

Методы медикаментозной коррекции состояния глазной поверхности при вирусных заболеваниях глаз

М. А. Ковалевская*, доктор медицинских наук, профессор

М. И. Сергеева*, **

И. В. Черникова**

Е. А. Ныркова***

*ГБОУ ВПО ВГМА им. Н. Н. Бурденко Минздравсоцразвития России,

**Глазной центр «Взгляд доктора Черниковой»,

***Областная клиническая офтальмологическая больница, Воронеж

Ключевые слова: орган зрения, вирусная инфекция, состояние глазной поверхности, повреждение роговицы, методы медикаментозной коррекции, кератит, кератоконъюнктивит, слезопродукция, качество слезы, воспаление, комбинированная терапия.

Аktivизации вирусов способствуют любые «стрессовые» ситуации: лихорадочные заболевания, микротравмы роговицы, переохлаждение, перегревание, фоторефрактивная кератэктомия, лазерная коррекция зрения LASIK (акроним Laser-Assisted in Situ Keratomileusis — «лазерный кератомилез»), хирургия катаракты, лазерная иридэктомия, антиглаукоматозные средства. Хороший эффект в лечении вирусной инфекции (ВИ) дают комбинированные методы, которые сочетают действие иммунного агента и слезозаместителя. Этот эффект обоснован возможностью влияния слезозаместителя не только на качество слезной пленки, но и на эпителизацию дефектов роговицы. При этом, безусловно, не все фармакологические агенты равноценны в кератопротективном действии, их назначение часто диктуется информационной агрессией и/или ценой препарата. В нашем исследова-

нии мы решили выделить необходимые блоки в комбинированном лечении вирусных заболеваний глаз.

Цель работы. Провести сравнительный анализ клинических проявлений в группе больных ВИ в зависимости от давности заболевания: до 1 месяца, более 1 месяца, рецидивирующее течение — 5 и более лет и эффективности патогенетической терапии.

Материал и методы. Три группы пациентов в зависимости от клинических проявлений инфекции: 1-я группа — 69 пациентов с кератоконъюнктивитом вирусной этиологии (герпетический — 10, аденовирусный — 59 пациентов), 2-я группа — 70 пациентов с поверхностным герпетическим кератитом, 3-я группа — 30 пациентов с глубоким язвенным кератитом вирусной этиологии. Мазки по Граму, оценка количества эозинофилов по методу Романовского, цитология офтальмогерпеса, методы прямой иммунофлюоресценции и полимеразной цепной реакции. Диагностика сухого глаза и состояния роговицы (LIPCOF-тест (Lid Parallel Conjunctival Fold), проба Норна, окраска роговицы) [3–5, 7–10].

Проводилась регистрация pH отделяемого конъюнктивальной полости при вирусных заболеваниях с учетом их давности, вида и длительности терапии, характера осложнений путем непрерывной электрохимической регистрации pH портативным pH-метром/милливольтметром/термометром HI 8314 с помощью стеклянного электрода HI 1083 В фирмы Hanna instruments, Швейцария.

Результаты

Состояние слезопродукции и качества слезы документировано пробами LIPCOF, Норна и Ширмера. Наиболее выражены изменения во 2-й группе, где имеются интенсивные повреждения роговицы (табл. 1). В 3-й группе, несмотря на тяжесть заболевания, поверхностные механизмы воспаления выражены слабо и на первый план выходит воспаление стромы. Таким образом, именно 2-я и 3-я группы лидируют по механизму вовлечения в процесс роговицы.

Нами разработан селективный алгоритм терапии ВИ глаз в зависимости от клинической формы заболевания. Для общей комбинированной терапии

Таблица 1

Состояние глазной поверхности пациентов с ВИ в зависимости от клинической формы				
Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Группа контроля
LIPCOF	1,82 ± 0,2 мм (стадия 3)	1,23 ± 0,2 мм (стадия 1)	1,02 ± 0,2 мм (стадия 1)	Нет складок конъюнктивы (стадия 0)
Проба Норна	8,4 ± 0,5 сек	7,5 ± 0,6 сек	8,9 ± 0,5 сек	11,2 ± 0,5 сек (n > 10 сек)
Тест Ширмера	3–5 мм	0–2 мм	2–3 мм	10–15 мм (n > 10 мм)
Интенсивность окраски роговицы	1,5 балла (средней интенсивности)	2,5 балла (слабой интенсивности)	2,0 балла (средней интенсивности)	0 баллов
Виды инфильтрата	Мелкоточечные инфильтраты	Поверхностные серого цвета инфильтраты	Обширное помутнение	Отсутствие
pH	8,3941 ± 0,0356**	8,0765 ± 0,0325**	7,2587 ± 0,0040	7,2791 ± 0,0222
Нейтрофилы на 100 клеток мазка	6,6686 ± 0,3768*	9,2367 ± 0,3510*	5,5207 ± 0,3056*	10,7487 ± 0,0617
Эозинофилы на 100 клеток мазка	1,8047 ± 0,1465**	3,3430 ± 0,0701**	5,2122 ± 0,1157**	0,0000

Примечание: * достоверно ниже, чем в группе контроля (p < 0,05); ** достоверно выше, чем в группе контроля (p < 0,05).

