

# ОФТАЛЬМОФАРМАКОТЕРАПИЯ

**П. А. Бездетко, Д. А. Зубкова**

Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины  
– г. Харьков, Украина

УДК [617.713–002–02:616.98:578.825]–085.276

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ КЕРАТИТОВ С ПОМОЩЬЮ АЛЛОФЕРОНА

В исследование были включены 24 пациента с рецидивирующим поверхностным герпетическим кератитом в возрасте от 20 до 67 лет. Всем больным в стандартную схему лечения герпетического кератита был включен препарат Аллокин-альфа в виде подкожных инъекций 1 мг препарата, растворенного в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида. Курс 3 инъекции проводился через каждые 48 часов. Итоговая эффективность препарата была оценена врачами в 83 % случаев как хорошая, в 17 % случаев как удовлетворительная. Пациенты в 87,5 % случаев охарактеризовали эффективность препарата как хорошую, в 12,5 % как удовлетворительную. Применение препарата Аллокин-альфа приводит к нормализации показателей иммунного статуса (повышение активности НК клеток на 32 %, нормализация уровня интерлейкина-1 $\beta$  (с 98,7 до 4,43 пг/мл) и интерлейкина 4 (с 52,2 до 21,95 пг/мл).

**Ключевые слова:** *герпетический кератит, лечение, аллоферон.*

К офтальмологам ежегодно обращаются от 300 до 500 тысяч пациентов с различными формами герпеса, причем герпетические кератиты составляют около 55–60 % от общего числа больных с поражением роговицы [1]. Офтальмогерпес в развитых странах занимает центральное место в вирусной патологии органа зрения, причем до 60 % роговичной слепоты обусловлено именно герпетическими кератитами [3]. На сегодняшний день подсчитано, что глобальная распространенность герпетического кератита составляет примерно 1,5 миллиона случаев в год, в том числе 40 тысяч новых случаев тяжелого монокулярного ухудшения зрения или слепоты [7]. Таким образом, медико-социальную значимость герпетических кератитов определяет высокая распространенность, упорное рецидивирующее течение, что, зачастую, сопровождается снижением или потерей зрения.

Причиной возникновения герпетического кератита наиболее часто является вирус простого герпеса. В этой связи необходимо отметить, что вирус простого герпеса (ВПГ) – наиболее типичный представитель семейства герпесвирусов, входит в подсемейство альфа-герпесвирусов, характеризующиеся коротким циклом репродукции, высокой тропностью к клеткам эпителиоидного ряда и выраженным цитопатическим действием [5].

Инфицирование ВПГ происходит внутриутробно, в раннем детском или подростковом возрасте. Первичная герпетическая инфекция, независимо от клинической формы проявления и места локализации поражения, сопровождается проникновением ВПГ в ганглии дорсальных корешков и реже – в вегетативные ганглии и завершается их острой инфекцией с последующим установлением латентности в нейронах. Механизмы перехода острой герпетической инфекции в латентную, в которой ВПГ способен к длительному существованию в таком состоянии, точно не установлены [6]. Считается, что между вирусом и клетками хозяина существует биологическое равновесие, нарушение которого приводит к манифестации или рецидиву офтальмогерпеса. В основе реактивации ВПГ лежат иммунные нарушения, которые могут возникать вследствие различных стрессовых факторов: физического, химического, эмоционального стресса. Лихорадка, УФ-облучение, повреждение тканей (включая хирургическую травму), недосыпание, менструация, беременность, высокая доза алкоголя, лечение кортикостероидами, физическое истощение служат ключевыми факторами. Все эти факторы могут привести к герпетическому кератиту. Кроме этого, герпетический кератит может реактивироваться вследствие некорректного использования

контактных линз, интраокулярной и периокулярной инфекции, трансплантации роговицы, использования некоторых местных препаратов, таких как аналоги простагландинов [5]. Известны случаи герпетического кератита, возникающие после роговичного кросслинкинга с использованием рибофлавина и ультрафиолета при кератоконусе. Герпетическая реактивация может происходить и проявляться в разных формах после эксимерной лазерной абляции. Рецидивы заболевания колеблются в диапазоне от одного эпизода в 5–10 лет до ежемесячных вспышек и даже чаще [9]. Рецидивирующий герпетический кератит может стать причиной нейротрофической язвы роговицы, помутнения роговицы, вторичной глаукомы, таким образом приводя к значительному снижению зрения и даже слепоте [10, 11].

