

На правах рукописи

Ионова Оксана Геннадьевна



**ПРИМЕНЕНИЕ ГЛУТОКСИМА В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ХОРИОРЕТИНИТОВ
(экспериментально-клиническое исследование)**

14.00.26 – фтизиатрия

14.00.08 – глазные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2006

Диссертация выполнена в Федеральном государственном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

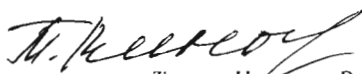
Научный руководитель	доктор медицинских наук Валентина Михайловна Хокканен
Официальные оппоненты:	доктор медицинских наук, профессор Александр Константинович Иванов
	доктор медицинских наук, профессор Эрнест Витальевич Бойко
Ведущее учреждение	Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава»

Защита диссертации состоится 22 декабря 2006 г в ___ часов на заседании диссертационного совета Д.208.092.01 при ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр. 2-4, тел. 579-25-84).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр. 2-4, тел. 579-25-87) и на сайте www.spbniif.ru.

Автореферат разослан 21 ноября 2006 г

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Татьяна Ивановна Виноградова

Актуальность проблемы. По данным отделения туберкулеза глаз ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Росздрава», в последние десять лет у трети больных с патологией сосудистой оболочки глаза неясного генеза диагностируется туберкулезная этиология. В структуре туберкулезных поражений органа зрения преобладают задние увеиты (хориоретиниты), по данным разных авторов их удельный вес составляет от 47% до 93% (Лоптева И.Н., 1998; Устинова Е.И., 2002; Попова С.Г., 2005; Бурылова Е.А., Черноскутова Э.А., 2006).

Туберкулезные хориоретиниты протекают в последнее время с выраженным экссудативным компонентом, вследствие чего отягощается течение заболевания (Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э., 1998; Алиева З.А., Шульпина Н.Б., 2001; Азнабаев М.Т., 2003; Хокканен В.М. и соавт., 2003). Возникающие осложнения (отслойка пигментного и нейроэпителлия, вторичная хориоретинальная дистрофия, геморрагии и другие), особенно при центральной и парацентральной локализации очага, приводят к снижению зрительных функций, вплоть до слепоты и, как следствие, к утрате трудоспособности (Измайлов А.С., 2001; Катаргина Л.А., Архипова Л.Т., 2004). Рецидивы и обострения туберкулезных увеитов, наблюдающиеся достаточно часто (от 15% до 45%), еще более ухудшают течение заболевания и свидетельствуют о недостаточной эффективности проводимой терапии (Хокканен В.М., 1990; Тарасова Л.Н., Панова И.Е., 2001). Поэтому во фтизиатрии ведется поиск новых препаратов, воздействующих на разные патогенетические звенья заболевания, что способствует уменьшению остаточных явлений, риска развития осложнений и сокращению сроков лечения (Выренкова Т.Е., 1996; Иванова Л.А. и соавт., 1998; Довгалюк И.Ф., 2006; Павлова М.В., 2006; Скворцова Л.А., Арчакова Л.И., 2006).

Наше внимание привлек препарат метаболического типа действия из класса тиопозтинов глутоксим, разрешенный к применению во фтизиатрии с 2002 года. Экспериментально-клиническими исследованиями, проведенными в ведущих научных центрах России, установлено, что глутоксим улучшает

результаты лечения туберкулеза легких за счет коррекции ряда нарушенных специфическим воспалением функций организма (систем детоксикации и иммунитета, процессов репарации), а также сокращения частоты побочных проявлений полихимиотерапии (Аветисян А.О., 2003; Кноринг Б.Е. и соавт., 2003; Васильева С.Н., 2004; Виноградова Т.И. и соавт., 2006; Репин Ю.М., 2006).

В литературе нами не найдено сведений об изучении глутоксима в офтальмологической практике, что и явилось основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных туберкулезными хориоретинитами на основе экспериментального и клинического результатов использования глутоксима в комплексной этиотропной терапии.

