидемиологии: впервые представлена эпидемиологическая характеристика герпесвирусных увеитов в Омской области и предложена система эпидемиологического надзора за ними.

Выявлено доминирующее значение в этиологической структуре увеитов герпесвирусной этиологии. Впервые проведена параллельная оценка показателей специфического иммунитета на системном и локальном уровнях при герпесвирусных поражениях глаз методом иммуноблотинга (Westernblot). Впервые оценена эффективность использования кагоцела с целью иммунокоррекции в комплексной терапии больных гепетическими увеитами. Установлено снижение частоты рецидивов увеита ВПГ-этиологии при терапии кагоцелом. Выделены информационные потоки, что позволило усовершенствовать систему эпидемиологического надзора за оппортунистическими инфекциями, сопровождающимися воспалительными поражениями глаз.

Практическая значимость. Обоснована целесообразность комплексного подхода к диагностике заболеваний глаз с подозрением на инфекционные поражения. Показано, что для верификации диагноза наряду с детекцией антигена (ДНК) вирусов в соскобах с конъюнктивы целесообразно определять спектр антител к герпесвирусам в сыворотке крови и особенно в слезной жидкости, а для оптимизации лечения и профилактики рецидивов – дополнительно оценивать интерфероновый статус с последующей иммунокоррекцией. Предложенный алгоритм лабораторной диагностики позволил улучшить раннюю диагностику заболевания, способствуя выбору адекватной терапии. Разработаны диагностические и прогностические критерии прогрессирования процесса, оптимизирована схема диспансерного наблюдения за больными с данной патологией, показана необходимость клинико-лабораторного и иммунологического мониторинга, что позволило увеличить межрецидивный период и снизить частоту рецидивов.

Разработаны предложения по эпидемиологическому мониторингу воспалительных заболеваний глаз и совершенствованию информационной базы системы эпидемиологического надзора за оппортунистическими инфекциями, реализация которой позволяет прогнозировать ухудшение эпидемиологической ситуации по герпесвирусным поражениям глаз в Омской области.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Заболеваемость увеитами в Омской области за период 1995-2004 гг. достоверно превышала в 1,7 раза показатели по Российской Федерации. На основании комплексного эпидемиологического анализа установлена высокая частота заболеваемости увеитами и низкий процент этиологической расшифровки изолированных передних и задних увеитов у населения Омской области. Доминирующее значение в формировании патологии глаз инфекционной природы имеют цитомегаловирус и вирус простого герпеса.
2. Комплексная диагностика с применением прямых методов диагностики (реакции иммунофлюоресценции, полимеразно-цепной реакции) и метода иммуноблотинга (Westernblot) с исследованием крови и слезной жидкости позволяет оперативно верифицировать диагноз при изолированных

передних и задних увеитах, прогнозировать течение и исход заболевания, оценивать эффективность его лечения.

3. Включение в комплексную терапию индуктора интерферона, обладающего противовирусным эффектом, препарата Кагоцел у больных герпетическим увеитом увеличивает межрецидивный период и снижает частоту рецидивов.
4. Эпидемиологический и клинико-иммунологический мониторинг течения увеитов позволяет оптимизировать диспансерное наблюдение, усовершенствовать информационную базу и эффективно реализовать систему эпидемиологического надзора за герпесвирусными инфекциями, сопровождающимися вовлечением в патологический процесс органа зрения. Ведущее место в профилактике увеитов инфекционной природы принадлежит вторичной и третичной профилактике.

Апробация работы и публикации. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях областного общества офтальмологов (Омск, 2004-2006), межрегиональной научно-практической конференции «Воспалительные заболевания органа зрения» (Челябинск, 2004), юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии» (Омск, 2005), научно-практической конференции «Современные методы диагностики в офтальмологии. Анатомо-физиологические основы патологии органа зрения» (Москва, 2006), научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии» (Омск, 2006).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании проблемной комиссии «Гигиена, экология, эпидемиология, общественное здоровье и здравоохранение и кафедр гигиены, эпидемиологии, медицинской экологии, общественного здоровья и здравоохранения, офтальмологии и ЦНИЛ Омской государственной медицинской академии 26 октября 2006 года. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 2 – в реферируемых журналах.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в работу государственного учреждения здравоохранения «Областная клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева» и Академического центра лабораторной диагностики Омской государственной медицинской академии, а также используются в учебном процессе на кафедрах эпидемиологии, офтальмологии и инфекционных болезней Омской государственной медицинской академии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 20 рисунками. Библиографический указатель включает 236 источников информации, из них 163 отечественных и 73 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Приведенные в настоящей работе эпидемиологические исследования выполнены в Омской государственной медицинской академии и на базе Омской клинической офтальмологической больницы имени В.П. Выходцева. Объектом исследования являлись 8381 историй болезни пациентов с диагнозом «кератит»; «кератоувеит» (код Н16 по МКБ – 10) и «увеит» (код Н20 по МКБ – 10), проходивших лечение в стационаре в период с 1995 по 2004 годы. Оценены следующие показатели: 1) анализ динамики заболеваемости увеитами совокупного населения Омской области; 2) анализ показателей заболеваемости увеитами среди общего числа госпитализируемых в стационар; 3) установление наиболее частого инфекционного агента при увеитах; 4) установление количества рецидивов герпесвирусных увеитов. Дана оценка эпидемического процесса за время исследования.

