

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ОФТАЛЬМОГЕРПЕСА

А.А. Булатова, А.А. Рябцева, Е.В. Русанова

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Под наблюдением находились 95 пациентов с герпетическим кератouveитом, которым было проведено клиническое и иммуномикробиологическое обследование. Пациенты были пролечены с применением актипола, сочетания актипола с полиоксидонием или наружной локальной экспресс-аутоцитокинотерапии. Лучшие результаты были получены при сочетанном применении иммуномодуляторов и использовании наружной локальной экспресс-аутоцитокинотерапии: быстро купировалось воспаление, улучшался функциональный исход заболевания, сокращались сроки стационарного лечения.

Ключевые слова: герпетический кератouveит, парааминобензойная кислота (актипол), иммуномодулятор полиоксидоний, наружная локальная экспресс-аутоцитокинотерапия.

CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF THE EFFICACY OF TREATMENT OF THE SEVERE OCULAR HERPES

A.A. Bulatova, A.A. Ryabseva, E.V. Rusanova

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

A total of 95 patients with herpetic keratouveitis was divided into four groups and examined to evaluate their immune status and to obtain microbiological characteristics. The patients were treated with the immunomodulators Aktipol and Polyoxidonium or external local express-autocytokinothrapy. The best results were obtained in the group of patients treated with combination of immunomodulators and external local express-autocytokinothrapy. This approach allowed arresting inflammation process, improving functional result of the disease, and shortening the length of inpatient treatment.

Key words: herpetic keratouveitis, Paraaminobenzoic acid (Aktipol), immunomodulator Polyoxidonium, external local express-autocytokinothrapy.

Многочисленные исследования герпетических заболеваний глаз и их влияния на иммунитет широко представлены в литературе [1, 2, 4, 7, 9]. Однако, несмотря на достигнутые успехи в изучении офтальмогерпеса, одной из самых обсуждаемых проблем является поиск рациональных подходов к лечению. Это вызвано большой вариабельностью проявлений заболевания, различиями форм, степени тяжести и длительности процесса, а также сопутствующими болезнями, влияющими на течение офтальмогерпеса и иммунологическое состояние пациентов [2, 5, 6, 7, 8, 11].

Лечение неосложненных форм заболевания, как правило, не вызывает затруднений в связи с наличием большого спектра лекарственных препаратов. Но тяжелые, рецидивирующие, вялотекущие процессы, нередко протекающие с присоединением вторичной инфекции, остаются неразрешенной проблемой [3, 7, 8, 9, 10]. Наи-

более актуальное и развивающееся направление в современной концепции терапии офтальмогерпеса – это иммунотропное лечение, то есть направленное на мобилизацию собственных защитных сил и инактивацию патологического агента. Так как при герпетическом поражении наблюдаются нарушения различных звеньев иммунитета, применяемые препараты также должны обладать разнонаправленным действием.

В настоящей работе проведена клинко-лабораторная оценка эффективности лечения герпетического кератouveита при применении различных методов иммунокорректирующей терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы и пролечены 95 пациентов (97 глаз) с герпетическим кератouveитом различной

степени тяжести (46 мужчин и 49 женщин). Возраст пациентов составлял от 22 до 65 лет (в среднем – 45 лет). В 43% наблюдений имелись дефекты роговицы – от эрозии до глубокой язвы. Из них у 29% пациентов присутствовали клинические признаки присоединения бактериальной инфекции.

Больные составили три основные группы (в зависимости от применяемой иммуномодулирующей терапии) и одну контрольную.

1-я группа – 24 больных (24 глаза), в комплексном лечении которых был использован актипол (0,07% раствор парааминобензойной кислоты), обладающий вирусостатическим и интерферониндуцирующим действием. Применялся местно по одной капле 4-6 раз в день и в инъекциях под конъюнктиву по 0,5 мл 1 раз в день или парабюльбарно по 0,5 мл 1 раз в день (на курс – 7-12 введений).

2-я группа – 25 пациентов (26 глаз), в комплексном лечении которых был применен актипол в сочетании с полиоксидонием (иммуномодулятор, действующий на все звенья иммунитета, обезвреживающий токсины), который применялся по 6 мг внутримышечно, на курс 5-10 инъекций по схеме: 2 дня ежедневно, потом через день.

