

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ГЕРПЕСВИРУСНЫМ ОПТИЧЕСКИМ НЕВРИТОМ

Д.А. Поваляева¹, В.В. Егоров^{1,2}, Г.П. Смолякова^{1,2}, Л.П. Данилова^{1,2}

¹*Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;*

²*КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»
Министерства здравоохранения Хабаровского края*

В клиническом исследовании участвовало 55 человек в возрасте от 17 до 36 лет с острым оптическим невритом (ОН), ассоциированным с герпесвирусной инфекцией. Анализ полученных данных показал, что более значимая положительная динамика была отмечена у пациентов, получавших дополнительно внутримышечно циклоферон. Разработанная тактика этиотропной терапии при герпес-ассоциированных ОН позволяет сократить сроки выздоровления и улучшить функциональные результаты лечения.

Ключевые слова: оптический неврит, герпесвирусная инфекция, кортикостероидная терапия, циклоферон.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-4(68)-28-32

CLINICAL ASSESSMENT OF USING CYCLOFERON IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE OPTIC NEURITIS ASSOCIATED WITH HERPESVIRUS INFECTION

D.A. Povaliaeva¹, V.V. Egorov^{1, 2}, G.P. Smoliakova^{1, 2}, L.P. Danilova^{1, 2}

¹*The Khabarovsk branch of FSAI NMRC ISTC «Eye Microsurgery named after academician S.N. Fedorov»
of Public Health Ministry of the Russian Federation;*

²*ESBEI APE «Postgraduate Institute for Public Health Workers»
of Public Health Ministry of the Khabarovsk region*

The clinical study involved 55 people aged from 17 to 36 years old with acute optic neuritis (ON) associated with HVI. Data analysis showed that more significant positive dynamics was noted in patients, who received additional muscle injections of Cycloferon. The method of etiotropic therapy at ON, associated with HVI, developed by us, allows to shorten recovery time and improve functional results of treatment.

Key words: optic neuritis, herpesvirus infection, corticosteroid therapy, cycloferon.

Оптический неврит (ОН) среди воспалительных заболеваний зрительного пути составляет 30–40 % [4]. Медико-социальную значимость данной проблемы определяют: неуклонный рост частоты ОН в популяции трудоспособного населения; неблагоприятный прогноз для зрения вследствие развития атрофии зрительного нерва (АЗН); сложность своевременной этиологической диагностики и выбора адекватной этиотропной терапии [4].

Среди этиологических факторов ОН, помимо демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), большое значение имеют острые и хронические инфекции организма [6, 8].

Исследования последних лет указывают на этиологическое значение при ОН герпесвирусной инфекции (ГВИ), индуцирующей развитие в нервной ткани, в том числе и в зрительном нерве (ЗН), иммунопатологических реакций воспаления [1, 10].

Неотложным патогенетическим методом блокирования иммуноопосредованных механизмов воспаления в ЗН любой этиологии в настоящее время является топическая глюкокортикостероидная (ГКС) терапия [2].

В то же время к базовым методам лечения глазной патологии при ГВИ относится химио- и иммунотропная терапия, определяющие характер течения и исход инфекционного процесса [2, 7, 9].

До лабораторной расшифровки этиологического инфекционного патогена в лечении ОН с первых дней поступления пациентов приоритетной признается неспецифическая этиотропная иммунотерапия [1, 2, 7, 9].

В последние годы арсенал иммунотропных средств пополнился новыми эффективными препаратами [1, 2]. Среди них весьма популярным и перспективным в качестве средства противовирусной и антибактериальной иммунотерапии представляется полифункциональный препарат нового поколения, обладающий высокой безопасностью и эффективностью – циклоферон (ООО «НТТФ «Полисан», Россия), который совместим с антибиотиками, противовирусными химиопрепаратами и кортикостероидами, препятствует развитию резистентности и повышает их эффективность, обладает широким спектром антибактериальной и противовирусной активности [3]. Данный препарат включен в стандарты лечения пациентов с герпетическими