Проведено комплексное клиническое обследование 102 пациентов с первичным эпизодом или рецидивами инфекционно-воспалительных заболеваний глаз или придаточного аппарата глаза на различном уровне поражения с подозрением на герпесвирусную природу заболевания; из них – 64 пациента (71 глаз) с изолированным передним или задним увеитом, среди которых 38 мужчин (59,4%) и 26 женщин (40,6%). С первой атакой увеита – 24 пациента (37,5%), с рецидивом – 40 пациентов (62,5%). Остальные 38 пациентов (44 глаза) с поверхностной локализацией поражения органа зрения использовались в качестве группы сравнения. Все обследованные были в возрасте от 18 до 50 лет. Средний возраст составил $34 \pm 7,8$ года. Клиническое обследование пациентов включало сбор анамнеза, визометрию, биомикроскопию, прямую и обратную офтальмоскопию, тонометрию, периметрию, эхоскопию. Дополнительно пациенты консультированы смежными специалистами: фтизиатром, невропатологом, стоматологом, оториноларингологом, терапевтом для исключения сопутствующей патологии. При постановке клинического диагноза руководствовались классификацией А.А. Каспарова (1994).

Верификация диагноза проводилась на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской государственной медицинской академии с применением следующих методов:

- иммуноферментного анализа (ИФА) – для выявления специфических антител (Ig A, IgM, IgG). Ig A к ВПГ-1,2 типов определяли на тест-системах «Euroimmun» (Германия) на автоматическом ИФА-анализаторе «Quattro» (Германия), а IgM и IgG к ВПГ и ЦМВ – на тест-системах «Вектор-Бест» (Новосибирская обл.) с использованием планшетного спектрофотометра «Multiskan» (Финляндия);

- полимеразной цепной реакции (ПЦР) – для детекции ДНК возбудителей на оборудовании и тест-системах фирм «Литех» (г. Москва);

- реакции иммунофлюоресценции (РИФ) – для выявления антигенов возбудителей, которая проводилась на основе моноклональных антител фирмы «Vircell» (Испания), специфичных к антигену ВПГ, а также антител, специфичных к сверхраннему и раннему белку ЦМВ (pp 65 и p72).

С целью оценки иммунореактивности к ВПГ и ЦМВ дополнительно использовали метод иммуноблотинга (Westernblot). Для диагностики ЦМВИ применяли наборы «Anti-CMV-Westernblot» фирмы «EUROIMMUN» (Германия), основанный на определении антител класса IgG к высоко-специфичным (pp130, pp28), низкоспецифичным (p55, pp52, p38) и неспецифичным (p65) антигенам ЦМВ. Постановку осуществляли в соответствии с инструкцией производителя. Для оценки специфического ответа к ВПГ-1 и 2 типов использовался набор «Anti-HSV-1/HSV-2 EUROLINE-WB (IgM, IgG)» (Германия), направленный на выявление IgM и IgG к комплексному антигену ВПГ 1 типа и специфическому гликопротеину G-2 ВПГ 2 типа (gG-1, gB-2, gD-1, gD-2) в сыворотке крови человека.

Кроме того, у 60 пациентов проведена оценка специфического иммуноглобулина (обнаружение IgG) на локальном уровне (в слезной жидкости) параллельно с исследованием крови. Исследование иммунного статуса включало иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови методом РИФ с использованием моноклональных антител (ТОО «Сорбент», НИИ Иммунологии МЗ РФ, Москва) для определения: CD3+ (зрелые Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы). Интерфероновый статус оценивали с использованием тест-систем ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Содержание сывороточных IgA, IgM, IgG определяли методом нефелометрии на автоматическом анализаторе белков «Turbox» (Финляндия). Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли в реакции преципитации с 3,5%, 5,0% и 7,8% раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ 6000, Difco) по методике Ю.А. Гриневича (1974).