Задачи исследования

1. Определить влияние глутоксима при различных способах введения на эффективность этиотропного лечения экспериментального туберкулезного хориоретинита по офтальмологической картине.
2. Изучить действие глутоксима в экспериментальных условиях на слои сетчатки, в том числе на пигментный эпителий, в перифокальной зоне.
3. Исследовать влияние глутоксима на эффективность химиотерапии больных туберкулезными хориоретинитами с использованием стандартных офтальмологических методов, электрофизиологического исследования (ЭФИ) глаза, флуоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГД), компьютерной периметрии (КП).
4. Разработать способ применения глутоксима при туберкулезных хориоретинитах с учетом полученных в эксперименте данных.

Научная новизна. Впервые выявлено, что включение глутоксима в комплексную терапию экспериментального туберкулезного хориоретинита снижает выраженность параспецифических реакций и позволяет сохранить

пигментный эпителий сетчатки в перифокальной области. Показано, что глутоксим в комбинации с противотуберкулезными препаратами способствует повышению зрительных функций у больных туберкулезными хориоретинитами за счет уменьшения воспалительных явлений и восстановления функциональной активности нейронов сетчатки. Разработан способ лечения туберкулезных хориоретинитов с использованием глутоксима и определены показания к его применению.

Практическая значимость. Предложенный способ лечения туберкулезных хориоретинитов с применением глутоксима способствует: рассасыванию воспалительного экссудата в перифокальной области и слоях сетчатки в более короткие сроки; улучшению зрительных функций за счет улучшения проводимости импульса по нейронам сетчатки; уменьшению риска возникновения осложнений, формирующихся в активной стадии заболевания.

Положения, выносимые на защиту

1. Глутоксим в сочетании с противотуберкулезной терапией по данным эксперимента способствует обратному развитию туберкулезной гранулемы и уменьшению параспецифического компонента воспаления в активной фазе заболевания.
2. Использование глутоксима в комбинации с противотуберкулезными препаратами при экспериментальном туберкулезном хориоретините позволяет сохранить клетки пигментного эпителия сетчатки в перифокальной зоне в 25% - 33% случаев.
3. Включение глутоксима в комплексную терапию больных туберкулезными хориоретинитами приводит к улучшению функциональной активности нейронов сетчатки и способствует уменьшению проминенции очага, что влечет за собой не только сокращение размеров скотом, но и переход абсолютной скотомы в относительную.

4. Разработанный способ лечения повышает эффективность терапии больных туберкулезными хориоретинитами за счет улучшения зрительных функций, а также сокращения сроков купирования острых воспалительных явлений.

Реализация результатов работы. Подана заявка на патент «Средство для лечения туберкулеза глаз, способ его получения и применения» № 200600004 от 20.01.06. Результаты исследования внедрены в практику лечебной работы отделения туберкулеза глаз ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росздрава», ФГУ «Противотуберкулезный санаторий «Красный вал»; глазного отделения ГУЗ «Санкт-Петербургского ГПТД», а также в учебный процесс на кафедрах фтизиатрии, а также офтальмологии с курсом детской офтальмологии ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава».

Апробация материалов работы. Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на конференции, посвященной 40-летию кафедры фтизиатрии ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия» (Пермь, 2005); на заседании секции фтизиоофтальмологии Санкт-Петербургского научно-медицинского общества офтальмологов (2006).

По результатам диссертационного исследования опубликовано 9 работ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 102 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав с изложением материалов и методов, результатов собственных исследований в эксперименте и клинике, заключения, выводов, списка литературы, включающего 142 источников, в том числе отечественных - 100, иностранных - 42. Работа иллюстрирована 19 рисунками, 13 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Экспериментальная часть работы выполнена на 30 кроликах (56 глаз) породы «шиншилла».

На 3 здоровых кроликах (6 глаз) изучено местное раздражающее действие глутоксима на ткани глаза при эпibuльбарном введении. Наличие реактивных изменений оценивали ежедневно на протяжении курса назначения препарата (10 дней) пальпаторно и по офтальмологической картине глазного дна, в конце эксперимента проводили визуальное исследование глаза и параорбитальной клетчатки.

Моделирование туберкулезного очагового хориоретинита выполнено на 27 кроликах (50 глаз) по методике, разработанной Э.Н. Белендиром и соавт. (1971). После формирования хориоретинальных очагов (в среднем на 5-7 день после заражения) всем животным проводилась стандартная противотуберкулезная терапия на протяжении всего исследования:

- эпibuльбарно (3% раствор изониазида – по 0,5 мл в оба глаза);
- внутримышечно 10% раствор изониазида (10 мг/ кг);
- стрептомицин внутримышечно (40 000 ЕД/ кг).