и другими вирусными инфекциями и вошел в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (приказы Минздравсоцразвития России № 571 и 572 от 21.07.06; № 612 от 17.08.06; № 376-р от 29.03.07).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повышение эффективности комплексной терапии пациентов с герпесвирусным ОН путем включения в ее состав иммунотропного препарата циклоферона.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В клиническом исследовании участвовало 55 человек (55 глаз) с острым ОН, ассоциированным с ГВИ. Возраст пациентов составлял от 17 до 36 лет, в среднем ($26,4 \pm 5,7$) лет. У всех пациентов ОН протекал в форме интраокулярного неврита и сопровождался типичной офтальмоскопической картиной: гиперемией и нечеткостью границ диска зрительного нерва (ДЗН); расширением и извитостью венул; мелкими штрихообразными и патехиальными кровоизлияниями в ткань диска и перипапиллярную сетчатку; наличием воспалительного экссудата в сосудистой воронке ДЗН и в задних отделах стекловидного тела. У всех пациентов воспалительный процесс носил односторонний характер.

Критериями включения пациентов с ОН в исследование явились: наличие свежих и анамнестических клинических проявлений ГВИ кожи; слизистой носа; губ; полости рта; положительные результаты серологических лабораторных исследований сыворотки крови на наличие маркеров активной ГВИ.

Из исследования были исключены все пациенты с ОН, возникшим при черепно-мозговых травмах, рассеянном склерозе и других нейродегенеративных заболеваниях ЦНС, а также имеющие тяжелые сопутствующие соматические заболевания (сахарный диабет, болезни щитовидной железы и соединительной ткани), наследственный ОН в составе синдромальной патологии и специфические инфекции (сифилис, туберкулез).

Схема лечения всех пациентов с ОН с первого дня поступления в глазной стационар включала подведение к ЗН раствора дексаметазона по убывающей схеме [5], 1%-го раствора эмоксипина 0,5 мл и 12,5%-го раствора дицинона 0,5 мл через ирригационную систему, имплантированную в ретробульбарное пространство. Курсовая доза дексаметазона при этом составила 60 мг.

При наличии клинического обострения очагов хронической инфекции параллельно проводили системную антибактериальную терапию (ципрофлоксацин 100 мг внутривенно 7 дней). Пациентам, имеющим свежие клинические проявления назолабиального и кожного герпеса на момент поступления в стационар, сразу назначали ацикловир перорально 0,4 мг 5 раз в день на протяжении 7–10 дней.

У остальных пациентов этиотропную противовирусную химиотерапию ацикловиром начинали с 3–5-го дня поступления на стационарное лечение после лабора-

торного подтверждения наличия у них активных маркеров ГВИ.

После окончания курсового введения дексаметазона и противовирусного лечения всем пациентам для восстановления нарушенной капилляризации в ЗН с целью закрепления и улучшения полученного функционального результата назначали пикамилон 50 мг 3 раза в день перорально в течение 1 месяца. Одновременно рекомендовали интраназально инстилляции 0,1%-го раствора семакса, обладающего выраженным антиоксидантным, антигипоксическим, ангиопротективным и нейротрофическим действием с доказанной эффективностью при ОН.

В зависимости от особенностей проводимой противовирусной терапии все пациенты были разделены на 2 группы. 1-ю (основную) группу составили 28 пациентов, схема комплексного лечения которых с первого дня поступления в стационар была дополнена назначением циклоферона в/мышечно в режиме и дозах согласно инструкции производителя (10 инъекций 12,5%-го раствора циклоферона по 2 мл). Во 2-ю (контрольную) группу вошло 27 пациентов, лечение которых проводили по стандартной методике.

Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести воспалительного процесса в ЗН, длительности заболевания и исходным зрительным функциям ($p > 0,05$).

