

РОЛЬ ИММУНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ОПТИЧЕСКОГО НЕВРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Поваляева Д.А.¹,
Коленко О.В.^{1,2},
Егоров В.В.^{1,2},
Смолякова Г.П.^{1,2},
Данилова Л.П.^{1,2},
Макарова Т.Е.²

¹ Хабаровский филиал ФГАУ
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава
России (680033, г. Хабаровск,
ул. Тихоокеанская, 211, Россия)

² КГБОУ ДПО «Институт повышения
квалификации специалистов
здравоохранения» Минздрава
Хабаровского края (680009, г. Хабаровск,
ул. Краснодарская, 9, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Поваляева Дарья Александровна,
e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Увеличение частоты развития оптического неврита (ОН) среди населения трудоспособного возраста, сложность этиологической диагностики и выбора адекватной этиотропной терапии, а также неутешительный прогноз для зрения ввиду развития атрофии зрительного нерва определяют высокую социальную значимость данной проблемы.

Цель: комплексная клиническая, морфофункциональная и лабораторно-иммунологическая оценка результатов применения препарата «Имунофан» в комбинированном лечении ОН, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией (ГВИ).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 39 человек (39 глаз) с острым ОН, ассоциированным с ГВИ. Стандартная схема лечения пациентов включала назначение растворов: дексаметазона по убывающей схеме, 1 % препарата «Эмоксипин» 0,5 мл и 12,5 % препарата «Дицинон» 0,5 мл через ирригационную систему, имплантированную в ретробульбарное пространство, с последующим назначением лекарственных средств нейропротекции («Пикамилон» и «Семакс»). Все пациенты были разделены на две группы. Основная группа – 22 пациента, стандартное лечение которых в стационаре было дополнено в/м введением препарата «Имунофан» по 50 мкг ежедневно в течение 10 дней. Контрольная группа – 17 пациентов, лечение которых проводили только по стандартной схеме.

Результаты. Анализ данных показал, что наиболее значимая положительная динамика была отмечена у пациентов основной группы.

Заключение. Клиническая эффективность препарата «Имунофан» в комплексной терапии ОН, ассоциированного с ГВИ, характеризовалась купированием признаков воспаления в зрительном нерве в основной группе сразу после окончания курса лечения, тогда как в контрольной группе – только через 3 месяца; увеличением максимально скорректированной остроты зрения в 1,3 раза, снижением частоты развития постневритической атрофии зрительного нерва при сроках наблюдения в 12 месяцев.

Ключевые слова: оптический неврит, герпесвирусная инфекция, кортикостероидная терапия, иммунотерапия

Статья получена: 14.07.2021

Статья принята: 30.03.2022

Статья опубликована: 20.05.2022

Для цитирования: Поваляева Д.А., Коленко О.В., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П., Макарова Т.Е. Роль иммунотерапии в комплексном лечении острого оптического неврита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 174-181. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.18

ROLE OF IMMUNOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE OPTIC NEURITIS ASSOCIATED WITH HERPESVIRUS INFECTION

ABSTRACT

Povalyaeva D.A.¹,
Kolenko O.V.^{1,2},
Egorov V.V.^{1,2},
Smoliakova G.P.^{1,2},
Danilova L.P.^{1,2},
Makarova T.E.²

¹ Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Tikhookeanskaya str. 211, Khabarovsk 680033, Russian Federation)

² Postgraduate Institute for Public Health Workers (Krasnodarskaya str. 9, Khabarovsk 680009, Russian Federation)

Corresponding author:
Daria A. Povalyaeva,
e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

Background. An increase in the incidence of optic neuritis (ON) among the working-age population, the complexity of etiological diagnosis and the choice of adequate etiotropic therapy, as well as a disappointing prognosis for vision due to the development of optic nerve atrophy determines the high social significance of this problem.

The aim. Comprehensive clinical, functional, morphometric and laboratory-immunological evaluation of results of using the drug Imunofan® in combined treatment of ON associated with herpesvirus infection (HVI).

Materials and methods. The study involved 39 people (39 eyes) with acute ON associated with HVI. The standard treatment regimen for the patients included the appointment of solutions: dexamethasone in a decreasing scheme, a 1 % Emoxypine® preparation 0.5 ml and 12.5 % Dicynone® preparation 0.5 ml through an irrigation system implanted into the retrobulbar space, with subsequent appointment of medicinal means of neuroprotection (Picamilon® and Semax®). All patients were divided into two groups. The main group – 22 patients, whose standard inpatient treatment was supplemented with intramuscular administration of the drug Imunofan®, 50 µg daily for 10 days. The control group consisted of 17 patients, who were treated only according to the standard method.