Изучена эффективность индуктора интерферона «кагоцел» (ЗАО «Ниармедик Плюс», Россия; рег. уд. Р№ 002027/01-2003) в комплексной терапии офтальмогерпеса, в том числе герпетических увеитов. В исследовании участвовало 68 пациентов с первичным или рецидивирующим офтальмогерпесом (установленной ВПГ-этиологии в виде моно-инфекции), из них 30 – с кератитами и кератоувеитами, 38 человек – с изолированными передними или задними увеитами. Больные были разделены на 2 группы: I группа (20 пациентов) дополнительно к местной терапии получала противовирусное лечение (ацикловир); II группа (48 пациентов) получала местное лечение и противовирусное (ацикловир) в сочетании с кагоцелом. Препарат использован в таблетированном виде по 0,012 по 2 таблетки на прием 3 раза в день 5 дней. Срок клинико-лабораторного наблюдения пациентов: от 1 дня с начала обследования до 6 месяцев после перенесения заболевания.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере IBM Pentium IV Inc., версия 5,5, использован пакет прикладных программ Microsoft Office XP (Word, Excel). При статистической обработке материалов применены параметрические и непараметрические методы, вычисление относительных величин, проводился анализ динамических рядов и их выравнивание по способу наименьших квадратов, что позволило выявить тенденцию в динамике изучаемого явления. В работе использовано вычисления критерия соответствия χ^2 , рассчитывалась средняя ошибка

показателя. Для подтверждения достоверности различий в основной и контрольной группах был использован параметрический метод оценки достоверности, достоверными считались отличия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эмпирическая характеристика герпесвирусных заболеваний глаз в Омской области за 10 лет (1995-2004 гг.)

С целью установления заболеваемости увеитами населения Омской области проведен анализ данных регистрации пациентов за период 1995-2004 гг., обратившихся за медицинской помощью в Омскую офтальмологическую больницу им. В.П. Выходцева.

Согласно нашим исследованиям, заболеваемость увеитами на территории Омской области составила в среднем 67,1 на 100 000 населения, что выше в 1,7 раза ($p < 0,01$) среднестатистического показателя по Российской Федерации (38,0 на 100 000 населения; Н.С. Зайцева, 1984)

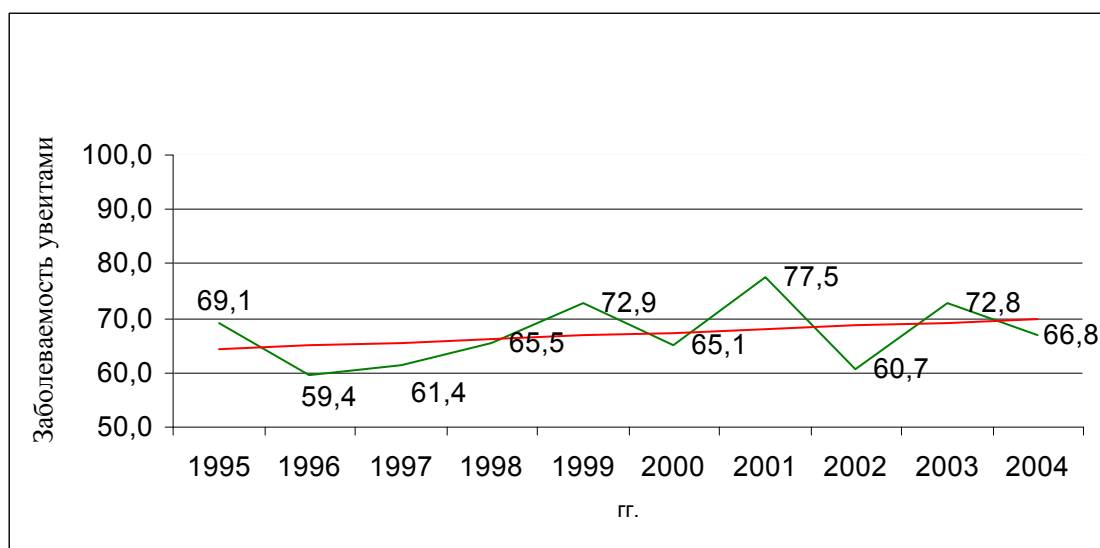


Рис.1. Заболеваемость увеитами населения Омской области за 10 лет (на 100 000 населения). « — »- кривая заболеваемости, « — »- линия тренда

Определяется тенденция к повышению заболеваемости увеитами на территории Омской области за последние 10 лет. За исследуемый период прирост заболеваемости в год составил 6%. Количество рецидивирующих форм изолированных передних и задних увеитов по среднемноголетним данным за исследуемый период составило 7,9%.