Лечебный эффект проводимой терапии оценивали на основании данных визометрии (проектор знаков Carl Zeiss Jena, Германия), суммарного количества абсолютных и относительных скотом (СКС) при статической компьютерной периметрии (аппарат Humphrey, Германия). По результатам офтальмоскопии (непрямая бесконтактная с линзой 90 дптр) рассчитывали суммарный клинический индекс воспаления (СКИВ), который включал балльную оценку степени выраженности офтальмоскопических симптомов: отека, гиперемии ДЗН; клеточной воспалительной взвеси в сосудистой воронке и задних отделах стекловидного тела; ретинальных геморрагий; расширения венул сетчатки (0 – симптом отсутствует; 1 – слабо выражен; 2 – умеренно выражен; 3 – резко выражен). Динамику воспалительного процесса в ЗН и выздоровления определяли также на основании коэффициента соотношения абсолютного числа мононуклеаров (лимфоцитов) в крови к гранулоцитам (Лф/г), позволяющего судить об активности воспалительного процесса. За норму был взят коэффициент Лф/г, равный 0,5, полученный у здоровых людей аналогичного возраста. Методом оптической когерентной томографии (ОКТ) на томографе Cirrus HD-OCT 4000 (Carl Zeiss Meditec AG, Германия) регистрировали общую толщину перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Все исследования проводили до начала лечения, через 10–15 дней после окончания противовирусного лечения, затем через 1, 3 и 12 месяцев наблюдения. Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью компьютерной программы

Microsoft Excel с выявлением достоверности различия по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходная острота зрения в общей совокупности обследованных была резко снижена, в среднем до $(0,16 \pm 0,02)$ отн. ед.

При статической периметрии в центральном поле зрения (0–20 град.) диагностированы абсолютные и относительные скотомы, суммарное количество которых составило в среднем $19,2 \pm 0,5$. СКИВ был равен $(13,3 \pm 0,5)$ баллов. Средняя толщина СНВС у всех пациентов с оптическим невритом составила в среднем $(129,9 \pm 5,1)$ мкм; в интактном глазу – $(78,5 \pm 5,6)$ мкм. Коэффициент Лф/г был снижен в 1,3 раза против нормы, что свидетельствовало о наличии в организме активного инфекционно-воспалительного процесса.

Сравнительная динамика клинико-функциональных и морфометрических показателей у пациентов с ОН в группах сравнения приведена в таблице.

Анализ представленных в таблице данных показал, что через 10–15 дней стационарного лечения более значимая положительная динамика была отмечена в клиническом течении ОН у пациентов 1-й группы наблюдения, получавших дополнительно циклоферон. Так, средняя острота

зрения к этому периоду наблюдения в данной группе повысилась в 4,5 раза, против исходной, в то время как у пациентов 2-й группы – только в 3,2 раза ($p < 0,05$).

По данным компьютерной периметрии, у всех пациентов 1-й группы после завершения 10–15-дневного курса комплексной терапии регистрировали уменьшение СКС в 2,7 раза, которые к 1 месяцу наблюдения полностью исчезали.

Во 2-й группе после окончания курса терапии отмечалось менее заметное снижение СКС (в среднем в 1,3 раза относительно исходного) и диагностировали их присутствие у $(20 \pm 1,0)$ % пациентов даже к 3-му месяцу наблюдения.

Толщина СНВС у пациентов 1-й группы к 10–15-му дню лечения составила в среднем $(96,5 \pm 3,4)$ мкм и через 1 месяц достоверно не отличалась от интактного глаза. У пациентов 2-й группы только к 3-му месяцу наблюдения средняя толщина СНВС приблизилась к показателю интактных глаз. При этом следует отметить, что у 4 пациентов 2-й группы к 3-му месяцу наблюдения толщина СНВС имела тенденцию к снижению на 10–15 мкм по сравнению с интактным глазом, что указывало на развитие частичной АЗН.

О более быстром и благоприятном завершении воспалительного процесса в ЗН у пациентов 1-й группы наблюдения, по сравнению со 2-й группой, свидетельствовала также динамика снижения СКИВ.

Динамика функциональных и морфометрических показателей при различных методах этиотропной иммунотерапии пациентов с острым герпесвирусом, ассоциированным оптическим невритом, $M \pm m$