Results. Analysis of obtained data showed that more significant positive dynamics was noted in patients of the main group.

Conclusion. The clinical efficacy of the drug Imunofan® in the complex therapy of ON associated with HVI was characterized by relief of signs of inflammation in the optic nerve in the main group immediately after the end of the course of treatment, while in the control group – only after 3 months; an increase in the best corrected visual acuity by 1.3 times, a decrease in the incidence of postneuritic optic nerve atrophy at a follow-up period of 12 months.

Key words: optic neuritis, herpesvirus infection, corticosteroid therapy, immunotherapy

Received: 14.07.2021
Accepted: 30.03.2022
Published: 20.05.2022

For citation: Povalyaeva D.A., Kolenko O.V., Egorov V.V., Smoliakova G.P., Danilova L.P., Makarova T.E. Role of immunotherapy in complex treatment of acute optic neuritis associated with herpesvirus infection. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 174-181. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.18

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящий момент оптический неврит (ОН) достигает 30–40 % в структуре воспалительных заболеваний зрительного пути [1]. Увеличение частоты развития ОН среди населения трудоспособного возраста, сложность его этиологической диагностики и выбора адекватной этиотропной терапии, а также неутешительный прогноз для зрения вследствие развития атрофии зрительного нерва (АЗН) определяют высокую социальную значимость данной проблемы [1, 2].

Наряду с заболеваниями центральной нервной системы, важное значение в этиологии данного заболевания отводится острым и хроническим бактериальным и вирусным инфекциям организма, в том числе герпесвирусной инфекции (ГВИ), которая характеризуется повсеместным распространением и, как правило, хроническим течением, а также разнообразием клинических проявлений вследствие особой склонности к поражению нервных, эпителиальных и иммунных клеток [1, 3–5].

Независимо от места локализации воспалительного процесса ГВИ вызывает изменения системного и локального иммунного статуса, что определяется особенностями её антигенной структуры, уровнем нагрузки, выработки антител, скоростью выведения антигена иммунной системой.

Глюкокортикоидная (ГКС) терапия – общепризнанный основной способ блокирования иммуноопосредованных механизмов воспаления в зрительном нерве, однако он может приводить к ослаблению иммунной защиты и усилению репликации вируса простого герпеса (ВПГ) [2, 6, 7].

В связи с развитием иммунного дисбаланса при ГВИ, возможностью формирования у пациентов в процессе лечения устойчивости к противовирусной химиотерапии, большинство авторов придерживаются принципов комплексного лечения офтальмогерпеса путём комбинированного назначения этиотропной химио- и иммунокорректирующей терапии [4, 6, 8, 9].

В последние годы перечень иммунотропных средств, применяемых во врачебной практике, пополнился препаратами нового поколения, которые положительно зарекомендовали себя в лечении различных клинических проявлений офтальмогерпеса [4–6, 9–11]. Среди подобных лекарственных средств особого внимания заслуживает «Имунофан» («Бионокс НПП», Россия), в соответствии с инструкцией разрешённый к применению в офтальмологии. Разработчики препарата отмечают, что регуляторный пептид «Имунофан» обладает уникальной способностью восстанавливать полноценное функционирование двух важнейших систем организма: иммунной и антиокислительной, снижать локальный синтез воспалительных цитокинов в очаге поражения, повышать эффективность антибактериальной и противовирусной химиотерапии, препятствовать развитию резистентности. Терапевтическая эффективность «Имунофана» изучена при лечении эндогенных увеитов у взрослых [1] и детей [11–13]. Однако результатов по его применению в лечении пациентов с оптическими невритами

ГВИ этиологии в доступной офтальмологической литературе нами не обнаружено.

В связи с этим разработка новых методических подходов к повышению эффективности комплексной терапии пациентов с герпесассоциированным ОН путём включения в её состав иммунопрепаратов нового поколения является актуальной.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Комплексная клиническая, морфофункциональная и лабораторно-иммунологическая оценка результатов применения препарата «Имунофан» в комбинированном лечении ОН, ассоциированного с ГВИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 39 человек (39 глаз) с острым односторонним ОН, ассоциированным с ГВИ, в возрасте от 17 до 37 лет (в среднем – $26,5 \pm 5,4$ года). Воспаление ЗН протекало в форме интраокулярного неврита.