Среднемноголетний показатель заболеваемости кератитами и кератоувеитами герпесвирусной этиологии составил 4,18 на 100 000 населения, при этом показатель заболеваемости изолированными передними и задними увеитами — 0,52 на 100 000 населения. Средний показатель заболеваемости офтальмогерпесом в г. Омске и Омской области составил 4,7 на 100 000 населения.

Проведенный анализ применяемых лабораторных методов с целью этиологической расшифровки за исследуемый период свидетельствует о наиболее частом использовании иммуноферментного анализа (ИФА), применение которого в диагностике увеитов за последние 3 года выросло в 5 раз. Вместе с тем, с учетом высокого уровня инфицированности населения Омской области ЦМВ и ВПГ (Т.И. Долгих, 2000, 2005), следует отметить, что наличие антител к ним не всегда свидетельствует о влиянии этих вирусов на формирование патологии глаз. С 1999 г. наряду с ИФА, применялись РИФ и ПЦР, что позволило повысить частоту этиологической расшифровки увеитов почти в 3 раза ($p < 0,001$). При этом процент этиологической расшифровки изолированных передних и задних увеитов за последние 10 лет в среднем составил всего 3,2%. Установлена прямая корреляционная зависимость между использованием метода ПЦР от частоты этиологической расшифровки увеитов ($r = 0,74$; $t = 5,9$, $p < 0,01$), метода РИФ ($r = 0,28$; $t = 5,6$, $p < 0,01$) и метода ИФА ($r = 0,25$; $t = 12,5$, $p < 0,01$).

Достоверность (t) частоты этиологической расшифровки увеитов (за 10 лет) колеблется в пределах от 2,3 в 1995 г. до 4,9 в 2004 г. ($p < 0,05$).

Принципиальная схема управления инфекционной заболеваемостью населения (эпидемиологический контроль) включает следующие подсистемы: информационную, аналитическую, которые составляют эпидемиологический надзор, и организационно-исполнительскую. Базисной является именно информационная подсистема, своевременное и полноценное создание которой обеспечивает эффективность системы эпидемиологического надзора (В.В. Далматов, 1989). Учитывая особенности заболеваний, на каждой территории эти потоки следует подвергать коррекции.

В связи с этим, мы считаем целесообразным выделить следующие информационные потоки:

1. информация о распространенности и структуре инфекционно-воспалительных заболеваний глаз с отдельным выделением изолированных передних и задних увеитов, показателях первичной инвалидности, связанной с герпесвирусными инфекциями, а также частоте иммунодефицитных состояний на конкретной территории;
2. уровень лабораторной диагностики и критерии диагностической надежности;
3. информацию о факторах риска развития герпесвирусной инфекции с формированием глазной патологии;
4. информация о клинико-иммунологических особенностях течения инфекции у больных увеитами при моно- и микстинфекциях;
5. информацию о частоте резистентных форм к противовирусным препаратам.

Информационные потоки формируют следующие учреждения:

- Центры по профилактике и борьбе со СПИД, инфекционные больницы и отделения, офтальмологические больницы;
- диагностические центры и центры лабораторной диагностики;
- учреждения государственной службы медико-социальной экспертизы.

По результатам собственных исследований считаем целесообразным выделять следующие группы высокого риска:

1. Больные с офтальмопатологией инфекционного генеза;
2. Дети и взрослые с иммунодефицитными состояниями;
3. Дети и взрослые с общим инфекционным синдромом (лимфаденопатии, лихорадка, гепатоспленомегалия и др.), герпетическими высыпаниями; беременные;
4. Новорожденные с признаками внутриутробной инфекции, пороками развития, поражениями глаз и ЦНС;
5. ВИЧ-инфицированные лица;
6. Дети с ограниченными возможностями вследствие перенесенных оппортунистических инфекций;
7. Беременные.

Применение данных подходов к эпидемиологическому и клинико-иммунологическому мониторингу воспалительных заболеваний глаз позволило создать функционирующую систему скрининговых и диагностических исследований, направленных на выявление активно текущей инфекции.

Информационное обеспечение при эпидемиологическом надзоре за увеитами и герпесвирусными инфекциями включает информационные потоки, которые позволяют реализовать информационную подсистему эпидемиологического надзора на региональном уровне.