Показатели	Группы наблюдения										Контроль интактного глаза
	1-я (основная), $n = 28$ чел.					2-я (контрольная), $n = 27$ чел.					
	до лечения	после лечения				до лечения	после лечения				
		10–15 дн.	1 мес.	3 мес.	12 мес.		10–15 дн.	1 мес.	3 мес.	12 мес.	
Максимально скорригированная острота зрения, отн. ед.	$0,14 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,02$	$0,90 \pm 0,03$	$0,16 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,02^1$	$0,57 \pm 0,03^1$	$0,66 \pm 0,02^1$	$0,69 \pm 0,03^1$	$1,00 \pm 0,05$
Суммарное количество скотом в диапазоне 0–20 град, абс. ч.	$19,1 \pm 0,2$	$7,07 \pm 0,05$	–	–	–	$19,3 \pm 0,5$	$17,08 \pm 0,10^1$	$12,08 \pm 0,10^1$	$4,20 \pm 0,05^1$	$1,10 \pm 0,01^1$	–
Толщина слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки, мкм	$130,7 \pm 3,3$	$96,5 \pm 3,4$	$90,2 \pm 2,1$	$88,5 \pm 5,2$	$86,5 \pm 5,1$	$129,5 \pm 5,5$	$116,32 \pm 4,51^1$	$110,3 \pm 3,2^1$	$90,1 \pm 4,9^1$	$82,0 \pm 3,2$	$87,5 \pm 5,6$
Суммарный клинический индекс воспаления, баллы	$13,2 \pm 1,4$	$0,9 \pm 0,1$	–	–	–	$13,1 \pm 0,3$	$6,5 \pm 0,1^1$	$1,9 \pm 0,1^1$	–	–	–
Коэффициент соотношения абсолютного числа лимфоцитов в крови к гранулоцитам	$0,37 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,03$	$0,47 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,03$	$0,50 \pm 0,02$

¹Достоверность межгрупповых различий $p < 0,05$.

После окончания курсового противовирусного лечения СКИВ у пациентов 1-й группы составил ($0,9 \pm 0,1$) баллов, и к 1-му месяцу наблюдения клинические признаки воспаления ДЗН уже полностью отсутствовали, в то время как у пациентов 2-й группы к этому периоду наблюдения СКИВ сохранялся на уровне ($1,9 \pm 0,1$) баллов.

На более быстрое купирование инфекционно-воспалительного процесса у пациентов основной группы по сравнению с контрольной указывала также нормализация коэффициента Лф/г, наступившая сразу после окончания противовирусной терапии ($p < 0,05$).

К завершающему сроку наблюдения (через 12 месяцев после лечения) у большинства пациентов 1-й группы, 26 чел., ($92,8 \pm 2,2$) %, достигнутый ранее результат лечения оставался стабильным и только у 2 человек, ($7,1 \pm 1,1$) %, была выявлена тенденция к снижению зрения на 0,1–0,2 ранее достигнутого уровня. Офтальмоскопически у данных пациентов диагностированы деколорация височной половины ДЗН, методом ОКТ – уменьшение толщины СНВС на 8–10 мкм по сравнению с интактным глазом, что расценено нами как свидетельство развития постневритической прогрессирующей частичной АЗН и окончательно подтверждено результатами электрофизиологических исследований.

У пациентов 2-й группы к 12-му месяцу наблюдения прогрессирующая постневритическая частичная АЗН, по данным офтальмоскопии, ОКТ и электрофизиологических исследований, имела место в 4 случаях, ($14,8 \pm 1,2$) %, и сопровождалась снижением остроты зрения на 0,2–0,4 ранее достигнутого уровня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При включении в комплексную терапию ОН, ассоциированного с ГВИ, циклоферона лечебный эффект выразился: сокращением в 2 раза сроков купирования признаков воспаления в ЗН, превышением в 1,3 раза среднего показателя остроты зрения как непосредственно после окончания противовирусной терапии, так и в отдаленный период клинического выздоровления.

2. Разработанная тактика противовирусной этиотропной терапии, включающая комбинацию ацикловира с циклофероном, вследствие достаточно высокой своей эффективности может быть рекомендована к широкому использованию в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Танасова А.Н., Щепеткова И.Н., Зуиков И.А. Герпесвирусная инфекция: клиническое значение и принципы терапии // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 7. – С. 459.
2. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. – СПб., 2006. – 96 с.
3. Ишбердина Л.Ш. Комбинированное применение циклоферона у больных с хориоретинитами // РМЖ. Клиническая Офтальмология. – 2007. – № 1. – С. 5.

4. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России // Вестник офтальмологии. – 2006. – № 1. – С. 35–37.

5. Патент РФ № 2320300. Способ комплексной терапии оптического неврита / Л.П. Данилова, Г.П. Смолякова, Л.П. Еманова; Опубл. 27.03.2008. – 2008. – Бюл. № 9. – 5 с.