После стабилизации процесса (в среднем на 30-й день после заражения) кролики были разделены на серии в зависимости от способа введения глутоксима: 1-ая (n= 9) - местно (эпibuльбарно) 1% - 0,5 мл в оба глаза; 2-ая (n= 9) - системно (внутримышечно) 1% - 1,0 мл. Курс назначения глутоксима составил 10 дней. В третью серию вошли кролики (n= 9), получавшие только противотуберкулезные препараты (контроль лечения). Характеристика серий представлена в таблице 1.

Распределение экспериментальных животных по сериям

№	Условия опыта	Кол-во животных (кол-во глаз)	Размер очага (DD)	Проминенция (дптр)	Экссудация (баллы)
1-я серия	Глутоксим местно+ХТ	9 (17)	2,50±0,09	1,81±0,13	1,36±0,16
2-я серия	Глутоксим системно+ХТ	9 (17)	2,38±0,15	1,82±0,11	1,29±0,1
3-я серия	Контроль (ХТ)	9 (16)	2,43±0,14	1,84±0,1	1,28±0,13
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: ХТ - химиотерапия; p - достоверность различий между сериями

Как видно из таблицы 1, серии были рандомизированы по всем признакам.

Эффективность лечения экспериментального туберкулезного хориорегинита оценивали по динамике массы тела животных, обще поведенческим реакциям. Офтальмологическое исследование (в проходящем свете, тонометрия, офтальмобиомикроскопия глазного дна) проводили один раз в 3-4 дня.

Через 8 недель от начала лечения глутоксимом экспериментальные животные выводились из опыта путем введения в краевую вену уха раствора тиопентала натрия (10% -10,0). Энуклеацию глаз осуществляли по традиционной в офтальмологии методике. Глазные яблоки животных фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида на фосфатном буфере (pH=7,4). Затем выделяли заднюю стенку глаза, которую в последующем заливали парафином под вакуумом. Из парафиновых блоков изготавливали гистотопографические срезы толщиной 8-10 мкм и окрашивали

гемагосилином и эозином. Всего было изготовлено и изучено более 200 срезов.

Клиническая часть работы представлена анализом результатов лечения 40 больных туберкулезными хориоретинитами в возрасте от 15 до 63 лет. Туберкулезная этиология хориоретинита установлена на основании системы диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза глаз (Батаев В.М., 1991). В соответствии с директивными документами (приказы МЗ РФ № 33 от 02.02.1998 и № 109 от 21.03.2003) всем пациентам проводилась стандартная противотуберкулезная терапия. Сформированы 2 группы больных. Лица женского пола в основной группе составили 65% (13 человек), в контрольной - 60% (12). В основной группе (n =20) пациентам дополнительно вводили глутоксим (1% - 1,0 мл) подкожно в область виска на стороне пораженного глаза курсом 10 инъекций. В зависимости от локализации туберкулезного очага, в группах наблюдения выделены подгруппы. Характеристика групп представлена в таблице 2.

Таблица 2
Распределение больных туберкулезными хориоретинитами по группам

Группы	Способ лечения	Локализация хориоретинальных очагов	Возраст (лет)
Основная	стандартная ХТ + <i>глутоксим</i>	Периферическая n =11	32,45±4,21
		Центральная и парацентральная n =9	36,22±4,70
Контрольная	стандартная ХТ	Периферическая n =9	27,78±2,1
		Центральная и парацентральная n =11	39,73±4,12
p		>0,05	>0,05

Примечание: n – количество пациентов; p – достоверность между группами.

Таким образом, как видно из таблицы 2, группы были репрезентативными как по клиническим, так и офтальмологическим признакам.