Основой для прогнозирования проявлений эпидемического процесса является аналитическая подсистема, включающая ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализы, позволяющая оценить особенности и тенденции развития инфекционного и эпидемического процессов среди пациентов с изученной нами патологией и своевременно выявить изменения в характере и силе действия основных причин и условий, определяющих интенсивность эпидемического процесса в отдельных группах населения, а также присоединение случайных факторов.

Мы полагаем, что возможность профилактики развития увеита и снижения осложнений от герпесвирусных инфекций может быть реализована на этапе *вторичной и третичной* профилактики. *Вторичная профилактика* нацелена на снижение тяжелых последствий инфекции. *Третичный уровень*, реализация которого должна замедлить развитие осложнений при уже возникшей болезни, представляет собой важный аспект терапевтической и реабилитационной медицины.

Использование различных уровней профилактики позволяет в определенной степени управлять заболеваемостью увеитами.

Клинико-лабораторные исследования при воспалительных заболеваниях глаз

Обследовано 102 пациента с клиническими формами заболевания глаз (табл.1).

Таблица 1

Клинические формы заболевания глаз (n=102)

№ п/п	Клинические формы заболевания	Количество обследованных пациентов	Доля от общ. числа (% ±m)
1.	Дерматиты	8	7,8±2,6
2.	Конъюнктивиты	11	10,8±3,07
3.	Кератиты	10	9,8±2,9
4.	Кератоувеиты	9	8,8±2,8
5.	Иридоциклиты	27	26,5±4,36
6.	Периферические увеиты	22	21,5±4,06
7.	Хориоретиниты	15	14,7±3,5

Проведено комплексное лабораторное обследование 102 пациентов с различными воспалительными заболеваниями глаз, из которых 64 (62,7%) пациента с клинической симптоматикой изолированного переднего и заднего увеита. В комплексной диагностике впервые применен метод иммуноблотинга (Westernblot) крови и слезной жидкости. Метод РИФ/ПЦР в соскобе конъюнктивы оказался эффективным в 62,7%. Высокая информативность данного метода неизменно снижалась по мере углубления воспалительного процесса в глазу (при изолированных передних и задних увеитах). РИФ/ПЦР крови при всех клинических формах заболевания глаз давал низкий процент этиологической расшифровки – 7,84%. Методом иммуноблотинга (Westernblot) в сыворотке крови антитела IgM к герпесвирусам обнаруживались в 18,63%, а в ИФА крови – в 8,8%. Антитела IgG этим методом к герпесвирусам определялись в 100,0% клинических случаев, что указывало на высокую чувствительность метода. Отличительной особенностью иммуноблотинга (Westernblot) являлось определение антител к различным антигенам ВПГ-1,2 (gG-1, gB-1, gD-1, gD-2) и высокоспецифичным (pp130, pp28), низкоспецифичным (p55, pp52, p38) и неспецифичным (p65) антигенам ЦМВ.

Westernblot был использован для исследования слезной жидкости у 60 обследованных пациентов с различными клиническими формами заболеваний глаз, из которых 45 (75,0%) – с изолированными передними и задними увеитами и установленной активностью герпесвирусной инфекции Westernblot в крови.

При этиологической расшифровке кератитов (n=3) все сравниваемые лабораторные методы оказались эффективными в 3 случаях (100,0%) (рис.2). При периферических увеитах (n=14), РИФ в соскобе конъюнктивы получено 6 положительных результатов, что составило 42,85% (рис.2), а методом иммуноблотинга в крови и слезной жидкости получено по 14 положительных результатов, что составило 100,0% (рис.2).