6. Поваляева Д.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П., Еманова Л.П. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза инфекционно-ассоциированных оптических невритов // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 4. – С. 177–180.

7. Поваляева Д.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П., Еманова Л.П. Комплексная терапия острого идиопатического оптического неврита // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 2. – С. 161–163.

8. Поваляева Д.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П., Еманова Л.П. Результаты изучения этиологической структуры идиопатических оптических невритов // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 2. – С. 186–191.

9. Чернакова Г.М., Аржиматова Г.Ш., Клещева Е.А., Семенова Т.Б. Офтальмогерпес: этиология, клиническая картина и перспективы терапии (литературный обзор) // TERRA MEDICA. – 2015. – № 1–2. – С. 61–65.

10. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. Human herpesviruses: Biology, Therapy, and immunoprophylaxis. – Cambridge: Cambridge University Press, 2007. – 1048 p.

REFERENCES

1. Danilova L.P., Smoliakova G.P., Emanova L.P. RF patent no. 2320300 Sposob kompleksnoy terapii opticheskogo nevritya [Complex therapy method for treating optical neuritis cases]. Published at 27.03.2008. 2008, bulletin no. 9, 5 p.
2. Didkovskii N.A., Malashenkova I.K., Tanasova A.N., Tschepetkova I.N., Zuikov I.A. Gerpessvirusnaya infektsiya: klinicheskoye znacheniyе i printsipy terapii [Herpesvirus infection: clinical implications and principles of therapy]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal], 2004, no. 7, p. 459. (In Russ.; abstr. in Engl.).
3. Isakov V.A., Rybalkin S.B., Romantsov M.G. Gerpessvirusnaya infektsiya. Rekomendatsii dlya vrachey [Herpesvirus infection. Guidelines for doctors]. Saint Petersburg, 2006. 96 p.
4. Ishberdina L.Sh. Kombinirovannoye primeneniye tsikloferona u bol'nykh s khorioretinitami [Combined Cycloferon usage in patients with chorioretinitis]. *RMZh. Klinicheskaya Oftal'mologiya* [Russian medical journal. Clinical Ophthalmology], 2007, no. 1, p. 5. (In Russ.; abstr. in Engl.).
5. Libman E.S., Shakhova E.V. Slepota i invalidnost' vsledstviye patologii organa zreniya v Rossii [Blindness and disability due to eye pathology in Russia]. *Vestnik oftal'mologii* [Bulletin of Ophthalmology], 2006, no. 1, pp. 35–37. (In Russ.; abstr. in Engl.).
6. Povalyaeva D.A., Egorov V.V., Smoliakova G.P., Danilova L.P., Emanova L.P. Kliniko-immunologicheskiye aspekty patogeneza infektsionno-assotsirovannykh opticheskikh nevrityov [Clinical and immunological aspects of pathogenesis of infectious-associated optic neuritis]. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii* [Modern technology in ophthalmology], 2016, no. 4, pp. 177–180. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Povalyaeva D.A., Egorov V.V., Smoliakova G.P., Danilova L.P., Emanova L.P. Kompleksnaya terapiya ostrogo idiopaticeskogo opticheskogo nevritya [Complex therapy of acute idiopathic optic neuritis]. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii* [Modern technology in ophthalmology], 2015, no. 2, pp. 161–163. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Povalyaeva D.A., Egorov V.V., Smoliakova G.P., Danilova L.P., Emanova L.P. Rezul'taty izucheniya etiologicheskoy struktury idiopaticeskikh opticheskikh nevritov [Results of study of etiological structure of idiopathic optic neuritis]. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii* [Modern

technology in ophthalmology], 2016, no. 2, pp. 186–191. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Chemakova G.M., Arzhimatova G.Sh., Kleshcheva E.A., Semenova T.B. Oftal'mogerpes: etiologiya, klinicheskaya kartina i perspektivy terapii (literaturnyy obzor) [Ophthalmoherpess: etiology, clinical features and therapy perspectives]. *TERRA MEDICA*, 2015, no. 1–2, pp. 61–65. (In Russ.; abstr. in Engl.).

10. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. Human herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press, 2007. 1048 p.

Контактная информация

Поваляева Дарья Александровна – врач-офтальмолог отделения комплексно-реабилитационного лечения Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru