

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГИСТОХРОМА И ПОЛУДАНА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С КЕРАТОКОНЬЮНКТИВИТАМИ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ДЕЙСТВИЮ АНОМАЛЬНОГО ГЕОМАГНИТНОГО ПОЛЯ

© *Медведева М.В.*

Кафедра офтальмологии Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: [mari-la2003@mail.ru](mailto:mari-la2003@mail.ru)

Изучена иммуно-метаболическая и клиническая эффективность сочетанного применения гистохрома и полудана в составе комплексной терапии у больных с бактериальным кератоконъюнктивитом, постоянно проживающих в регионе Курской магнитной аномалии с повышенным уровнем естественного геомагнитного поля. По совокупности воздействия на показатели иммуно-метаболического статуса и клинические проявления заболевания более эффективной является схема лечения, сочетающая стандартную терапию с внутримышечным введением гистохрома и инстилляциями полудана. Использование комплексной терапии с гистохромом и полуданом у больных привело к тому, что 33,3% исследованных иммуно-метаболических показателей крови, 29,6% показателей смешанной слюны и 29,4% показателей слезной жидкости не имели достоверных отличий от значений здоровых лиц региона (при проведении стандартной терапии процент нормализованных показателей в крови, слюне и слезной жидкости составил 22,2%, 29,6% и 29,6% соответственно). Выраженность снижения при применении комплексной терапии уровня дискомфорта составила 5,5 балла, зуда – 2,55 балла, отделяемого – 3,9 балла, отека конъюнктивы – 3,55 балла (при стандартном лечении их значения составили 4,3, 2,2, 2,95 и 2,85 балла соответственно).

**Ключевые слова:** офтальмология, иммунология, кератоконъюнктивит, аномальное магнитное поле, полудан, гистохром.

### EFFICIENCY OF COMBINED APPLICATION OF HISTOCHROME AND POLUDANUM IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH KERATOCONJUNCTIVITIS EXPOSED TO ANOMALOUS GEOMAGNETIC FIELD

*Medvedeva M.V.*

Department of Ophthalmology of Kursk State Medical University, Kursk

The immuno-metabolic and clinical efficacy of combined application of histochrome and Poludanum was studied in the complex therapy of patients with bacterial keratoconjunctivitis residing in the area of Kursk magnetic anomaly with a high level of natural geomagnetic field. According to the indicators of aggregate impact on immuno-metabolic status and clinical manifestations of the disease the combination of standard therapy with intramuscular introduction of histochrome and instillation of Poludanum was considered more effective. The use of the complex therapy with histochrome and Poludanum caused 33.3% of the investigated immuno-metabolic blood parameters, 29.6% of mixed saliva indicators and 29.4% of lacrimal fluid indicators with no significant differences from the healthy values in the region (during the standard therapy, the percentage of normalized indicators in blood, saliva and lacrimal fluid made up 22.2%, 29.6% and 29.6%, respectively). After applying the complex therapy the expressed reduction in the level of discomfort made 5.5 points, in itching 2.55 points, in discharge – 3.9 points, in conjunctiva oedema – 3.55 points (after the standard treatment those indicators made up 4.3, 2.2, 2.95 and 2.85 GPA, respectively).

**Keywords:** ophthalmology, immunology, keratoconjunctivitis, abnormal magnetic field, Poludanum, histochrome.

Недостаточная клинко-иммунологическая эффективность различных вариантов терапии больных бактериальными конъюнктивитами в регионах, отличающихся по уровню напряженности естественного геомагнитного поля [2, 11], позволяет высказать предположение о том, что сочетание препаратов с различным механизмом воздействия на разбалансированные показатели иммуно-метаболического статуса даст возможность нормализовать их или оказать выраженное корригирующее действие [1, 3, 6]. Это, в свою очередь, даст возможность добиться выраженного клинического эффекта у данных пациентов [9]. К таким препаратам относятся гистохром, обладающий способностью стабилизировать клеточные

мембраны, и биосинтетический полирибонуклеотидный комплекс кислот полудан, обладающий иммуномодулирующим действием.