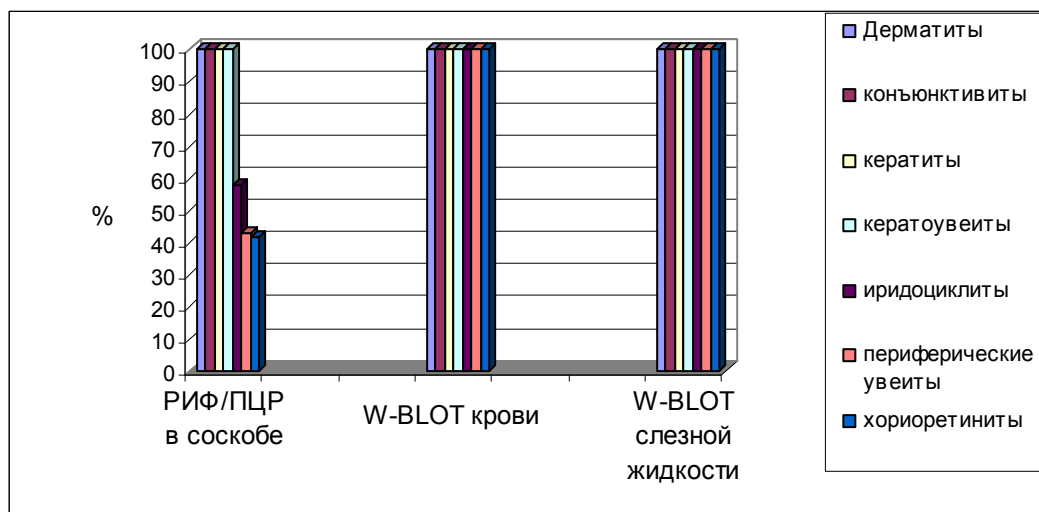


Рис.2. Сравнительный анализ лабораторных методов диагностики при воспалительных заболеваниях глаз

При исследовании Westernblot крови и слезной жидкости в сравнении активность ВПГ 1 типа у обследованных пациентов являлась доминирующей и составляла в крови 45,0%, а в слезной жидкости – 65,0% соответственно. В 8,3% случаев установлена активность ЦМВ в крови и 11,6% в слезной жидкости. Отмечался высокий процент и микстинфекции (ВПГ и ЦМВ), составивший в крови 43,3%, а в слезной жидкости - 23,3%. Кроме того, в 3,3% обнаружена активность ВПГ 2 типа в крови, при отсутствии таковой в слезной жидкости.

При помощи метода иммуноблотинга в крови и слезной жидкости проведена параллель между активацией герпесвирусной инфекции в крови и воспалением глаз герпесвирусной этиологии, в том числе при изолированном воспалении различных отделов сосудистой оболочки глаза.

Впервые примененный нами метод иммуноблотинга (Westernblot) в слезной жидкости с целью диагностики офтальмогерпеса оказался высокоинформативным при различных клинических формах заболевания. Данный метод позволяет верифицировать диагностику при различных клинических формах заболевания глаз, в том числе – изолированных иридоциклитах и задних увеитах (периферический увеит, хориоретинит) герпесвирусной этиологии. Это способствует ранней диагностике офтальмогерпеса и проведению своевременной этиотропной и иммуномодулирующей терапии.

Метод иммуноблотинга в слезной жидкости с успехом может применяться в спорных диагностических случаях, а также у пациентов с абсолютными и относительными противопоказаниями забора крови из вены (тромбофлебит, гемофилия, ранний детский возраст, психо-эмоциональный стресс и другие).

При помощи метода иммуноблотинга (Westernblot) в различных биологических жидкостях организма (кровь, слезная жидкость) установлены параллели между возбудителем увеита и его характерной клинической симптоматикой. Его можно рекомендовать как тест мониторинга течения заболевания, для оценки эффективности лечения и прогнозирования рецидива.

Результаты применения препарата «кагоцел» у пациентов с герпесвирусными увеитами

С целью оценки эффективности препарата «кагоцел» в комплексной терапии офтальмогерпеса, в том числе изолированных передних и задних увеитов было пролечено 48 пациентов с воспалительными заболеваниями глаз, установленной ВПГ-этиологии методом Westernblot. Контрольную группу составили 20 пациентов с аналогичными заболеваниями, получавшими стандартную базисную терапию (ацикловир).

На фоне местной и общей терапии у пациентов обеих групп наблюдалось уменьшение (исчезновение) клинических признаков заболевания. Отмечалось повышение остроты зрения, приближающейся к исходной (с коррекцией). При сравнении местных клинических проявлений недостоверные различия установлены по симптомам: смешанная инъекция ($p=0,38$), наличие преципитатов и отека эндотелия ($p=0,16$) и задних синехий ($p=0,4$). Достоверные различия получены по клиническим проявлениям: экссудация в стекловидное тело, макулярный отек ($p < 0,05$). При исследовании показателей интерферонового и иммунного статуса в группах до и после лечения (через 30 дней) отмечалось достоверное увеличение концентрации интерферонов- α, γ а также IgG, CD-4 и ЦИК в крови при второй схеме лечения (табл. 2).