Таблица 2

Анализ состояния глазной поверхности после применения комбинированной терапии на фоне ВИ				
Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Группа контроля
LIPCOF	1,42 ± 0,2 мм (стадия 2)	1,0 ± 0,2 мм (стадия 1)	0,8 ± 0,2 мм (стадия 1)	Нет складок конъюнктивы (стадия 0)
Проба Норна	9,2 ± 0,6 сек	8,4 ± 0,5 сек	9,7 ± 0,5 сек	11,2 ± 0,5 сек (n > 10 сек)
Тест Ширмера	8–9 мм	6–8 мм	7–8 мм	15–20 мм (n > 10 мм)
Интенсивность окраски роговицы	0–1,0 балл (средней интенсивности)	1,5 балла (слабой интенсивности)	1,0 балл (средней интенсивности)	0 баллов
Виды инфильтрата	Мелкоточечные инфильтраты	Поверхностные серого цвета инфильтраты	Обширное помутнение	Отсутствие
pH	7,9922 ± 0,0836**	7,6283 ± 0,0283**	7,2010 ± 0,0201	7,2791 ± 0,0222
Нейтрофилы на 100 клеток мазка	15,6686 ± 0,5863**	12,2367 ± 0,4210**	9,5207 ± 0,2562*	10,7487 ± 0,0617
Эозинофилы на 100 клеток мазка	1,0888 ± 0,0430**	2,5460 ± 0,1520**	3,5627 ± 0,1962**	0,0000

Примечание: * – достоверно ниже, чем в группе контроля (p < 0,05); ** – достоверно выше, чем в группе контроля (p < 0,05).

1-й группы пациентов мы использовали валацикловир (Валтрекс), который имеет биодоступность более 50% и действует на ацикловирустойчивые штаммы вируса. Для местного лечения кератоконъюнктивита (1-я группа пациентов) мы использовали два блока. Первый блок связан с форсированным местным применением препаратов противовирусного действия с расширенным спектром активности. Данная группа препаратов представлена Офтальмофероном — единственной стабильной формой рекомбинантного полусинтетического

интерферона для локального применения в офтальмологии. Второй блок представлен слезозаместительной терапией в сочетании с кератопротекторами: препаратом, содержащим гидроксипропилгуар для быстрого восстановления стабильности слезной пленки и карбомером перед сном для гидрофильной подушки в ночное время (Корнерегель).

Во 2-й группе, где клинические проявления повреждения роговицы заключались в монетовидных инфильтратах или древовидном герпетическом кератите, мы использовали препарат

инозин пранобекса (Изопринозин), который способствовал ингибции пенетрации вируса. Во 2-й группе, учитывая тяжесть повреждения роговицы в подгруппе древовидного вирусного кератита и возможности его перехода в глубокую форму, мы с успехом применяли комбинацию Изопринозина и Панавира. Отличием Панавира является наличие гексозного гликозида и возможность его действия на весь жизненный цикл развития ВИ: слияние, транскрипцию, интеграцию, репликацию, отпочкование вируса герпеса. Он обладает цитопротек-

Таблица 3

Группы	Сроки эпителизации			
	14 дней	21 день	28 дней	Более 1 месяца
Кератоконъюнктивит (1-я группа)	Наличие монетовидных инфильтратов роговицы	Недостаточная эпителизация	Эпителизация частичная	Рубцовые помутнения от монетовидных инфильтратов
Поверхностный кератит (2-я группа)	Частичная эпителизация древовидного инфильтрата	Почти полная эпителизация с незначительным прокрашиванием	Отсутствие прокрашивания, шероховатость эпителия	Полная эпителизация, роговичные проявления вторичного сухого глаза
Глубокий кератит (3-я группа)	Инфильтрат в строме роговицы, частичная эпителизация поверхностного дефекта роговицы	Инфильтрат в строме роговицы, полная эпителизация поверхностного дефекта роговицы	Уменьшение инфильтрации стромы, эпителизация инфильтрата	Рубцовое помутнение роговицы с шероховатостью поверхностного эпителия, выраженными проявлениями вторичного сухого глаза

Таблица 4

Группы	Сроки эпителизации			
	12 дней	14–16 дней	21 дней	Более 1 месяца
Кератоконъюнктивит (1-я группа)	Наличие монетовидных инфильтратов роговицы	Эпителизация монетовидных инфильтратов роговицы	Рубцовые помутнения от монетовидных инфильтратов	Вторичный синдром сухого глаза
Поверхностный кератит (2-я группа)	Эпителизация древовидного инфильтрата роговицы	Рубцовое помутнение роговицы	Вторичный синдром сухого глаза	Выздоровление
Глубокий кератит (3-я группа)	Инфильтрат в строме роговицы, полная эпителизация поверхностного дефекта роговицы	Уменьшение инфильтрации стромы, эпителизация инфильтрата	Рубцовое помутнение роговицы с шероховатостью поверхностного эпителия и выраженными проявлениями вторичного сухого глаза	Вторичный синдром сухого глаза, рубцовое помутнение роговицы