Целью исследования явилось изучение иммуно-метаболической и клинической эффективности сочетанного применения гистохрома и полудана в составе комплексной терапии у больных с бактериальным кератоконъюнктивитом, постоянно проживающих в регионе с повышенным уровнем естественного геомагнитного поля.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клиническом исследовании на основании информированного согласия, приняло участие 40 человек в возрасте 25-45 лет, страдающих заболеваниями переднего отрезка глаза, проживающих в г. Железногорске – административном центре Курской магнитной аномалии (КМА) (напряженность геомагнитного поля 3 эрстеда), обратившиеся в Железногорскую поликлинику с характерными жалобами.

Диагноз бактериальный кератоконъюнктивит устанавливался на основании характерных жалоб пациентов, данных инструментального и бактериологического исследования. В группу характерных жалоб у пациентов с бактериальными кератоконъюнктивитами относили жалобы на отделяемое гнойного или слизисто-гнойного характера, отечность глаза (конъюнктивы и/или век), ощущение инородного тела, зуд, дискомфорт, болезненные ощущения. При инструментальной диагностике были отмечены рыхлость и отечность конъюнктивы, гиперемия как бульбарной ее части, так и конъюнктивы век, гнойное или слизисто-гнойное отделяемое. Для оценки качественного состояния клинической симптоматики, а также выраженности жалоб использована балльная система оценки жалоб и клинической симптоматики для исследуемых групп пациентов. Балльная система была составлена в виде опросника, который заполняли пациент и врач в начале и в конце исследования. Каждый пункт опросника включал десятибалльную оценку выраженности исследуемого признака.

Группа контроля состояла из 20 здоровых добровольцев того же региона. Здоровые добровольцы определялись на основании опроса и выявления характерных жалоб, указывающих на наличие острых и хронических кератоконъюнктивитов на момент опроса и в анамнезе. Добровольцы, не имеющие данных жалоб в течение последних 10 лет, а также прошедшие инструментальную диагностику на предмет кератоконъюнктивитов с отрицательным результатом, были включены в контрольную группу. Исследования проводились на базе городской поликлиники г. Железногорска.

Больные кератоконъюнктивитами были разделены на 2 группы по 20 человек в каждой – основную группу и группу сравнения. Больные группы сравнения получали лечение по общепринятой методике ведения пациентов с заболеваниями переднего отрезка глаза. Пациенты основной группы получали дополнительно курс препарата гистохром внутримышечно в объеме 0,5 мл раствора с концентрацией активного вещества

0,2 мг/мл и инстилляцией препарата полудан по 1 капле 6 раз в день в течение 10 дней.

Для характеристики фагоцитарного звена иммунитета определяли фагоцитарный показатель (ФП) – процент активных фагоцитов из числа сосчитанных нейтрофилов, фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число микробов, поглощенных одним фагоцитом из числа сосчитанных полиморфноядерных лейкоцитов [13]. Индекс активности фагоцитов (ИАФ) рассчитывался как число фагоцитированных частиц латекса, умноженное на процент фагоцитировавших клеток и разделенное на число подсчитанных клеток. Функциональная активность нейтрофилов оценивалась в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Функциональный резерв нейтрофилов (ФРН) определялся как разница между диформазан-позитивными клетками в стимулированной реакции (НСТ-стимулированный) и диформазан-позитивными клетками в спонтанной реакции (НСТ-спонтанный) НСТ-теста. Индекс стимуляции нейтрофилов (ИСН) рассчитывался как отношение диформазан-позитивных клеток в стимулированной реакции к диформазан-позитивным клеткам в спонтанной реакции НСТ-теста. Уровень лизосомальных катионных белков (ЛКБ) определялся по М.Г. Шубичу [14]. Оценка завершенности фагоцитоза (ЗФ) проводилась при подсчете числа бактерий, выживших в лейкоцитах после фагоцитоза [7]. Уровень миелопероксидазы определялся цитохимически по методу Грехема-Кнолля [4].