В клиническое исследование не включали пациентов с ОН на фоне рассеянного склероза и других нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы, а также с тяжёлыми сопутствующими соматическими заболеваниями (сахарный диабет, болезни щитовидной железы и соединительной ткани).

Наряду с ГВИ, в развитии ОН у значительной части обследованных пациентов (31 чел.) были диагностированы сопутствующие заболевания, усугубляющие нарушения в функционировании иммунной системы: острые респираторные вирусные инфекции (24 чел.), обострение хронической воспалительной патологии ЛОР-органов – синуситы, отиты, ларингиты, трахеобронхиты (7 чел.).

У 19 пациентов накануне поступления в стационар имели место клинические герпетические поражения кожи, слизистой носа, губ, полости рта.

При проведении уточняющей лабораторной этиологической диагностики ОН методом иммуноферментного анализа у всех 39 пациентов была подтверждена герпесвирусная инфицированность вследствие обнаружения в сыворотке крови высоких титров IgG антител к ВПГ, превышающих референтные значения в 4–5 раз. У части из них (9 чел.) в сыворотке крови присутствовали также IgM антитела к ВПГ.

При этом серологические исследования показали, что индекс avidности IgG антител к ВПГ у 24 пациентов с ОН был равен 31–49 %, что свидетельствовало, в соответствии с градацией по данным производителя тест-систем, о высоком содержании вирусного антигена и реактивации поздней стадии первичной инфекции. У остальных 15 пациентов индекс avidности IgG антител к ВПГ колебался от 56 до 72 % и указывал на хроническую персистирующую ГВИ и не исключал возможность повторного попадания возбудителя в организм [1, 5].

Стандартная схема лечения пациентов с герпесассоциированным ОН состояла из введения на протяжении

10 дней через ирригационную систему, имплантированную в ретробульбарное пространство, растворов: дексаметазона по убывающей схеме (курсовая доза – 60 мг), 1 % препарата «Эмоксипин» 0,5 мл и 12,5 % препарата «Дицинон» 0,5 мл [7].

При клинических проявлениях назолабиального и кожного герпеса к терапии 19 пациентов сразу подключали ацикловир перорально 0,4 мг 5 раз в день, способный включаться в цикл развития вируса на стадии синтеза вирусной ДНК. В остальных случаях (20 чел.) противовирусную химиотерапию назначали через 2 суток от момента поступления в стационар в том же режиме дозирования (после получения результатов исследования на наличие ГВИ).

У 7 пациентов с обострениями сопутствующей бактериальной хронической воспалительной патологии ЛОР-органов, в связи с рекомендациями соответствующих специалистов, лечение было дополнено в/в введением антибиотика ципрофлоксацина 200 мг 2 раза в сутки ежедневно в течение 7 дней.

После окончания этиотропной терапии для стабилизации и повышения зрительных функций на протяжении последующих 20 дней назначали антигипоксическое, ангиопротекторное и нейротрофическое лечение, которое обеспечивалось с помощью перорального приёма препарата «Пикамилон» (50 мг 3 раза в день) и интраназальных инстилляций 0,1 % раствора «Семакс» [14].

В зависимости от проводимого лечения все пациенты были разделены на две группы наблюдения: 1-я (основная, $n = 22$), стандартное лечение которых в стационаре было дополнено в/м введением препарата «Имунофан» по 50 мкг ежедневно в течение 10 дней; 2-я (контрольная, $n = 17$), пациенты которой получали стандартное лечение без «Имунофана». Сформированные клинические группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести воспалительного процесса в зрительном нерве ($p > 0,05$).

Для сравнительной оценки клинической эффективности проводимого медикаментозного лечения методы офтальмологического обследования включали: визометрию (проектор знаков Carl Zeiss Jena, Германия); офтальмоскопию (непрямая бесконтактная с линзой 90 дптр), по результатам которой рассчитывали в баллах суммарный клинический индекс воспалительного процесса (СКИВ) в зрительном нерве, который включал балльную оценку степени выраженности офтальмологических симптомов: отёка, 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); статическую компьютерную периметрию (Humphrey, Германия) с определением суммарного количества абсолютных и относительных скотом в центральном поле зрения (0–20°); регистрацию показателей электрической чувствительности (ПЭЧ, мкА) и электрической лабильности (ЭЛ, Гц) зрительного нерва на аппарате «Диагност» (Россия), а также латентность (мс) и амплитуду (мкВ) зрительных вызванных потенциалов (ЗВП)

на вспышку с помощью многофункционального компьютерного комплекса «Нейро-МВП» (Россия). Методом оптической когерентной томографии (Cirrus HD-OCT 4000, Carl Zeiss Meditec AG, Германия) проводилось измерение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС, мкм).