Таблица 2

Изменение показателей иммунного и интерферонового статуса на фоне терапии кагоцелом

Показатель		Значение критерия t	Вероятность безошибочного прогноза (P) %
Интерферон-альфа	до лечения	6,0	99,9
	через 30 дней	6,2	99,9
Интерферон- гамма (спонтанный)	до лечения	2,8	95
	через 30 дней	5,8	99,9
Интерферон- гамма (стимулированный)	до лечения	8,7	99,9
	через 30 дней	12,9	99,9
IgG	до лечения	2,3	95
	через 30 дней	2,3	95
Ig A	до лечения	0,2	<95
	через 30 дней	0,5	<95
Ig M	до лечения	0,5	<95
	через 30 дней	0,5	<95
CD-3	до лечения	2,9	99
	через 30 дней	2,18	95
CD-4	до лечения	1,2	<95
	через 30 дней	0,8	<95
ЦИК по Дижону	до лечения	2,14	95
	через 30 дней	3,2	99

Пациенты обеих групп оставались под клинико-лабораторным наблюдением в течение последующих 6 месяцев, в том числе с повторными рецидивами заболевания. По итогам прошедших 6 месяцев была установлена частота рецидивов и длительность рецидивов, возникавших повторно в обеих группах (табл. 3).

Таблица 3

Клинические показатели у пациентов 1 и 2 групп до и после лечения, (M±m)

Период обследования	Частота рецидивов (число за 6 месяцев)		Длительность рецидивов (в днях)	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
До лечения	2,1±0,7	2,2±0,8	17,3±5,7	15,1±5,6
После лечения	1,8±0,76	1,2±0,4	16,2±6,2	12,3±3,9
Изменения	0,3	1,0	1,1	2,8

После лечения достоверные изменения по частоте рецидивов произошли у пациентов 2 группы. Количество рецидивов в этой группе снизилось в 1,8 раза.

Таким образом, установлены иммунологические изменения в крови при изолированных передних и задних увеитах герпетической этиологии, требующие коррекции иммуномодуляторами, одним из которых может являться кагоцел. Индуктор интерферона кагоцел положительно влияет на клиническое течение увеита ВПГ-этиологии, значительно улучшает интерфероновую активность, а также нормализует показатели клеточного и гуморального иммунитета крови в комплексной терапии заболевания. В комплексной терапии с кагоцелом снижается количество рецидивов заболевания.

ВЫВОДЫ:

1. За последние 10 лет в Омской области отмечается стойкая тенденция к повышению заболеваемости увеитами, которая превышает среднестатистический показатель по Российской Федерации в 1,7 раза. Количество рецидивов среди изолированных передних и задних увеитов составляет 7,9%. Отмечается низкий уровень (0,52 на 100 000 населения) этиологической расшифровки изолированных передних и задних увеитов, вызванных герпесвирусами по отношению к кератитам и кератоувеитам (4,18 на 100 000) герпесвирусной этиологии в Омской области.
2. Преобладающими инфекционными агентами среди оппортунистических инфекций, вызывающих патологию глаз у населения Омской области, являются герпесвирусы (ВПГ, ЦМВ), которые в 43,3% случаев протекают в виде микстинфекции.
3. Комплексная диагностика, включающая исследование слезной жидкости методом иммуноблотинга (Westernblot), позволяет оперативно верифицировать диагноз при различных клинических формах заболеваний глаз и установить наличие моно- и микстформы герпесвирусных инфекций.

4. Индуктор интерферона кагоцел способствует иммунокоррекции при изолированных передних и задних увеитах герпетической этиологии, позволяя уменьшить количество рецидивов заболевания в 1,8 раза.

5. Оценка интерферонового статуса наряду с использованием метода иммуноблотинга в динамике позволяет оценить эффективность проводимой этиотропной и иммуномодулирующей терапии и своевременно провести иммунореабилитационные мероприятия с целью снижения частоты рецидивов.

6. Основная роль в снижении риска формирования тяжелой патологии глаз принадлежит вторичному и третичному уровням профилактики. Реализация предложений по совершенствованию информационной базы системы эпидемиологического надзора позволяет проводить эффективный эпидемиологический мониторинг заболеваний глаз инфекционной природы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. С целью повышения эффективности этиологической расшифровки офтальмогерпеса, в том числе изолированных передних и задних увеитов, целесообразно использовать в комплексной диагностике метод иммуноблотинга (Westernblot) с исследованием сыворотки крови или слезной жидкости для установления моно- и микст-инфекции герпесвирусной природы.

2. Проводить длительный мониторинг герпесвирусных увеитов с целью вторичной профилактики развития рецидивов заболевания. С целью оценки эффективности терапии увеита и прогнозирования рецидивов следует использовать метод иммуноблотинга (Westernblot) с исследованием сыворотки крови в динамике.