Количественная оценка уровней IgG, IgM, IgA, фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10), интерферонов (ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) проводилась с помощью набора реагентов ВЕКТОР-БЕСТ (ООО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Оценку уровня лактатдегидрогеназы производили по В.В. Меньшикову [10], церулоплазмину – по методике, описанной В.С. Камышниковым [8], малонового диальдегида – по методу, предложенному В.Г. Гавриловым и соавт. [5], лактоферрина – методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Обработка результатов исследования проводилась методами непараметрической статистики. Существенность различий средних величин оценивали по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни [12]. При оценке достоверности различий сравниваемых данных за уровень значимости принимали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке определенных после стандартной терапии показателей больных, постоянно проживающих в г. Железногорске, установлено, что изо всех показателей, характеризующих активность фагоцитарного звена системного иммунитета, статистически значимые изменения касались только индекса активности фагоцитов крови, который увеличился, но не нормализовался (рис. 1). Что касается функционально-метаболической активности нейтрофилов, то значения фагоцитарного показателя, стимулированного НСТ-теста, функционального резерва нейтрофилов, завершенности фагоцитоза достоверно не изменились, но разница с контролем увеличилась, а фагоцитарного числа и индекса стимуляции нейтрофилов – уменьшилась. В сыворотке крови претерпели изменения 6 из 11 исследованных показателей, характеризующих цитокиновое звено и уровень иммуноглобулинов. Уровни ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$ , IgA и IgG достоверно выросли, что привело к еще большему увеличению разницы с контролем (за исключением ИНФ- $\alpha$ ). Содержание же ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$  уменьшилось, причем нормализация коснулась только ИЛ-2, тогда как по ИНФ- $\gamma$  сформировался дисбаланс. При этом

имевшийся до лечения дефицит IgA после терапии трансформировался в его избыток. Имело место снижение уровня церулоплазмينا и супероксиддисмутазы, что, однако, не привело к нормализации показателей.

В слюне достоверные изменения касались только спонтанного НСТ-теста и миелопероксидазы, значения которых увеличились, что, однако, не отразилось на отсутствии отличий с контролем (рис. 2). Кроме того, хотя и не было отмечено достоверной динамики по отношению к показателям до начала терапии со стороны стимулированного НСТ-теста, но к концу срока лечения он нормализовался. Коррекция по отношению к показателям здоровых лиц отмечена в отношении фагоцитарного показателя, завершенности фагоцитоза и функционального резерва нейтрофилов. Кроме того, в слюне больных увеличились уровни ИЛ-4, IgA, IgM, IgG. Снижение концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  привело к еще большему увеличению различия по отношению к контролю, в то время как уменьшение концентрации ФНО- $\alpha$  привело к нормализации показателя. Уровень каталазы смешанной слюны достоверно увеличился, в результате чего была достигнута его нормализация. Кроме того, от значений здоровых лиц не отличалось и содержание малонового диальдегида.

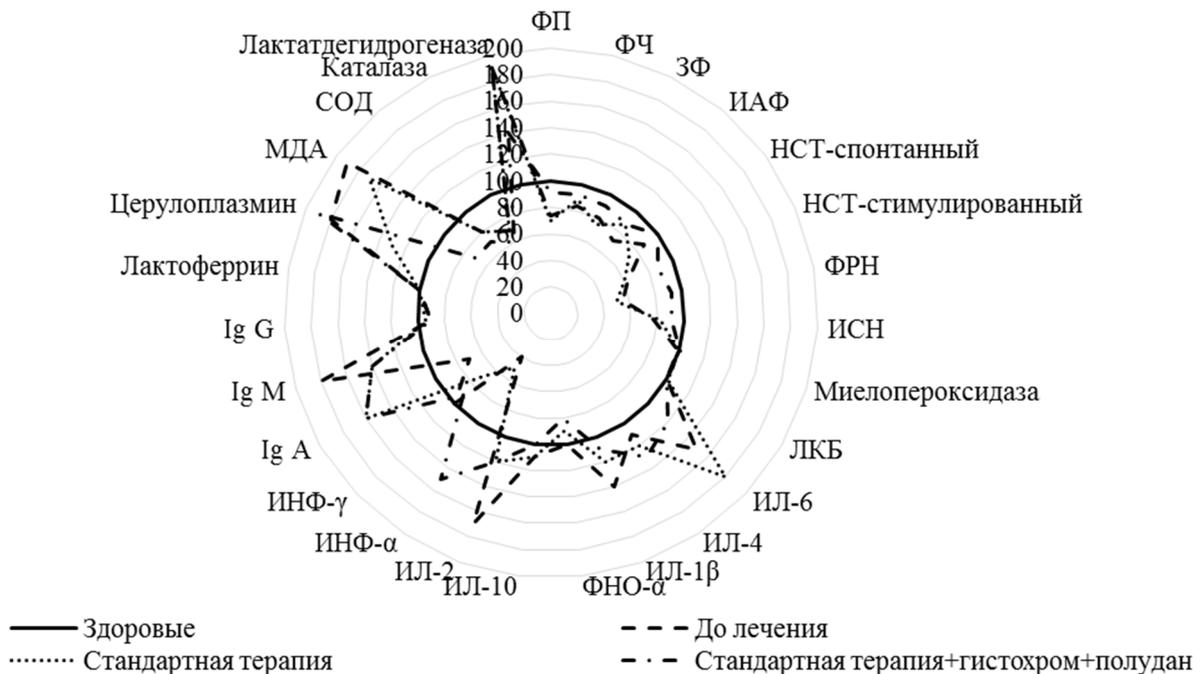


Рис. 1. Показатели иммуно-метаболического статуса крови больных кератоконъюнктивитами на фоне стандартной терапии и терапии с использованием гистохрома и полудана.

Примечание: значения здоровых лиц приняты за 100%.

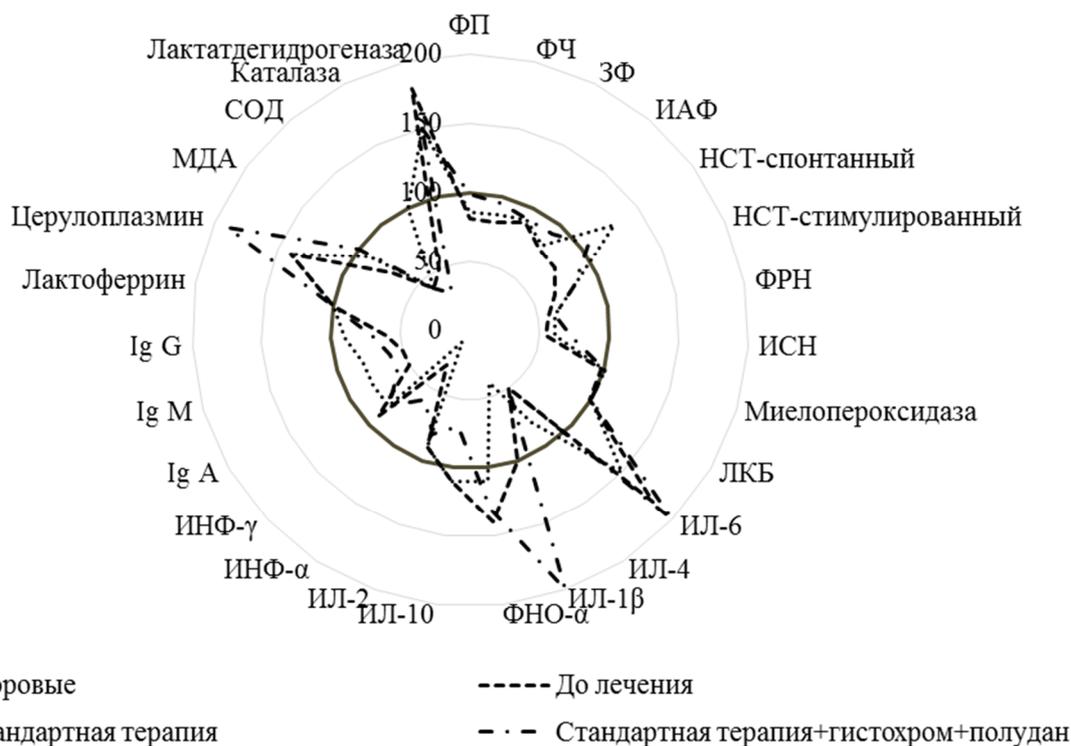


Рис. 2. Показатели иммуно-метаболического статуса смешанной слюны больных кератоконъюнктивитами на фоне стандартной терапии и терапии с использованием гистохрома и полудана.