Контролем служили морфометрические и электрофизиологические функциональные показатели парных глаз.

Иммунологический мониторинг включал оценку системы клеточного иммунитета, деструктивные изменения которой наступают при ГВИ. Методом иммуноферментного анализа в крови определяли содержание клеток CD3, CD4, CD8 в абсолютных и относительных показателях. Рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – коэффициент отношения клеток CD4/CD8. Исследования осуществляли в иммунологической лаборатории на базе КГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» г. Хабаровска. Расшифровку результатов исследования проводили совместно с врач-иммунологом. За показатели нормы были взяты результаты исследования образцов крови, полученных у доноров на краевой станции переливания крови в возрастной группе от 25 до 40 лет.

Исследование морфофункционального офтальмологического статуса и клеточных факторов иммунитета проводили до начала лечения и через 1 и 3 месяца после его окончания.

Наличие и частоту развития постневритической АЗН в сравниваемых группах оценивали по результатам наблюдения пациентов в течение 12 месяцев.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Перед выполнением исследования у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 20 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределений осуществлялась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Количественные показатели сравнивались t-критерием Стьюдента. Критический уровень статистической значимости равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В момент поступления в глазной стационар все пациенты предъявляли жалобы на снижение зрения, а значительная часть (27 чел.) из них – на появление тёмного пятна перед глазом. При офтальмоскопии у всех пациентов визуализировались гиперемия и нечёткость контуров диска зрительного нерва (ДЗН), экссудат в сосудистой воронке и в задних отделах стекловидного тела, степень выраженности которых была приблизительно одинаковой в обеих клинических группах. Соответственно СКИВ у пациентов основной группы в среднем составил $13,1 \pm 1,3$ балла, контрольной – $13,2 \pm 1,4$ балла ($p > 0,05$).

При изучении функций глаза до лечения характерным являлось равнозначное для основной и контрольной группы снижение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) до $0,16 \pm 0,09$ и $0,14 \pm 0,07$ соответственно и нарушение электрофизиологических показателей (ПЭЧ, Эл, ЗВП), а также одинаковое суммарное количество абсолютных и относительных скотом в центральном поле зрения – $19,3 \pm 2,5$ и $19,1 \pm 2,4$ соответственно ($p > 0,05$). Морфометрические исследования нервных волокон сетчатки у ДЗН показали одинаковое в обеих группах пациентов увеличение толщины СНВС соответственно до $129,5 \pm 10,5$ и $130,7 \pm 13,3$ мкм при $87,5 \pm 6,4$ мкм в парном глазу.

Результаты иммунологических исследований на момент поступления выявили равноценное снижение относительного и абсолютного содержания клеток CD3 и их субпопуляций (CD4 и CD8) и ИРИ ($p < 0,05$).

Выявленные изменения в клеточном звене иммунитета подтверждают мнение исследователей о том, что офтальмогерпес нужно рассматривать с позиции системного воспалительного ответа с явлениями вторичного иммунодефицитного состояния, в лечении которого приоритет принадлежит общей комбинированной химио- и иммунотерапии [4–6, 8, 9].

В таблице 1 представлена динамика клинико-функциональных и морфометрических показателей при различных методах лечения пациентов с герпесассоциированным ОН.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у пациентов основной группы офтальмоскопические признаки воспаления ДЗН полностью регрессировали

после окончания лечения. К этому периоду наблюдения в центральном поле зрения исчезли скотомы, произошло восстановление электрофизиологических показателей до уровня, статистически значимо не отличающегося от контроля ($p > 0,05$), МКОЗ в среднем возросла до $0,78 \pm 0,01$ против $0,16 \pm 0,09$ исходно ($p < 0,05$). Толщина СНВС уменьшилась по сравнению с исходной в 1,4 раза и статистически значимо не отличалась от показателя интактных глаз ($p > 0,05$). В течение последующих сроков динамического наблюдения достигнутые функциональные результаты в большинстве случаев (20 чел.) оставались стабильными. Только у 2 пациентов основной группы на завершающем этапе (12 мес.) наблюдения была диагностирована постневритическая частичная АЗН, морфофункциональные проявления которой включали деколорацию височной половины ДЗН, уменьшение толщины СНВС на 10–15 мкм по сравнению с нормой, снижение МКОЗ на 0,1–0,2 от ранее достигнутого уровня и ухудшение электрофизиологических показателей.