тивным действием, защищая клетки от воздействия вирусов, ингибирует синтез вирусных белков и способствует торможению репликации вирусов в инфицированных культурах клеток, приводит к существенному снижению инфекционной активности вирусов, повышает жизнеспособность инфицированных клеток, индуцирует синтез интерферона в организме, эффективен в отношении различных ДНК- и РНК-содержащих вирусов [1, 2]. Курс применения Панавира заключается в 5–10 внутривенных инъекциях по 5 мл. Препарат может использоваться в комбинированной терапии офтальмогерпеса при любых клинических формах. Для местного лечения поверхностного кератита (2-я группа) мы использовали Офтальмоферон и слезозаместители по рекомендуемой нами схеме, описанной при обосновании терапии 1-й группы.

3-я группа наиболее сложная в клиническом отношении и связана с казаль-сь бы несочетаемыми комбинация-

ми. Для общего лечения мы использовали Панавир по рекомендуемой нами схеме и фамцикловир (Фамвир), который после приема внутрь превращается в пенцикловир, подавляющий синтез вирусной ДНК и репликацию вирусов. Местное лечение было идентичным в 1-й, 2-й и 3-й группах.

При наличии стромального инфильтрата роговицы и повреждении стромы однократно использовались стероиды ретробульбарно под контролем состояния роговицы, что требовало сопровождения препаратами расширенной противовирусной активности. Мы применяли с этой целью курс лечения препаратом Панавир.

Нами проведена сравнительная оценка состояния глазной поверхности в трех клинических группах пациентов: с вирусным кератоконъюнктивитом, поверхностным и глубоким кератитом с использованием предлагаемого нами комбинированного метода лечения.

Мы выполнили анализ состояния глазной поверхности после приме-

нения комбинированной терапии на фоне ВИ (табл. 2).

Блок слезозаместительной терапии позволил нормализовать слезопродукцию у пациентов 1-й группы, при этом проба Норна продемонстрировала наилучший результат при глубоком кератите, где поверхностные механизмы воспаления играли второстепенную роль (табл. 2). Положительным можно считать уменьшение прокрашки витальными красителями инфильтрата роговицы во 2-й группе или его полную эпителизацию.

При всех формах ВИ органа зрения наблюдалась эпителизация инфильтратов в среднем на 10–14 дней раньше при использовании предложенной нами комбинированной терапии по сравнению с традиционной (табл. 3, 4).

Выводы

Монотерапию ВИ нельзя считать эффективной, т. к. она не может воз-

действовать на всю «мозаичную» структуру разнопланового жизненного цикла возбудителя инфекции органа зрения. Не случайно повреждение роговицы является следствием эндогенной генерализованной персистенции вируса. В то же время глаз является забарьерным органом и общую терапию даже самыми современными средствами нельзя считать исчерпывающей, что прекрасно показало исследование HEDS [6]. Мы предлагаем, ориентируясь на клиническую форму, т.е. на объем и глубину повреждения глазной поверхности, применять определенное комбинированное общее лечение: при кератоконъюнктивите — Валтрекс, при поверхностном кератите — Изопринозин, в тяжелых случаях Панавир, при глубоком кератите — Панавир. Что же касается местной терапии, то здесь с небольшим перевесом по частоте применения можно назвать комбинации лекарственных препаратов неизменными. ■

Литература

1. Скрипкина П.А. Роль герпесвирусной инфекции в патогенезе атопического дерматита. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2008. 23 с.
2. Чернова Н.И., Волкова Е.Н. Герпетическая инфекция: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации № 38. М., 2009. 14 с.
3. Abelson M., Ousler G., Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations // *Adv Exp Med Biol*. 2002. Vol. 506 (Part B). P. 1121–1125.
4. Bron A.J., Evans V.E., Smith J.A. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests // *Cornea*. 2003. Vol. 22, № 7. P. 640–650.
5. Hoh H., Schirra F., Kienecker C., Ruprecht K.W. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF): a definite diagnostic sign of dry eye // *Ophthalmologie*. 1995. Vol. 92. P. 802–808.
6. Herpetic Eye Disease Study Group. Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis // *Arch Ophthalmol*. 2000. Vol. 118. P. 1030–1036.
7. Lemp M.A., Dohlman C.H., Holly F.J. Corneal desiccation despite normal tear volume // *Ann Ophthalmol*. 1970. Vol. 284. P. 258–261.
8. Marquardt R., Stodtmeiser R., Christ T. Modification of tear film break-up time test for increased reliability. In: Holly F.J. ed. *The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock, Texas: Dry Eye Institute. 1986. P. 57–63.
9. Meller D., Tseng S.C.G. Conjunctivochalasis: Literature review and possible pathophysiology // *Surv Ophthalmol*. 1998. Vol. 43. P. 225–232.
10. Miller W.L., Narayanan S., Jackson J., Bergmanson J. The association of bulbar conjunctival folds with other clinical findings in normal and moderate dry eye subjects // *Optometry*. 2003. Vol. 74, № 9. P. 576–582.