Всем пациентам (один раз в 3-4 дня) проводилось стандартное офтальмологическое обследование, которое включало:

- исследование зрительных функций с применением аппарата Рота и оптических линз, таблицы Сивцевой - Головина, проекционного периметра;
- обратную и прямую электроофтальмоскопию с использованием безрефлексного офтальмоскопа HEINE с целью уточнения локализации, размера, цвета, проминенции хориоретинального очага, а также выявления осложнений;
- биомикроскопию на щелевой лампе ЩЛ-2Б с использованием линзы Гольдмана и Грубэ для определения степени экссудации в стекловидном теле.

Специальные методы исследования (ЭФИ, КП, ФАГД) выполняли до и через 1 месяц от начала проведения курса глутоксима.

Методика проведения электрофизиологического исследования (ЭФИ)

Биоэлектрическую активность клеток (нейронов) сетчатки в ответ на световое раздражение определяли при помощи электроретинограммы (Шамшинова А.М., 2001) на отечественном компьютерном электроретинографе с программным обеспечением версией 1.76, разработанной Научно-медицинской фирмой «МБН».

В зависимости от расположения хориоретинальных очагов (периферическое или центральное). больным выполняли общую электроретинограмму (ЭРГ) или локальную ЭРГ. Результаты оценивали по амплитуде (мкВ) и длительности (мс) волны А, отражающей функцию фоторецепторов – палочек и колбочек (I нейрон) и волны В, характеризующей

активность II нейрона (биполярных клеток, клеток Мюллера, горизонтальных и амакриновых клеток).

Методика исследования полей зрения на компьютерном периметре

Исследование полей зрения проводили больным на отечественном компьютеризированном статическом периметре «Периком», разработанном фирмой «ВНИИМП-ОПТИМЕД» и сотрудниками кафедры глазных болезней Российского государственного медицинского университета.

Пороговую чувствительность сетчатки определяли для каждого глаза в отдельности в нескольких опорных точках, далее тестировали по заданной программе с использованием 189 точек стимула. При анализе результатов исследования регистрировали количество нормо-теста, абсолютную и относительные скотомы.

Методика проведения флюоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГД)

Для проведения ФАГД использовали аппаратно-программный комплекс цифровой видеоФАГД.

В качестве красителя применяли 10% раствор флюоресцеина («Alcon», США, регистрационное удостоверение МЗ РФ П-8-242 №00963). Флюоресцентно-ангиографическую картину глазного дна фиксировали в компьютере с первой секунды введения флюоресцеина. Длительность исследования - не менее 2 часов. Вычисляли оптическую плотность свечения и площадь очага на глазном дне.

При оценке полученных результатов использовали параметрический тест Стьюдента-Фишера (Урбах В.Ю., 1967), непараметрический метод Уилкоксона-Манна-Уитни (Гублер Е.В., 1978). Взаимосвязь между величинами различных показателей устанавливали методом корреляционного анализа (пакет статистических программ Statistica 6.0)

Результаты и обсуждение

Экспериментальный раздел

В результате проведенных исследований не обнаружено видимых изменений офтальмоскопической картины глазного дна, параорбитальной клетчатки у кроликов, получавших глутоксим эпибульбарно на протяжении 10 дней. Эти данные указывают на отсутствие местного раздражающего действия препарата.

Использование глутоксима на фоне этиотропных средств отчетливо повышало эффективность терапии туберкулезных хориоретинитов независимо от метода введения. Результаты лечения по офтальмологическим критериям отображены на рисунке 1