В контрольной группе полное купирование клинических признаков воспаления ДЗН и исчезновение скотом в центральном поле зрения наступило только к 3-му месяцу от начала лечения. При этом даже к этому периоду наблюдения степень позитивных сдвигов МКОЗ и электрофизиологических показателей глаз была статистически значимо ниже в сравнении с основной группой ($p < 0,01$). На завершающем этапе обследования (на сроке наблюдения 12 мес. после лечения) постневритическая частичная АЗН имела место у 4 пациентов и характеризовалась уменьшением толщины СНВС

ТАБЛИЦА 1
РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕСАССОЦИИРОВАННОГО ОПТИЧЕСКОГО НЕВРИТА

TABLE 1
RESULTS OF COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE CLINICAL SYMPTOMS OF FUNCTIONAL AND MORPHOMETRIC INDEXES AT VARIOUS METHODS OF TREATMENT OF HERPESVIRUS INFECTION-INDUCED OPTIC NEURITIS

Показатель	Основная группа (n = 22)			Контрольная группа (n = 17)			Показатели интактных глаз
	До лечения	От начала лечения 1 мес.	3 мес.	До лечения	От начала лечения 1 мес.	3 мес.	
СКИВ, баллы	$13,1 \pm 1,3$	–	–	$13,2 \pm 1,4$	$4,5 \pm 1,1^*$	–	
МКОЗ	$0,16 \pm 0,09$	$0,78 \pm 0,1$	$0,82 \pm 0,11$	$0,14 \pm 0,07$	$0,65 \pm 0,13^*$	$0,62 \pm 0,12^*$	
Толщина СНВС, мкм	$129,5 \pm 10,5$	$90,3 \pm 2,1$	$88,5 \pm 5,2$	$130,7 \pm 13,3$	$110,0 \pm 3,2^{**}$	$80,1 \pm 4,9^{**}$	$87,5 \pm 6,4$
СКС в диапазоне 0–20°	$19,3 \pm 2,5$	–	–	$19,1 \pm 2,4$	$2,8 \pm 0,5^*$	–	
ЭФП ЗН: ЗВП (P100) на вспышку:							
Латентность, мс	$138,7 \pm 14,3$	$113,4 \pm 3,0$	$110,4 \pm 12,9$	$139,9 \pm 15,8$	$124,4 \pm 12,9^{**}$	$117,2 \pm 12,2^{**}$	$110,0 \pm 12,5$
Амплитуда, мкВ	$4,4 \pm 1,2$	$5,9 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,2$	$4,4 \pm 1,3$	$4,9 \pm 0,3^*$	$5,1 \pm 0,3$	$5,5 \pm 0,9$
ПЭЧ, мкА	$230 \pm 12,2$	$69,5 \pm 1,4^{**}$	$64,7 \pm 2,2$	$232 \pm 13,5$	$85,0 \pm 2,4^{**}$	$84,4 \pm 1,9^{**}$	$62,5 \pm 5,7$
Эл, Гц	$22,2 \pm 2,7$	$43,1 \pm 1,1$	$45,0 \pm 1,5$	$21,4 \pm 3,5$	$37,8 \pm 0,9^{**}$	$41,7 \pm 2,3^*$	$45,5 \pm 4,9$

Примечание. * – статистическая значимость отличий от 1-й группы ($p < 0,05$); ** – статистическая значимость отличий от показателей интактных глаз ($p < 0,05$); СКИВ – суммарный клинический индекс воспаления; МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения; СНВС – слой нервных волокон перипапиллярной сетчатки; СКС – суммарное количество скотом; ЭФП ЗН – электрофизиологические показатели зрительного нерва; ЗВП – зрительные вызванные потенциалы; ПЭЧ – порог электрической чувствительности; Эл – электрическая лабильность

ТАБЛИЦА 2

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕСАССОЦИИРОВАННОГО ОПТИЧЕСКОГО НЕВРИТА, $M \pm \sigma$

TABLE 2

RESULTS OF A COMPARATIVE ASSESSMENT OF IMMUNOLOGICAL INDEXES OF CELLULAR IMMUNITY OF PATIENTS WITH VARIOUS METHODS OF TREATMENT OF HERPESVIRUS INFECTION-INDUCED OPTIC NEURITIS, $M \pm \sigma$