3. Наличие достоверного позитивного влияния кагоцела на показатели иммунного статуса позволяет использовать данный препарат для коррекции иммунодефицитного состояния у пациентов, страдающих герпетическим увеитом.

4. Кагоцел пациентам с герпетическим увеитом рекомендуется в комплексной терапии с ацикловиром в виде таблеток по 0,1 г по две таблетки три раза в день (в 9.00, 14.00 и 20.00 ч). Курс лечения 5 дней (30 таблеток). Повторный курс лечения – через 3-4 месяцев, в зависимости от уровня интерферонов и частоты рецидивов.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Суров А.В. Особенности лабораторной диагностики при офтальмогерпесе / А.В. Суров, Н.С. Запарий, С.В. Уманская // Воспалительные заболевания органа зрения: мат. Межрегиональной науч.-практ. конф. – Челябинск, 2004 – С. 151-152.

2. Суров А.В. Особенности лабораторной диагностики методом РИФ при офтальмогерпесе / А.В. Суров, Н.С. Запарий, С.В. Уманская, О.И. Лебедев, Т.И. Долгих // Избранные вопросы в офтальмологии: сб. науч. тр. – Тюмень, 2004 – С. 78

3. Суров А.В. Планирование объема медикаментозного лечения и прогноз у пациентов с первичным офтальмогерпесом / С.В. Уманская, А.В. Суров, А.Е. Яворский // VIII съезд офтальмологов России: тез. докл. – М., 2005 – С. 133.

4. Суrow А.В. Значение метода иммуноблоттинга в диагностике офтальмогерпеса / А.В. Суrow, О.И. Лебедев // Омский научный вестник.– Омск, 2005 – №4 (33). – С. 131-132.
5. Суrow А.В. Клинические особенности герпесвирусных поражений глаз / А.В. Суrow, О.И. Лебедев // Омский научный вестник.– Омск, 2005 – №4 (33).– С.132-133.
6. Суrow А.В. Иммуномодулятор кагоцел в лечении задних увеитов, вызванных вирусом простого герпеса / А.В. Суrow, О.И. Лебедев // V Всероссийская школа офтальмолога: сб. науч. тр. – М., 2006– С. 255-257.
7. Суrow А.В. Новые возможности этиологической расшифровки изолированных увеитов, вызванных герпесвирусами / А.В. Суrow, О.И. Лебедев // Современные методы диагностики в офтальмологии. Анатомо-физиологические основы патологии органа зрения: мат. науч. практ. конф. – М., 2006 – С. 153-155.
8. Суrow А.В. Иммунодиагностика офтальмогерпеса при поражении заднего отдела глаза / А.В. Суrow, Т.И. Долгих, О.И. Лебедев, Н.С. Запарий // Новые лабораторные технологии в диагностике и лечении заболеваний человека: мат. конф. – Челябинск, 2006 – С. 168-169.
9. Суrow А.В. Диагностическое и прогностическое значение определения иммуноглобулина А к вирусу простого герпеса при офтальмопатологии / А.В. Суrow, Т.И. Долгих, О.И. Лебедев // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины: Российская науч.-практ. конф. – СПб, 2006 – С. 283.

Рационализаторские предложения

1. Диагностическая значимость метода иммуноблоттинга при увеитах неясной этиологии // Рац. предложение, уд. № 2625. Зарегистрир. 9.10.2006 (соавт. О.И. Лебедев, Т.И. Долгих).
2. Метод иммуноблоттинга как критерий эффективности терапии офтальмогерпеса // Рац. предложение, уд. № 2626. Зарегистрир. 9.10.2006 (соавт. Т.И. Долгих, О.И. Лебедев).
3. Диагностика офтальмогерпеса методом иммуноблоттинга в слезной жидкости // Рац. предложение, уд. № 2627. Зарегистрир. 9.10.2006 (соавт. О.И. Лебедев, Т.И. Долгих).
4. Применение индуктора интерферона «Кагоцел» в терапии офтальмогерпеса // Рац. предложение, уд. № 2628. Зарегистрир. 9.10.2006 (соавт. Т.И. Долгих, О.И. Лебедев).

Список сокращений

- ВПГ – вирус простого герпеса
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РИФ – реакция иммунофлюоресценции
- ЦМВ – цитомегаловирус
- Ig - иммуноглобулин

На правах рукописи

**СУРОВ
АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ**

**ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ УВЕИТЫ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ
(ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ)**

14.00.30 – эпидемиология

14.00.08 – глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Омск - 2006