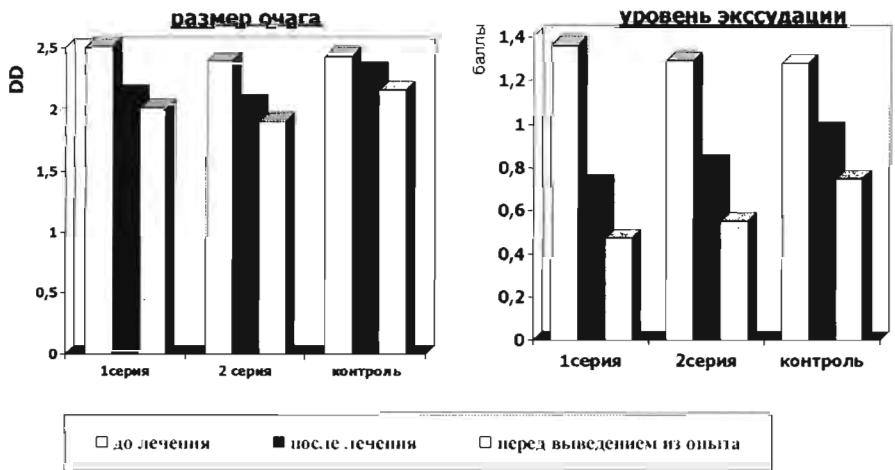


Рис.1. Динамика офтальмологических признаков в эксперименте

Как видно из рисунка 1, у животных, дополнительно получавших глутоксим, через 1,5 месяца лечения наблюдали приостановление увеличения размеров очагов, а через 3 месяца (перед выведением из опыта) – отмечено их значимое уменьшение. Так, при местном использовании глутоксима (1 серия)

размер очагов достоверно сократился на 20% по сравнению с исходным уровнем (с $2,5\pm 0,09$ до $2,0\pm 0,13$; $p<0,05$). Во 2-й серии, где препарат вводили внутримышечно, очаги уменьшились на 19% (с $2,38\pm 0,15$ до $1,9\pm 0,15$; $p<0,05$). В контроле лечения, где также отмечалась положительная динамика, достоверного сокращения размера очагов не зарегистрировано ($2,43\pm 0,14$ исходно против $2,16\pm 0,14$ перед выведением; $p>0,05$).

Параспецифические реакции в виде экссудации в перифокальной зоне и стекловидном теле (СТ) уменьшались быстрее и в большей степени у кроликов, в терапии которых использовали глутоксим (рис.1). Так, при местном применении глутоксима, экссудативные проявления достоверно снизились в 2,8 раза по сравнению с исходными значениями (с $1,36\pm 0,16$ до $0,47\pm 0,09$; $p<0,001$); в 1,6 раза - с контролем лечения ($0,47\pm 0,09$ против $0,75\pm 0,1$ в контроле; $p<0,05$; ИЭ=37,3%). Во 2-й серии уровень экссудации достоверно сократился в 2,3 раза ($0,55\pm 0,08$ против $1,29\pm 0,1$ исходно; $p<0,05$), по сравнению с контролем - в 1,4 раза (ИЭ=26,7%). У кроликов, которым проводилась только стандартная химиотерапия, регрессия экссудативных явлений в СТ за тот же период исследования уменьшилась в 1,7 раза.

Значимое снижение выстояния очагов зафиксировано во всех сериях опыта. В 1-й серии уровень проминенции уменьшился на 43%, причем в трех случаях более чем в 2 раза; во 2-й серии - на 40%; в контрольной - на 35%.

Достоверных отличий между 1-й и 2-й сериями не выявлено ни по каким признакам.

Гистоморфологические исследования задней стенки глазного яблока кроликов показали, что во всех срезах присутствовали специфические гранулемы, располагающиеся в слое сосудистой оболочки, сетчатка над туберкулезными очагами была утолщена и деформирована. Под влиянием глутоксима наблюдали сохранение пигментного эпителия сетчатки почти на всем протяжении (в 33% и 25% случаев соответственно). В контрольной серии,

где проводилась лишь комплексная противотуберкулезная терапия, сохранности пигментного эпителия в перифокальной области достичь не удалось. Лишь в единичных случаях мы наблюдали не разрушенный пигментный эпителий вблизи хориоретинального очага.

Клинический раздел

В результате клинических наблюдений установлено, что при включении глутоксима в комплексную противотуберкулезную терапию больных туберкулезными хориоретинитами у всех пациентов улучшались зрительные функции. Результаты динамического наблюдения за остротой зрения и рассасыванием воспалительных элементов в полости глаза представлены на рисунке 2.