Группа и срок наблюдения	Содержание иммунокомпетентных клеток в крови						Иммунорегуляторный индекс клеток CD4/CD8
	CD3		CD4		CD8		
	%	абс., $10^9/л$	%	абс., $10^9/л$	%	абс., $10^9/л$	
Основная группа (n = 22)							
До лечения	57,28 ± 10,8	1,05 ± 0,10	30,1 ± 8	0,36 ± 0,12	12,8 ± 4,0	0,3 ± 0,09	1,2 ± 0,11
1 мес. после лечения	69,0 ± 9,1	1,25 ± 0,12	42,5 ± 4,0	1,25 ± 0,10	20,4 ± 3,9	0,52 ± 0,05	2,4 ± 0,10
3 мес. после лечения	69,7 ± 7,0	1,2 ± 0,11	43,1 ± 9,1	1,27 ± 0,13	21,7 ± 4,0	0,55 ± 0,09	2,3 ± 0,12
Контрольная группа (n = 17)							
До лечения	58,0 ± 9,0	1,03 ± 0,09	32,1 ± 10,0	0,38 ± 0,09	13,0 ± 2,6	0,32 ± 0,05	1,2 ± 0,11
1 мес. после лечения	61,5 ± 12,9**	1,12 ± 0,10**	36,9 ± 7,7**	0,41 ± 0,12**	17,1 ± 3,4**	0,39 ± 0,04**	1,05 ± 0,05**
3 мес. после лечения	66,9 ± 5,4	1,15 ± 0,13	40,5 ± 6,9	0,52 ± 0,14**	18,5 ± 2,7**	0,41 ± 0,07**	1,27 ± 0,09**
Норма (практически здоровые люди) (n = 20)							
	70,2 ± 14,1	1,21 ± 0,15	43,4 ± 11,0	1,28 ± 0,11	22,0 ± 3,5	0,55 ± 0,11	2,32 ± 0,10

Примечание. * – статистическая значимость отличий от основной группы ($p < 0,05$); ** – статистическая значимость отличий от нормы ($p < 0,05$).

на 10–20 мкм, снижением МКОЗ на 0,2–0,3 от ранее достигнутого уровня и ухудшением электрофизиологических показателей. Следует отметить, что в контрольной группе в период наблюдения 12 мес. у одного пациента диагностирован рецидив ОН и ещё у одного пациента – развитие ОН на парном глазу.

В таблице 2 представлены показатели клеточно-го иммунитета у пациентов при различных методах лечения.

Данные, представленные в таблице 2, показали, что у обследованных нами пациентов обеих групп до лечения содержание клеток CD3 (относительное и абсолютное), субпопуляций клеток CD4 и CD8 имело статистически значимую тенденцию к снижению по сравнению с нормой ($p < 0,05$ – $0,01$). Наиболее значимо изменялся ИРИ, что указывало на дисбаланс клеточного звена иммунитета.

Анализ количественных показателей клеток CD3 и их субпопуляций через 1 мес. от начала лечения свидетельствовал об их полном восстановлении у пациентов основной группы до уровня здоровых людей ($p < 0,05$). В то же время у пациентов контрольной группы данные показатели достигали оптимальных значений только через 3 мес. от начала лечения, оставаясь, тем не менее, ниже, чем у здоровых людей ($p < 0,05$). Более того, у пациентов контрольной группы в данный период наблюдения сохранялся выраженный дисбаланс в клеточном звене иммунитета, о чём свидетельствовал низкий ИРИ ($1,27 \pm 0,09$ против $2,32 \pm 0,10$ в норме) ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных литературы указывает на огромную роль семейства герпесвирусов в развитии распространённых в природе инфекций у человека [4, 6, 9–11].

Этиологическая роль ГВИ в возникновении ОН в офтальмологической литературе не представлена, что существенно ограничивает возможности проведения эффективной терапии.

Существует мнение о том, что у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями герпетической этиологии вследствие сопутствующего вторичного иммунодефицитного состояния противовирусная химиотерапия без восстановления адаптивно-компенсаторных возможностей иммунной системы малоэффективна либо вообще неэффективна. В подобных клинических ситуациях, по мнению исследователей, позитивный результат противовирусной этиотропной терапии может гарантировать только иммуномодулирующая терапия [4–6, 8, 13].