Примечание: значения здоровых лиц приняты за 100%.



Рис. 3. Показатели иммуно-метаболического статуса слезной жидкости больных кератоконъюнктивитами на фоне стандартной терапии и терапии с использованием гистохрома и полудана.

Примечание: значения здоровых лиц приняты за 100%.

В слезной жидкости повысилось содержание ИЛ-6 и, как и в слюне, IgA, IgM, IgG с нормализацией IgM и формированием избытка IgA вместо имевшего место дефицита (рис. 3). Снижился же до уровня здоровых лиц только уровень ИЛ-1 $\beta$ . Кроме того, значений контроля достигло содержание ИЛ-2 при отсутствии достоверных изменений по сравнению с показателем до лечения. Снижился также и уровень супероксиддисмутазы, что, однако, не привело к нормализации показателя.

На фоне терапии с использованием гистохрома и полудана вследствие достоверного увеличения значений произошла нормализация фагоцитарного показателя, завершенности фагоцитоза и стимулированного НСТ-теста фагоцитов крови (рис. 1). Достигли значений группы контроля фагоцитарное число, функциональный резерв и индекс стимуляции нейтрофилов. Таким образом, из всех исследованных показателей фагоцитарного звена иммунитета на момент окончания комплексной терапии только значения индекса активности фагоцитов и стимулированного НСТ-теста отличались от группы здоровых лиц, хотя и подверглись коррекции. Проведенное лечение оказало влияние на все изученные цитокины и иммуноглобулины сыворотки крови. Уменьшение значений ИНФ- $\gamma$  существенно не сказалось на его отличии от показателей контроля, тогда как снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 привело к их нормализации. В то же время уменьшение концентраций ИЛ-2 и IgM корригировало их, а в отношении ФНО- $\alpha$  привело к снижению ниже значений здоровых лиц. Увеличение уровня ИЛ-4 также привело к появлению различий с контролем, ИЛ-6 – усугублению существовавшей разницы, IgA и IgG не оказало существенного воздействия, а ИНФ- $\alpha$  привело к коррекции показателя. В сыворотке крови больных на фоне терапии увеличился уровень церулоплазмينا и снижился – супероксиддисмутазы, каталазы и лактатдегидрогеназы. При этом только в отношении лактатдегидрогеназы наблюдалась коррекция показателя.

В отношении фагоцитов слюны необходимо отметить, что только стимулированный НСТ-тест, индекс стимуляции и функциональный резерв нейтрофилов имели отличные от группы контроля значения, хотя и они подверглись коррекции под влиянием терапии (рис. 3). Повышение значений отмечено в отношении фагоцитарного числа, индекса активности фагоцитов и спонтанного НСТ-теста. Увеличилось содержание ИЛ-6 (как и его разница с контролем), IgA и IgM (привело к коррекции показателей) и ИЛ-1 $\beta$  (возникла разница с контролем), уровень церулоплазмينا (он стал превышать показатели группы здоровых жителей). Снижение концентрации ИНФ- $\gamma$

существенно не отразилось на величине разницы с показателем здоровых жителей, а ИЛ-2 и ИЛ-10 привело к появлению различий с контрольной группой. Концентрация супероксиддисмутазы, каталазы и лактатдегидрогеназы снизилась, причем в отношении первых двух показателей это в некоторой степени увеличило различие с контролем, а в отношении последнего уменьшило имевшуюся разницу.

В слезной жидкости снизились концентрации ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , IgM и повысились – IgA и IgG. В результате этих изменений нормализовались значения ИЛ-4, корригировался IgG, увеличилась разница с контролем ИЛ-1 $\beta$ , IgA, IgM. В результате число отличных от здоровых лиц показателей уменьшилось с 10 до 8. Также увеличилось содержание церулоплазмينا и уменьшилось – супероксиддисмутазы. Комплексное лечение привело к тому, что если первоначально от показателей контроля отличались только значения малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и каталазы, то после него – церулоплазмينا, супероксиддисмутазы и каталазы.