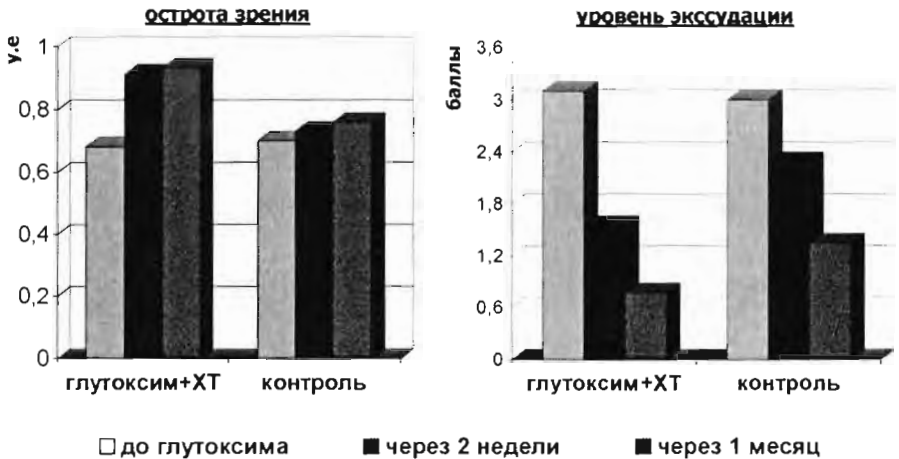


Рис. 2 Динамика остроты зрения и уровня экссудации у больных туберкулезными хориоретинитами в процессе лечения

Как видно из рисунка 2, в основной группе с периферической локализацией очага острота зрения значительно повысилась на 36,8% по сравнению с исходными значениями (с $0,68 \pm 0,04$ до $0,93 \pm 0,026$ через 1 месяц лечения; $p < 0,01$), в то время как в контрольной группе статистически достоверного повышения остроты зрения не отмечено. Выявлена достоверность между группами через месяц от начала применения глутоксима ($0,93 \pm 0,026$ и $0,73 \pm 0,028$ соответственно в основной и контрольной группах, $p < 0,05$).

Повышение остроты зрения в основной группе с периферической локализацией можно объяснить тем, что быстрее и в большем объеме были уменьшены воспалительные явления в тканях глаза (обратная корреляционная зависимость: $r = -0,42$). Через 2 недели интенсивность экссудации в перифокальной зоне и стекловидном теле у пациентов, получавших глутоксим, сократилась в 1,9 раза, в контрольной группе – в 1,3. Через месяц после присоединения глутоксима к терапии больных туберкулезными хориоретинитами наблюдалось еще более выраженное исчезновение экссудативного компонента воспаления (в 4 раза) по сравнению с исходными данными, а также с контрольной группой, где этот же параметр за тот же период сократился лишь в 2,2 раза.

Получена статистическая достоверность между группами, получавшими различные виды терапии, ($3,1 \pm 0,87$ в основной группе против $1,35 \pm 0,13$ - в контроле, $p < 0,05$; ИЭ=56,5%). Таким образом, данные клинического изучения согласуются с результатами, полученными в эксперименте - использование глутоксима позволило сократить период острых воспалительных явлений.

Анализ зарегистрированных скотом на компьютерном периметре показал, что во всех группах исследования через месяц от начала лечения зафиксировано уменьшение размеров выпадения участков поля зрения (табл.3).

Результаты статической компьютерной периметрии в группах исследования

Характеристика поля зрения	Количество тест-объектов в поле зрения			
	Основная (n=20)		Контрольная (n=20)	
	До лечения (%)	Через 1 месяц (%)	До лечения (%)	Через 1 месяц (%)
Норма	88,6	92,38	90,16	90,86
Относительная скотома (1-го и 2-го порядка)	7,8	4,72	6,54	5,94
Абсолютная скотома	3,6	2,9	3,3	3,2

Примечание: n – количество пациентов.

Как видно из таблицы 3, в группе, где использовался глутоксим, отмечалось увеличение площади поля зрения и переход абсолютных скотом в относительные. Так, количество нормо-тестов через один месяц от начала применения глутоксима возросло с 88,6% до 92,38%. При этом, площадь относительных скотом значительно уменьшилась в 1,65 раза - с 7,8% до 4,72% (ИЭ=39,5%), а размер абсолютных скотом сократился с 3,6% до 2,9%. Субъективно пациенты отмечали просветление в зоне скотомы, что имело особое значение при центральной локализации туберкулезного очага, когда острота зрения наиболее низкая.

В контрольной группе достоверного уменьшения площади скотомы не наблюдалось.

Переход абсолютной скотомы в относительную согласуется с данными динамики оптической плотности хориоретинального очага по ФАГД, отражающей интенсивность свечения красителя (его пропотевание). Сравнение эффективности лечения больных туберкулезными хориоретинитами по ангиографической картине показано в таблице 4.

Таблица 4

Динамика показателей ФАГД у больных основной и контрольной групп

	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	Через 1 месяц	До лечения	Через 1 месяц
Площадь хориоретинального очага (мм ²)	9,6 ± 5,2	9,0 ± 5,1	10,0 ± 3,9	10,5 ± 3,9
Оптическая плотность (отн.ед.)	0,27 ± 0,04	0,21 ± 0,04 *	0,25 ± 0,03	0,24 ± 0,04

*Примечание: *p: 0,05- достоверность различий исходными и конечными результатами в группе наблюдения*

Из таблицы 4 видно, что в группе, где применялся глутоксим, достоверно снизилась оптическая плотность хориоретинального очага, что вероятнее всего связано с уменьшением пропотевания красителя за счет сокращения дефектов в мембране Бруха и пигментном эпителии, а также за счет уменьшения проминенции (толщины) гранулемы. При этом, размер очага сократился незначительно - в среднем на 6%. В контрольной группе показатели оптической плотности почти не изменились, а площадь изменений на глазном дне стала даже несколько больше.

Улучшение зрительных функций в результате лечения в основной группе соответствовало также динамике показателей электрофизиологического исследования глаза (табл.5)

Динамика показателей общей и локальной электроретинограммы в группах исследования

ЭФИ	Нейроны сетчатки	Норма (мкВ)	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=20)	
			До лечения	Через 1 месяц	До лечения	Через 1 месяц
Общая ЭРГ	фоторецепторы	30-60	24,27±1,4	28,45±1,5*#	24,33±1,6	25,33±1,6
	биполярные клетки	200-400	168±9,2	184,45±9,8*	179,4±9,6	181,44±9,2
Локальная ЭРГ	фоторецепторы	5-7	3,22±0,1	4,94±0,1 *	3,31±0,09	4,0±0,1
	биполярные клетки	10-20	9,33±0,5	10,44±0,6	7,91±0,6	8,54±0,5

*Примечание: *p < 0,05 – достоверность различий между соответствующими показателями до лечения; # p < 0,05 – достоверность различий между основной и контрольной группами*

Как видно из таблицы 5, результаты электрофизиологического исследования глаза до лечения, независимо от локализации туберкулезной гранулемы на глазном дне, свидетельствовали о нарушении проводимости по нейронам зрительного анализатора. Амплитудные значения I-го (фоторецепторов) и II-го (биполярных клеток) нейронов было ниже нормальных границ, что свидетельствовало о недостаточном метаболизме в слоях сетчатки в области поражения.

На фоне лечения глутоксимом в подгруппе больных с периферической локализацией очага достоверно улучшились амплитудные показатели фоторецепторов (28,45±1,5 мкВ против 24,27±1,4 мкВ исходно, p<0,05) и биполярных клеток (184,45±9,8 мкВ против 168±9,2 мкВ исходно, p<0,05). После проведения лечения получены статистически достоверные различия

между показателями основной и контрольной групп ($28,45 \pm 1,5$ мкВ против $25,33 \pm 1,6$ мкВ, $p < 0,05$).

Присоединение глутоксима к этиотропной терапии при центральных процессах позволило не только улучшить активность I-го нейрона до $4,94 \pm 0,1$ мкВ при $3,22 \pm 0,1$ мкВ исходно ($p < 0,05$), но и нормализовать амплитудные значения II-го нейрона.

В контрольной группе значимого изменения параметров общей и локальной ЭРГ не зарегистрировано.

На основании проведенных исследований можно сделать заключение о том, что первоначально страдает функциональная активность клеток сетчатки и лишь затем ее анатомическое строение. Глутоксим корригируя метаболизм в клетках сетчатки больных туберкулезными хориоретинитами, способствует существенному улучшению зрительных функций.

Побочных реакций, осложнений при использовании глутоксима нами не отмечено. Противопоказания для назначения глутоксима не установлены.

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования показали эффективность глутоксима в комплексной противотуберкулезной терапии больных специфическими хориоретинитами в активной фазе заболевания, а данное исследование позволило реализовать поставленную цель и задачи.

ВЫВОДЫ

1. Глутоксим в комплексном лечении экспериментального туберкулезного хориоретинита независимо от способа введения способствует достоверному уменьшению воспалительных явлений: размера очага, его проминенции и экссудации.

2. Включение глутоксима в комплексную терапию туберкулезных хориоретинитов позволяет сохранить пигментный эпителий сетчатки в перифокальной зоне у трети экспериментальных животных.
3. Введение глутоксима в комплексную терапию больных туберкулезными хориоретинитами повышает остроту зрения на 36,8%, уменьшает уровень экссудации в 4 раза и в более короткие сроки, способствует сокращению размеров скотом в среднем на 32%.
4. Использование глутоксима при туберкулезных хориоретинитах оказывает влияние на метаболизм клеток сетчатки, что нашло свое отображение в улучшении и нормализации проведения импульсов по нейронам зрительного анализатора и переходе абсолютной скотомы в относительную. Это имеет особенно большое значение при центральной локализации хориоретинита.
5. Глутоксим в сочетании с противотуберкулезными препаратами позволяет уменьшить уровень проминенции хориоретинального очага, тем самым сократить риск формирования избыточного фиброза в гранулеме.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения эффективности лечения больных туберкулезными хориоретинитами целесообразно включать в комплексную противотуберкулезную терапию в активной фазе заболевания 1% раствор глутоксима под кожу в области виска на стороне пораженного глаза в количестве 10 инъекций, ежедневно, в дозе 1,0 мл.
2. Для объективной оценки состояния функциональной активности нейронов сетчатки при использовании противотуберкулезных препаратов необходимо проведение электрофизиологического исследования глаза. Выявленные функциональные изменения помогут внести коррективы в

лечение и предотвратить развитие грубых необратимых дистрофических процессов в пигментном эпителии и рецепторных слоях сетчатки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ионова О.Г., Хокканен В.М., Соловьева М.В. Эффективность Глутоксима при экспериментальном туберкулезе глаз в зависимости от способа введения // Материалы 7 Рос. съезда фтизиатров. – М., 2003. - С.332.
2. Ионова О.Г., Хокканен В.М., Соловьева М.В., Белова О.Ю. Результаты экспериментального исследования эффективности Глутоксима в комплексном лечении туберкулезных увеитов // Современные технологии диагностики и лечения в офтальмологии. – Махачкала, 2004. - С.125-127.
3. Ионова О.Г., Хокканен В.М., Соловьева М.В., Белова О.Ю. Новые возможности лечения туберкулезных хориоретинитов (экспериментальное исследование) // Современные проблемы борьбы с туберкулезом. – Пермь, 2004. - С. 85-90.
4. Хокканен В.М., Ионова О.Г., Соловьева М.В. Применение Глутоксима в комплексном лечении туберкулезных хориоретинитов (экспериментальное исследование) // Науч. труды к 80-летию туберкулезной больницы №6. – М., 2005. - С.122-126.
5. Ионова О.Г., Хокканен В.М. Глутоксим в комплексном лечении туберкулезных хориоретинитов // Материалы 8 съезда офтальмологов России. – М., 2005. - С.106.
6. Ионова О.Г., Хокканен В.М., Соловьева М.В., Карецкий А.В., Батаев В.М., Белова О.Ю. Использование глутоксима в терапии больных туберкулезными хориоретинитами // Актуальные вопросы выявления, диагностики и лечения внелегочного туберкулеза: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2006. – С.163-167.
7. Хокканен В.М., Ионова О.Г. Современные возможности патогенетического лечения больных туберкулезными хориоретинитами // Вестник Рос. академии естественных наук. – СПб., 2006. – №10. - С.37-43.
8. Хокканен В.М., Батаев В.М., Соловьева М.В., Ионова О.Г., Белова О.Ю., Карецкий А.В. Основные направления повышения эффективности

- диагностики и лечения туберкулеза глаз // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2006. - №11 - С.24-29.
9. Заявка на изобретение № 200600004 от 20.01.06 Средство для лечения туберкулеза глаз, способ его получения и применения / О.Г. Ионова, О.С. Кетлинская, Л.А. Кожемякин, В.М. Хокканен.