3-я группа – 24 больных (25 глаз), пролеченные с применением наружной локальной экспресс-аутоцитокинотерапии (ЛЭАЦКТ) с полуданом (метод обладает вирусостатическим, противовоспалительным, регенераторным действием) по следующей схеме: 1,5-2 мл смеси из 5-6 мл аутокрови и 200 Ед полудана (разведенного в 1-1,5 мл 0,5% раствора новокаина) вводилось под конъюнктиву паралимбально, остальное в инстилляциях 4-6 раз в день (с любым антибиотиком). Процедура повторялась 2-4 раза с интервалом в 3-5 дней.

Контрольную группу составили 22 пациента сходного возраста (22 глаза), с аналогичной офтальмопатологией, которые получали весь комплекс традиционной терапии, включающий противовирусные препараты (валтрекс, ацикловир) местно и per os, антибиотики и противогрибковые средства при присоединении вторичной инфекции, нестероидные противовоспалительные средства, кортикостероиды при выраженной экссудативной реакции и сохранности эпителия, мидриатики, противоаллергические препараты, стимуляторы эпителизации и метаболиты, слезозаменители.

При постановке диагноза использовались данные анамнеза (перенесенные ранее простудные заболевания, перегревания, стресс), клиническая картина герпесвирусного или смешанного поражения роговицы и сосудистой оболочки, показатели снижения чувствительности роговицы, наличие герпетических высыпаний на коже и слизистых. Все пациенты были осмотрены оториноларингологом, стоматологом, те-

рапевтом, женщины – гинекологом. При наличии сопутствующей патологии, очагов хронической инфекции больным параллельно выполняли соответствующее лечение.

Пациентам проводили общее офтальмологическое обследование: визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, тонометрию, алгезиметрию по Добромыслову, ультразвуковое исследование (B-scan).

Клинические критерии оценки эффективности лечения были следующими: динамика остроты зрения, сроки купирования болевого и роговичного синдромов, сроки эпителизации дефектов роговицы, динамика её чувствительности, сроки резорбции инфильтратов, продолжительность стационарного лечения, ремиссии и количество рецидивов. Лабораторные методы включали микробиологическое исследование и оценку состояния иммунного статуса.

Микробиологическое исследование: при первом осмотре брали мазки с конъюнктивы глаз и со слизистой носа, посев материала со слизистых осуществлялся количественным и качественным методами.

Иммунологическое исследование: оценивались показатели клеточного и гуморального иммунитета. Оценку функций циркулирующего пула фагоцитирующих клеток проводили по следующим показателям: фагоцитарная активность нейтрофилов (ФА), фагоцитарный индекс (ФИ), индекс переваривания (ИП). Иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты) определяли методом розеткообразования с эритроцитами барана (Т-РОК) и мыши (В-РОК). Оценивали концентрацию в сыворотке крови иммуноглобулинов А, G и М, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), комплемента (СН-50) и его компонентов (С3, С4), содержание антител к стрептококку (АСЛ-О, АСГ) и токсину стафилококка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе показателей 1-й группы больных, получавших в комплексной терапии 0,07% раствор парааминобензойной кислоты (актипол), и контрольной группы выявлены следующие результаты. Болевой синдром был купирован быстрее в 2 раза в основной группе ($13,3 \pm 1,4$ дня) по сравнению с контрольной ($25,7 \pm 1,9$ дней). Купирование роговичного синдрома наблюдалось в среднем через $15,5 \pm 1,2$ дня. В 33,3% случаев отмечено отсутствие этого синдрома уже к 12-му дню. Резорбция инфильтратов роговицы была достигнута в среднем в течение $17,5 \pm 1,3$ дней (в контрольной группе $25,3 \pm 2,1$ дня). Острота зрения после лечения достоверно повысилась и составила $0,5 \pm 0,01$ (в контрольной группе $0,2 \pm 0,04$). У четверти больных отмечено значительное улучшение зрения – на 0,4 и выше – до 1,0. В контрольной группе таких больных не было. Эпителизация дефектов ро-

говицы начиналась уже в течение первых трёх дней у 79% больных 1-й группы и лишь у половины в контроле и завершалась в течение 12 дней у 37,5% больных. Сроки лечения в стационаре составили $17,8 \pm 1,2$ дня (в контрольной группе $23,9 \pm 1,4$).

Во 2-й группе после курса терапии с применением парааминобензойной кислоты и полиоксидония болевой синдром купировался в течение $10 \pm 1,2$ дней. За первые 12 дней лечения боль исчезла у 77,8% больных (в контроле – 12,5%). Сроки купирования роговичного синдрома составили в среднем $13,9 \pm 1,4$ дня. Резорбция инфильтратов роговицы менее чем за 20 дней отмечалась у 63% больных. Острота зрения достоверно увеличилась и составила $0,57 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Значительное повышение остроты зрения на 0,4-0,9 отмечено в 40,7% случаев. Полная эпителизация язв проходила в течение 12 дней – у 66,7% больных (в среднем $14,4 \pm 2,1$ дня). Средние сроки стационарного лечения составили $15,9 \pm 1,1$ дня.

У пациентов 3-й группы, где применялась наружная ЛЭАЦКТ, сроки купирования боли составили $9 \pm 1,3$ дня, причем к 12-му дню лечения боль отсутствовала у 84% больных. Проявления роговичного синдрома уменьшились в первые дни после начала лечения. Его полное купирование отмечено в 68% к 12-му дню. Средние сроки резорбции инфильтратов роговицы составили $14,9 \pm 1,5$ дней, в сроки до 20 дней резорбция инфильтрации успешно завершилась у 80% больных. Острота зрения после лечения достоверно повысилась до $0,6 \pm 0,08$ ($p < 0,05$). Высокая острота зрения (больше 0,8) была достигнута в 36% (до лечения она констатирована только у 4% больных). Дефекты начинали эпителизоваться в течение первых трёх дней у всех пациентов, причем уже на 4-6-й день площадь дефекта вдвое уменьшалась и завершалась в среднем за $14,1 \pm 1,6$ дня. Пребывание в стационаре составило $15 \pm 0,9$ дней.

Проведенное микробиологическое исследование мазков при первичном обращении выявило рост микрофлоры у всех больных со слизистой конъюнктивы пораженного и здорового глаза и у 86% – со слизистой полости носа. Во всех мазках с конъюнктивы глаз обнаруживалась условно-патогенная флора, представленная *St. haemolyticus*. Со слизистой носа высевались бактерии, являющиеся нормальными обитателями данного биотопа: в 86% случаев – *St. haemolyticus* в концентрации 10^2 - 10^5 КОЕ/тамп.

Изучение среднестатистических данных иммунологических показателей у обследованных больных с кератоувеитом при поступлении позволил выявить достоверное повышение уровня IgM в сыворотке крови в 1,7 раз. В то же время при нормальных средних значениях отмечено снижение уровня IgG в 1,5-3,5 раза у 53% пациентов, IgA – в 1,5-2 раза у 57%. Отмечено понижение уровня лизоцима в среднем в 1,5 раза

($9,5 \pm 1,1$ мкг/мл, при норме 12-16 мкг/мл, $p < 0,05$), а также практически двукратное повышение титра АСЛ-О ($330,8 \pm 34,5$, при норме до 200). В 28% случаев уровень комплемента (CH50) был ниже нормы и не превышал 33 ед (при норме $41,3 \pm 2,0$), что является нехарактерным ответом при воспалении, хотя среднестатистический показатель в целом был несколько выше нормы ($47,3 \pm 4,2$ ед). Компоненты комплемента (C3, C4) у всех пациентов находились в пределах нормы, что свидетельствует об активации системы по классическому пути. Клеточное звено иммунитета характеризовалось снижением в 1,6 раза ФА-30 и ФИ-30 (соответственно $43,6 \pm 4,7\%$ при норме $70,0 \pm 2,9$; $4,0 \pm 0,4\%$ при норме $6,5 \pm 0,4$), одновременным увеличением в 1,7 раза ФА-120 и ФИ-120 (ФА-120 – $40 \pm 5,0\%$ при норме $24,0 \pm 2,3$; ФИ-120 – $3,8 \pm 0,2\%$ при норме $2,2 \pm 0,3$). Индекс переваривания был значительно снижен у 96% пациентов и составил +5% при норме +66% ($p < 0,05$), что свидетельствует о недостаточности системы естественной элиминации комплексов антиген-антитело. Эти изменения указывают на выраженный дисбаланс в работе фагоцитарного звена иммунной системы, сопровождающийся снижением микробицидного потенциала нейтрофилов.

Иммунокомпетентные клетки характеризовались повышением в 1,3 раза величины Т-РОК ($64,2 \pm 0,9$ при норме $49,0 \pm 3,9$) при незначительном повышении уровня В-РОК ($28,6 \pm 1,3$ при норме $23,1 \pm 1,3$). Было также отмечено резкое снижение в 3,5 раза содержания О-клеток ($7,6 \pm 1,6$ при норме $27,1 \pm 3,4$), являющихся первым звеном противовирусной защиты.

Таким образом, выявление различий в отклонении ряда показателей иммунного статуса как в сторону повышения, так и в сторону понижения, отражает неадекватность иммунных реакций, и, следовательно, наличие у значительной части больных вторичного иммунодефицита, определяющего тяжесть течения заболевания.

Проведя сравнительную оценку иммунологических показателей у больных 1-й группы, где применялся актипол, мы не выявили достоверных изменений гуморальных и клеточных факторов. Отмечена лишь тенденция к снижению IgG и IgM. При сравнении иммунологических показателей во 2-й группе пациентов, где использовалось сочетание актипола с полиоксидонием (см. рис. и таблицу) было выявлено достоверное снижение уровня IgA и IgM, а также тенденция к снижению IgG. Следует также отметить достоверное снижение крупных и средних ЦИК. Из клеточных факторов отмечается значительное увеличение переваривающей способности нейтрофилов.

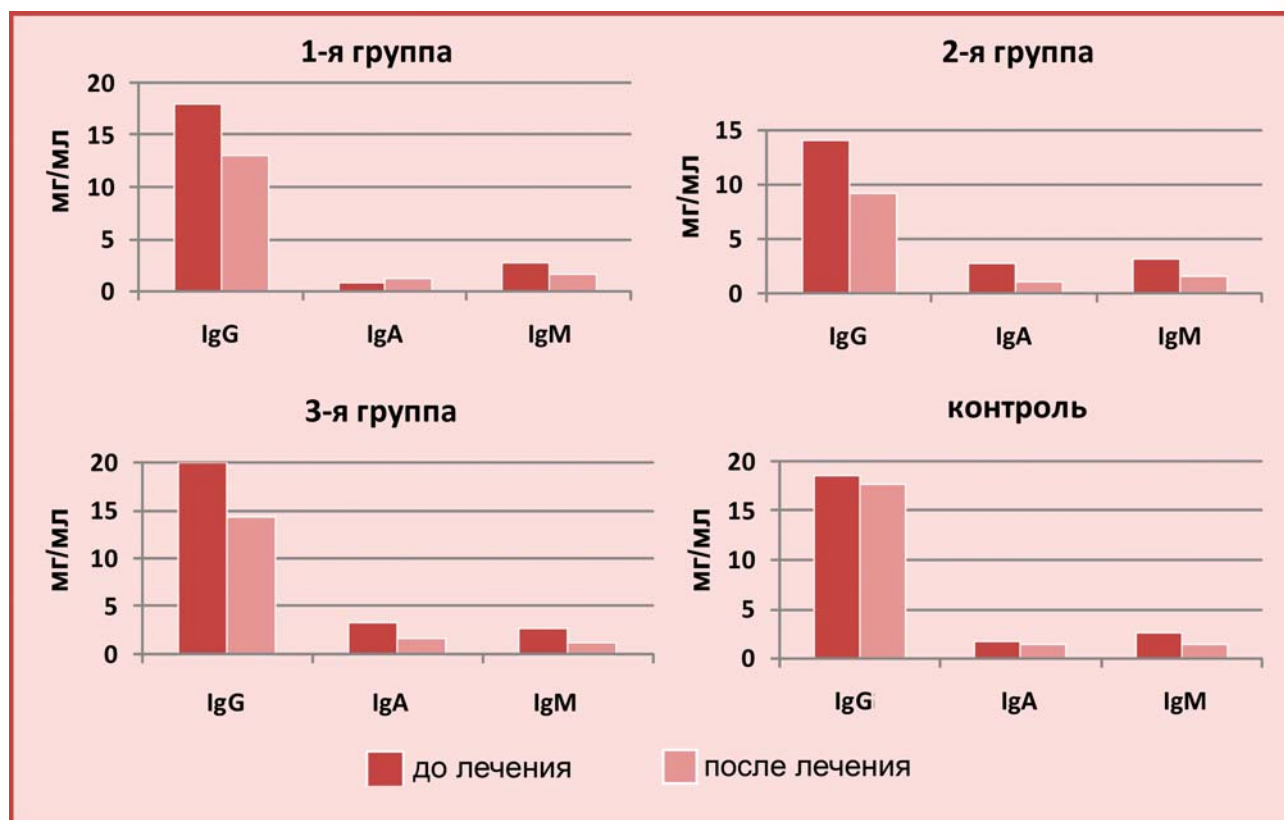
Изучение гуморального и клеточного звеньев иммунитета в 3-й группе, где применялась ЛЭАЦКТ, выявило изменения, аналогичные результатам во 2-й группе: снижение уровня IgA, IgM и IgG. Вместе

с тем, следует отметить значительное улучшение фагоцитарной функции нейтрофилов, которая проявлялась в значительном повышении переваривающей способности нейтрофилов: ИП увеличился с +2,3 до +16,3%.

В контрольной группе достоверных различий в изученных показателях клеточного и гуморального звеньев иммунитета выявлено не было. Следовательно, на фоне лечения достоверные и наиболее выраженные изменения происходили во 2-й и 3-й группах, где

применялось сочетание полиоксидония с раствором актипола (ПАБК 0,07%) или наружная ЛЭАЦКТ.

Полученные клинические и лабораторные данные позволяют утверждать, что в комплексном лечении герпетических кератоувеитов положительный эффект быстрее наступает при сочетанном применении актипола с полиоксидонием или при использовании ЛЭАЦКТ, которые обеспечивают выраженное противовирусное, противовоспалительное, ангиогенное, кератопластическое действие.



Уровень иммуноглобулинемии на фоне лечения

Динамика показателей клеточного звена иммунитета, опт. ед.

Группы	ЦИК 3%		ЦИК 4%		ЦИК 10%		ИП	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я	21,5	24,5	66	55,5	460	430,5	6,8	2,4
2-я	30,5	19	44	31	617	341	-2,4	33,3
3-я	13,5	8,7	28,5	20,7	411	353	2,3	16,3
Контрольная	25,6	21	62	66	593	557	4,2	3,9

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаев М.Т., Мальханов В.Б., Марванова З.Р., Шевчук Н.Е. Передние герпетические увеиты (классификация, клиника, диагностика, лечение): Пособие для врачей. Уфа, 2003.
2. Аветисов С.Э., Каспаров А.А., Каспарова Е.А. и др. Лечение вирусных и невирусных заболеваний переднего отрезка глаза методом локальной экспресс-аутоцитокинотерапии с использованием клеточных препаратов аутологичных мононуклеарных клеток периферической крови, активированных полуданом (полиА:полиУ): Пособие для врачей. М., 2005. 20с.
3. Акберова С.И. Парааминобензойная кислота и перспективы ее применения в офтальмологии // Вестн. офтальмол. 2002. №3. С.53-55.
4. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. Увеиты. (Клиника, лечение). Изд. 2-е перераб. и доп. М.: 4-й филиал Воениздата, 2003. 286 с.
5. Камилов Х.М., Файзиева У.С., Гулямова М.Д. Клинико-лабораторные особенности герпес-вирусных микст-инфекций глаза // Вестн. офтальмол. 2005. №4. С.139-143.
6. Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Зайнутдинова Г.Х. и др. Иммунный и гормональный статус больных герпетическим кератитом и коррекция его изменений: Методич. рекомендации. Уфа, 2001. 22 с.
7. Майчук Ю.Ф. Селективная противовирусная иммуномодулирующая терапия при герпетических кератитах // Клини. медицина. 2001. №9. С.70-71.
8. Черешнева М.В., Шилов Ю.И. и др. Иммунокоррекция в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями роговой и сосудистой оболочек глаза. Екатеринбург: УрО РАН, 2004. 253 с.
9. Banerjee K., Deshpande S., Zheng M. et al. Herpetic stromal keratitis in the absence of viral antigen recognition // Cell. Immunol. 2002. V.219, No.2. P.108-112.
10. Barker N.H. Ocular herpes simplex // Warrens Eye Centre, Barbados. Clin-Evid. 2004. V.11. P.871-879.
11. Kaufman H.E. Treatment of viral diseases of the cornea and external eye // Prog. Retin. Eye Res. 2000. V.19, No.1. P.69-85.