Таким образом, стандартная терапия привела к тому, что у жителей региона КМА содержание нормализованных показателей составило для крови 22,2%, слюны и слезной жидкости – по 29,6%. Остались некорригированными в крови 48,1%, в слюне – 29,7% и в слезной жидкости – 63,0% показателей.

После лечения с использованием комбинации гистохрома и полудана к категории нормализованных относились в крови 33,3% показателей, в слюне – 29,6%, в слезной жидкости – 29,4%. Остались разбалансированными в крови 37,1%, в смешанной слюне – 33,4%, в слезной жидкости – 53,0% исследованных показателей.

При использовании различных схем терапии у пациентов г. Железнодорожска уровень дискомфорта снижился с 6,6 до 2,3 балла (при стандартном лечении) и до 1,1 балла (при включении в схему терапии гистохрома и полудана). Уровень зуда уменьшился с 3,4 до 1,2 и 0,85 балла, выраженность отделяемого на 10-е сутки у пациентов снизилась с 4,55 до 1,6 и 0,65 балла, а отек конъюнктивы уменьшился с 4,45 до 1,6 и 0,9 балла соответственно.

Таким образом, можно констатировать, что по совокупности воздействия на показатели иммунометаболического статуса и клинические проявления заболевания более эффективной у больных с воспалительными заболеваниями переднего сегмента глаза, проживающих в экологически неблагоприятном по геомагнитной обстановке регионе Курской магнитной аномалии, является схема лечения, сочетающая стандартную терапию, допол-

ненную внутримышечным введением гистохрома и инстилляциями полудана.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Беседин А.В., Калуцкий П.В.* Фагоцитарная активность нейтрофилов и содержание железа периферической крови крыс в условиях воздействия электромагнитных полей, создаваемых персональным компьютером // *Russian journal of immunology*. – 2006. – Vol. 9, Suppl. 3. – P. 101-102.
2. *Брежнев А.Ю., Баранов В.И., Петров С.Ю.* Псевдоэксфолиативный синдром как фактор риска развития синдрома «сухого глаза» // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. – 2016. – Т. 17, № 1. – С. 30-34.
3. *Ватченко А.В., Сакович В.Н., Максименко О.Н.* Микрофлора конъюнктивы полости здорового глаза и возбудители бактериальных инфекций роговицы // *Офтальмологический журнал*. – 2002. – № 3. – С. 53-56.
4. *Виксман М.Е.* Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия. Методические рекомендации / сост. М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. – Казань, 1979. – 14 с.
5. *Гаврилов В.Г., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М.* Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуратовой кислотой // *Вопросы медицинской химии*. – 1987. – № 1. – С. 118-121.
6. *Горго Ю.П., Садовская Ю.Я.* Некоторые механизмы влияния изменений магнитного поля земли на биологические объекты // *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. – 2007. – Т. 9, № 5. – С. 194-195.
7. *Иммунология: практикум: учеб. пособие / под ред. Л.В. Ковальчука, Г.А. Игнатъевой, Л.В. Ганковской*. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 176 с.
8. *Камышиников В.С.* Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник. В 2 т. – Минск : Интерпрессервис, 2003. – Т. 2. – 463 с.
9. *Медведева М.В., Ярмамедов Д.М.* Биохимические показатели крови животных на фоне воздействия препарата полудан при экспериментальном конъюнктивите в магнитном поле повышенной напряженности // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016. – Т. 11, № 1 (61). – С. 110-113.
10. *Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике. – М. : Медицина. – 1987. – 240 с.
11. *Неман М., Абдулькадер, Калуцкий П.В.* Изменение структуры популяции кишечной палочки при развитии инфекционного процесса в условиях воздействия магнитного поля повышенной напряженности // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2012. – № 1. – С. 29-32.
12. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. – М. : Медиасфера, 2002. – 312 с.
13. *Теплова С.Н.* Оценка факторов неспецифической защиты организма от инфекций в клинической практике. Методические рекомендации. – Челябинск, 1978. – 57 с.
14. *Шубич М.Г.* Выявление катионных белков в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего // *Цитология*. – 1974. – № 10. – С. 1321-1322.