Современная клиническая фармакология располагает большим спектром иммуностропных средств, используемых в клинической медицине, в том числе в офтальмологии, для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний глаз с разными способами их введения.

В литературе представлены публикации о патогенетической целесообразности применения при офтальмогерпесе экзогенных интерферонов и их индукторов. Однако высокий риск побочных эффектов (гриппоподоб-

ный, аутоиммунные синдромы), образования антиинтерфероновых аутоантител и феномена гипореактивности снижают клинический эффект лечения, не позволяют в ряде случаев добиться полной нормализации иммунных показателей и избежать повторных рецидивов заболевания [4, 6].

Имеются единичные работы, касающиеся применения препарата «Имунофан» в офтальмологии при лечении эндогенных увеитов у взрослых [1] и детей [11–13]. Однако работ по использованию препарата «Имунофан» в лечении пациентов с ОН ГВИ этиологии в доступной литературе нами не обнаружено.

Результаты нашего исследования показали эффективность данного препарата в комплексном лечении ОН, ассоциированного с ГВИ, что подтверждено более ранними сроками купирования воспаления, более значимым повышением зрительных функций у пациентов, получавших «Имунофан», и меньшим процентом развития АЗН. Также в более ранние сроки произошли и оставались стабильными на протяжении всего срока наблюдения изменения показателей клеточного звена иммунитета. По нашим данным, межгрупповая оценка ИРИ показала его более быстрое возрастание у пациентов основной группы, получавших препарат «Имунофан», и достигала нормальных значений уже спустя 1 месяц после лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая эффективность препарата «Имунофан» в комплексной терапии ОН, ассоциированного с ГВИ, характеризовалась в основной группе сокращением сроков купирования признаков воспаления в зрительном нерве к окончанию курсового лечения, в контрольной – только через 3 месяца наблюдения; увеличением МКОЗ в 1,3 раза; снижением частоты развития постневритической АЗН в 2,6 раза при сроках наблюдения 12 месяцев.

Благодаря включению препарата «Имунофан» в комплексную терапию ОН, ассоциированного с ГВИ, отмечается более быстрая нормализация работы иммунной системы с восстановлением показателей клеточного звена иммунитета.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П. *Офтальмология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
2. Нероев В.В., Зуева М.В., Лысенко В.С. *Оптический неврит. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Клиническое руководство*. М.; 2014; 1: 66-102.
3. Шмидт Т.Е. Дифференциальный диагноз оптического неврита: обзор литературы. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2012; 112(9): 5-9.

4. Казимирчук В.Е., Мальцев Д.В. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека. *Український медичний часопис*. 2012; 5(91): 94-106.

5. Климов В.В., Черевко Н.А., Денисов А.А., Кологривова Е.Н. *Клиническая иммунология и аллергология*. Томск; 2008.

6. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. *Герпесвирусная инфекция человека: Руководство для врачей*. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.; 2013.

7. Данилова Л.П., Смолякова Г.П., Еманова Л.П. *Способ комплексной терапии оптического неврита*: Патент № 2320300 Рос. Федерация; МПК А61F 9/00 (2006.01), А61К 31/573 (2006.01), А61К 31/195 (2006.01), А61К 31/4412 (2006.01), А61К 35/14 (2006.01), А61P 27/02 (2006.01); заявитель и патентообладатель ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова». № 2006129884/14; заявл. 18.08.2006; опубл. 27.03.2008; 2008; (9).

8. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al. *Human herpesviruses: Biology, therapy, and immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.

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(79): 61-65.

10. Сдобникова С.В., Троицкая Н.А., Сурнина З.В., Патеюк Л.С. Общие и офтальмологические проявления герпесвирусных инфекций. *Офтальмология*. 2016; 13(4): 228-234. doi: 10.18008/1816-5095-2016-4-228-234

11. Чернакова Г.М., Аржиматова Г.Ш., Клещева Е.А., Семенова Т.Б. Герпес-вирусы в офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130(4): 127-131.

12. Величко Т.В., Катаргина Л.А., Кричевская Г.И., Слепова О.С. Роль активации персистентной герпесвирусной инфекции в течение рецидивирующих эндогенных увеитов у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2003; (5): 52-55.

13. Ковальчук Л.В., Мартиросова Н.И., Соколова Е.В., Левченко В.А. Основные направления иммунотерапии в офтальмологии. Обзор. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2008; 8(2): 45-50.

14. Пикамилон – метаболический цереброваскуляратор и ноотроп. *Применение в лечебной практике*. М.: Акрихин; 2002.

REFERENCES

1. Avetisov SE, Egorov EA, Moshetova LK, Neroev VV, Takhchidi KhP. *Ophthalmology. National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.).
2. Neroev VV, Zueva MV, Lysenko VS. *Optical neuritis. Autoimmune diseases in neurology. Clinical Guide*. Moscow, 2014; 1: 66-102. (In Russ.).
3. Shmidt TE. Differential diagnosis of optical neuritis: literature review. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012; 112(9): 5-9. (In Russ.).
4. Kazimirchuk VE, Mal'tsev DV. Recommendations for the treatment of human herpesvirus infections. *Ukrains'kiy medichnij chasopis*. 2012; 5(91): 94-106. (In Russ.).
5. Klimov VV, Cherevko NA, Denisov AA, Kologrivova EN. *Clinical Immunology and Allergology*. Tomsk; 2008. (In Russ.).

6. Isakov VA, Rybalkin SB, Romancov MG. *Human Herpesvirus Infection: A Guide for Physicians*. Saint Petersburg; 2013. (In Russ.).
7. Danilova LP, Smoliakova GP, Emanova LP. *Method of complex therapy of optic neuritis*. Patent N 2320300 of the Russian Federation; 2008; (9). (In Russ.).
8. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al. *Human herpesviruses: Biology, therapy, and immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
9. Chernakova GM, Arzhimatova GSh, Kleshcheva EA, Semenova TB. Ophthalmoherpes: Etiology, clinical features and therapy perspectives. *TERRA MEDICA*. 2015; 1(79): 61-65. (In Russ.).
10. Sdobnikova SV, Troitskaya NA, Surnina ZV, Pateyuk LS. General and ophthalmic manifestations of herpes virus infections. *Ophthalmology in Russia*. 2016; 13(4): 228-234. (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2016-4-228-234
11. Chernakova GM, Arzhimatova GSh, Kleshcheva EA, Semenova TB. Herpesviruses in ophthalmology. *Vestnik oftal'mologii*. 2014; 130(4): 127-131. (In Russ.).
12. Velichko TV, Katargina LA, Krichesvskaia GI, Slepova OS. The role of activation of persistent herpesvirus infection during recurrent endogenous uveitis in children. *Epidemiologiya i infektionnye bolezni*. 2003; (5): 52-55. (In Russ.).
13. Kovalchuk LV, Martirosova NI, Sokolova EV, Levchenko VA. Principal trends of immunotherapy in ophthalmology. Review. *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya*. 2008; 8(2): 45-50. (In Russ.).
14. Picamilon – *metabolic cerebrovascular agent and nootropic. Application in medical practice*. Moscow: Akrikhin; 2002. (In Russ.).

Сведения об авторах

Поваляева Дарья Александровна – врач-офтальмолог отделения комплексно-реабилитационного лечения, Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5944-486X>

Коленко Олег Владимирович – доктор медицинских наук, директор, Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, email: naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7501-5571>

Егоров Виктор Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, главный консультант, Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России; заведующий кафедрой офтальмологии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9888-7353>

Смолякова Галина Петровна – доктор медицинских наук, профессор, врач-офтальмолог клинико-экспертного отдела, Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6943-5518>

Данилова Любовь Петровна – заведующая отделением комплексно-реабилитационного лечения, врач-офтальмолог, Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России; ассистент кафедры офтальмологии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0665-1755>

Макарова Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края

Information about the authors

Daria A. Povalyaeva – Ophthalmologist at the Department of Rehabilitation Treatment, Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5944-486X>

Oleg V. Kolenko – Dr. Sc. (Med.), Director, Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Ophthalmology, Postgraduate Institute for Public Health Workers, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7501-5571>

Victor V. Egorov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Consultant, Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Head of the Department of Ophthalmology, Postgraduate Institute for Public Health Workers, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9888-7353>

Galina P. Smoliakova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Ophthalmologist at the Clinical-Expert Department, Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Ophthalmology, Postgraduate Institute for Public Health Workers, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6943-5518>

Lubov P. Danilova – Head of the Department of Rehabilitation Treatment, Ophthalmologist, Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Teaching Assistant at the Department of Ophthalmology, Postgraduate Institute for Public Health Workers, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0665-1755>

Tatiana E. Makarova – Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Infectious Diseases, Postgraduate Institute for Public Health Workers

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».