

Новые иммуномодуляторы в терапии увеитов, ассоциированных с герпес-вирусами

А.В. Суров, О.И. Лебедев, Е.В. Молчанова

ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрав»

New immunomodulators in treatment of uveitis associated with Herpes viruses

A.V. Surov, O.I. Lebedev, E.V. Molchanova

Omsk State Medical Academy of Roszdrav

Purpose: to evaluate the influence of interferon inducer Kagocel on the clinical course of isolated anterior and posterior herpetic uveitis.

Materials and methods: 68 patients at age from 18 to 50 years old with recurrent herpetic uveitis and keratouveitis were examined. All patients were divided into 2 groups. First group consisted of 20 patients which received topical treatment combined with acyclovir in tablets by 0.2 grams 5 times per day during 5 days. In the second group of 48 patients topical treatment was prescribed in combination with acyclovir and kagocel (2 tablets 3 times per day during 5 days). Clinical examination included ophthalmologic and clinical and laboratory assessment.

Results and conclusion: In both groups there was decrease of clinical symptoms and increase of visual acuity. Kagocel in combination with acyclovir usage contributes to improvement of the course of the disease and decreases frequency of disease recurrence.

Как известно, активация вируса простого герпеса (ВПГ) у здоровых вирусоносителей возможна в условиях вторичного иммунодефицита и проявляется в виде рецидивов ранее перенесенного заболевания, вызванного данным вирусом. Для терапии герпетических заболеваний (в том числе заболеваний глаз) были предложены многочисленные препараты этиотропного и иммунокорректирующего действия, которые составляют около 80% всех существующих противовирусных препаратов.

Одной из наиболее перспективных групп препаратов, обладающих высокой лечебной эффективностью в отношении герпетической инфекции, является группа препаратов, обладающих интерферон-индуцирующей активностью – индукторы интерферона. При использовании индукторов интерферона образуется присущий данному организму и, следовательно, обладающий оптимальной биологической активностью, интерферон. Продуцируемый эндогенный интерферон обладает прямым противовирусным действием, а также оказывает стимулирующее воздействие на различные механизмы иммунного ответа.

Комплексная терапия герпетических инфекций с применением новых отечественных интерферонов, обладающих этиотропным и иммуномодифицирующим действием, и современных антигерпетических лекарственных средств значительно улучшает результаты лечения этих инфекционных заболеваний и оказывает выраженное противорецидивное действие.

Настоящим исследованием изучено влияние отечественного индуктора интерферона растительного происхождения – Кагоцел (ЗАО «Ниармедик Плюс», Россия) на клиническое течение изолированных передних и задних увеитов герпетической этиологии.

Кагоцел относится к классу полифенолов – соединений, отличающихся сравнительной простотой строения и, что особенно важно для клинического применения, отсутствием антигенной активности.

Таблица 1. Клинические формы исследуемых воспалительных заболеваний глаз ВПГ-этиологии (n=68)

Клиническая форма	n
Кератит	17
Кератоувеит	13
Иридоциклит	19
Периферический увеит	10
Хориоретинит	9
Всего	68

Таблица 2. Методика применения препаратов системного действия у больных увеитом ВПГ-этиологии (n=68)

Группа больных	n	Доза препарата
1-я группа	20	Ацикловир по 0,2 г 5 раз в сутки 5 дней
2-я группа	48	Ацикловир по 0,2 г 5 раз в сутки 5 дней + кагоцел по 2 таблетки (0,012 г) 3 раза в сутки 5 дней

Препарат представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы – естественного метаболита живого организма и низкомолекулярного полифенола госсипола, выделенного из хлопчатника. Содержание госсипола в составе препарата кагоцел составляет не более 3%.

Обследовано 68 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 50 лет с первичным эпизодом и рецидивами изолированных передних и задних увеитов (n=38) и кератитов (кератоувеитов) (n=30) герпетической этиологии, установленной методами реакции иммунофлюоресценции (РИФ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) с исследованием соскоба конъюнктивы, а также методом иммуноблотинга (Westernblot) с исследованием сыворотки крови (табл. 1).

При обследовании учитывались данные анамнеза: наличие общесоматических клинических проявлений герпетической инфекции, сопутствующие заболевания, сроки начала общего заболевания и начала увеита, количество рецидивов, проводимое ранее лечение. Обязательное обследование включало общие анализы крови и мочи, реакцию Вассермана (RW) и микрореакцию, реакцию Райта–Хеддельсона на бруцеллез, ревмотесты. Дополнительно пациенты консультировались смежными специалистами: стоматологом, оториноларингологом, терапевтом, невропатологом, фтизиатром с целью исключения сопутствующей патологии.

Все пациенты (n=68) получали курс местного лечения воспалительных заболеваний глаз в условиях стационара. Лечение кератитов и кератоувеитов включало кератопластическое (актовегин-гель, солкосерил, рибофлавин), субконъюнктивально – мидриатики (атропин 1%), местные индукторы интерферона (полудан). При кератоувеитах дополнительно – инъекции глюкокортикостероидов (дексаметазон 0,1%) субконъюнктивально через день.

Местная терапия увеитов заключалась в инъекциях (при передних увеитах – субконъюнктивальные, задних увеитах – парабулбарные) и инстилляциях мидриатиков (атропин), глюкокортикостероидов (дексаметазон, дикло-Ф), ингибиторов перекисного окисления липидов (эмоксипин), местных индукторов интерферона (полудан).

В комплексной терапии использовали физиотерапевтическое лечение (магнитофорез с полуданом), электрофорез с «4» (атропин, адреналин, новокаин, хлористый кальций) №10, инъекции аскорбиновой кислоты 5% – 2 мл внутримышечно.

В ходе клинического изучения эффективности кагоцела пациенты (n=68) были разделены на две группы. 1-ю группу составили 20 человек (12 женщин и 8 мужчин), в которую вошли 10 пациентов с изолированным передним либо задним увеитом. Данная группа больных получала местную терапию в сочетании с ацикловиром («Акрихин», Россия; «Glaxo Wellcome», Великобритания) по 0,2 г 5 раз в день в течение 5 дней.

Во 2-ю группу включили 48 больных (21 женщин и 27 мужчин), из которых 28 человек были с изолированным передним либо задним увеитом. Пациенты 2-й группы получали местную терапию и комбинированную терапию (ацикловир+кагоцел). Кагоцел назначали по 2 таблетки 3 раза в день (в 9.00, 14.00 и

20.00 ч) внутрь в течение 5 дней. Курсовая доза препарата составляла 30 таблеток. Эффективность применения кагоцела оценивали на основании клинико-лабораторных показателей.

Методика применения ацикловира и кагоцела в группах представлена в таблице 2.

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). Частота местных клинических проявлений у пациентов 1-й и 2-й групп в зависимости от получаемой схемы лечения представлена в таблице 3.

При сравнении местных клинических проявлений между пациентами двух групп установлены недостоверные различия по таким симптомам, как смешанная инъекция ($p=0,38$), наличие преципитатов и отека эндотелия ($p=0,16$) и задних синехий ($p=0,4$). По остальным признакам (экссудация в стекловидное тело, макулярный отек) установлены достоверные различия ($p<0,05$).

Таким образом, местные клинические проявления, характеризующие признаки воспаления глаза, у пациентов 2-й группы уменьшались быстрее, чем у пациентов 1-й группы.

При исследовании лабораторных показателей иммунного статуса в первой группе достоверных изменений не получено ($p>0,05$). Изменения лабораторных показателей во второй группе представлены в таблице 4.

На фоне терапии кагоцелом при исследовании показателей интерферонового статуса до и после лечения (через 30 дней) отмечалось достоверное увеличение концентрации интерферонов в крови (при вероятности безошибочного прогноза (P) 99,9%).

При исследовании показателей клеточного и гуморального иммунитета достоверная разница отмечалась при изменении иммуноглобулинов G, CD-3 и ЦИК по Дижону. Достоверных изменений иммуноглобулинов A, M и CD-4 при этом не отмечалось.

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. Результаты исследования представлены в таблице 5.

Достоверные изменения по частоте рецидивов произошли у пациентов 2-й группы. Количество рецидивов в этой группе снизилось в 1,8 раза.

Выводы

1. Выявлены иммунологические изменения в крови при изолированных передних и задних увеитах герпесвирусной этиологии, требующие комплексного лечения с подключением иммуномодулирующей терапии.

2. Индуктор интерферона «Кагоцел» положительно влияет на клиническое течение увеита ВПГ-этиологии, значительно улучшает интерфероновую активность, а также нормализует показатели клеточного и гуморального иммунитета крови при увеитах герпетической этиологии в комплексной терапии заболевания.

3. Кагоцел в сочетании с ацикловиrom в сравнении с монотерапией ацикловиrom, обладая разнонаправленным действием, имеют большее положительное влияние на клиническое течение увеита, способствуют уменьшению длительности и что наиболее важно – количества рецидивов заболевания.

Таблица 3. Частота местных клинических проявлений у пациентов 1-й (n=20) и 2-й (n=48) групп до и после лечения

Группы	Абсолютное и относительное число пациентов (в % по отношению к общему числу в группе) с указанными симптомами (до и после лечения)									
	Выраженная смешанная инъекция		Преципитаты, отек эндотелия		Задние синехии		Экссудация в стекловидное тело		Макулярный отек	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
1-я гр.	11 (55,0)	9 (45,0)	16 (80,0)	9 (45,0)	16 (80,0)	8 (40,0)	9 (45,0)	4 (20,0)	9 (45,0)	3 (15,0)
2-я гр.	38 (79,2)	21 (43,8)	32 (66,7)	6 (12,5)	32 (66,7)	17 (35,4)	20 (41,7)	2 (4,2)	10 (20,8)	2 (4,2)

Таблица 4. Изменения показателей иммунного статуса на фоне терапии кагоцелом

Лабораторные показатели	Изменения до лечения			Изменения после лечения		
	Показатели	t	P (%)	Показатели	t	P (%)
Интерферон а	6,72	6,0	99,9	21,84	6,2	99,9
Интерферон-г (спонт.)	28,47	2,8	95	50,19	5,8	99,9
Интерферон-г (стим.)	1026,37	8,7	99,9	2540,81	12,9	99,9
Иммуноглобулин G	17,8	2,3	95	21,34	2,3	95
CD-3	92,71	2,9	99	114,7	2,18	95
ЦИК по Дижону	410,6	2,14	95	387,52	3,2	99
Иммуноглобулин A	2,66	0,2	<95	2,59	0,5	<95
Иммуноглобулин M	2,97	0,5	<95	2,8	0,5	<95
CD-4	52,54	1,2	<95	59,22	0,8	<95

Таблица 5. Клинические показатели у пациентов 1-й (n=20) и 2-й групп (n=48) до и после лечения

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 (M±m)	2,1±0,7	2,3±0,8	17,3±5,7	15,1±5,6
После лечения (M±m)	1,8±0,76	1,2±0,2	16,2±6,2	12,3±3,9
Изменения	0,3	1,0	1,1	2,8