На сегодняшний день существует большое количество рекомендаций по тактике ведения больных с офтальмогерпесом, однако лечение герпетического кератита все еще представляет определенные трудности [8]. Несмотря на большой арсенал противовирусных, противовоспалительных, иммунокорректирующих средств, по данным литературы, удельный вес офтальмогерпеса продолжает неуклонно расти [2, 4].

Исследованиями последних лет установлено, что патологическое состояние защитной иммунной системы организма является основополагающим в профилактике рецидивов герпетического кератита и переходе поверхностных форм этого заболевания в тяжелое, инвалидизирующее стромальное воспаление роговицы. Коррекция этих изменений с помощью дополнительных средств воздействия на иммунную систему и является одним из звеньев целенаправленного патогенетического лечения [3].

**Цель исследования.** Изучить эффективность лечения герпетических кератитов с помощью аллоферона («Аллокин-Альфа»).

**Материалы и методы исследования.** В наше исследование были включены 24 пациента (15 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 20 до 67 лет с клинической картиной рецидивирующего поверхностного герпетического кератита в период обострения не более чем 24 часа от момента появления роговичного синдрома (рис. 1). Среди 24 пациентов у 7 наблюдался везикулезный кератит, у 12 – древовидный и у 5 больных диагностирован географический кератит. Применяли классификацию герпетических кератитов Robert H. Graham, American Academy of Ophthalmology, Arizona Ophthalmological society, 2006 [12]. Средняя продолжительность заболевания была 1–2 года, частота рецидивов у 17 пациентов составила 3–5, у 7 больных – 5 и более рецидивов в год. Период наблюдения составил 6 месяцев.

**Критерии исключения:** пациенты в возрасте до 18 лет, больные с аутоиммунными заболеваниями, а также наличие непереносимости к аллоферону.

Всем больным в стандартную схему лечения по-

верхностного герпетического кератита (глазная мазь ганцикловир 5 раз в сутки 19 дней, таблетки ацикловир 250 мг 5 раз в сутки в течение 14 дней, гель глазной декспантенол 5 % 5 раз в сутки 19 дней, циклопентолата гидрохлорид 1% 1 раз в сутки 7 дней, внутримышечно хлоропирамина гидрохлорида 0,02–1,0 мл 7 дней) был включен курс инъекций Аллокина-Альфы (3 подкожные инъекции препарата с интервалов 48 часов, начиная с первого дня лечения, 1 мг аллоферона растворяли в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида).

Аллокин-альфа – противовирусный препарат, активный в отношении вируса герпеса первого и второго типа, вирусов гриппа, гепатита С и В, а также вируса папилломы человека. Аллокин-Альфа содержит аллоферон – синтетический линейный цитокиноподобный олигопептид, индуцирующий синтез эндогенных интерферонов и активирующий системы естественных киллеров.

НК-клетки (естественные киллеры) представляют собой большие гранулярные лимфоциты, составляющие 5–10 % от всей популяции лимфоцитов и осуществляющие функцию «иммунного надзора». Они могут быть активированы благодаря прямому взаимодействию их активирующих рецепторов с лигандами, экспрессирующимися на поверхности инфицированной вирусом клетки, а также цитокинами, которые продуцируются клетками иммунной системы в ответ на внедрение вирусов.

Активированные естественные киллеры способны распознавать и разрушать опухолевые и инфицированные вирусом клетки напрямую, а также продуцировать в месте заражения воспалительные цитокины, которые, в свою очередь, стимулируют созревание или активируют другие иммунные клетки.



Рис. 1. Б-ной А. 27 лет с диагнозом поверхностный древовидный кератит (окраска флюоресцеином)

В процессе эволюции многие вирусы (в частности, и вирусы герпеса) выработали определенные механизмы для ухода от иммунной атаки: уклонение от распознавания компонентами гуморального иммунитета, например, за счет изменения иммунодоминантных эпитопов; препятствие клеточному иммунитету за счет подавления презентации вирусных пептидов, а также подавления активности НК-клеток; подавление реализации эффекторных функций, например экспрессии цитокинов.

Действие аллоферона (Аллокина-альфа) направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток естественными киллерами (НК), нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета. В отсутствие чужеродных антигенов и патологически измененных клеток лейкоциты сохраняют нормальный уровень активности, что позволяет локализовать действие препарата в очаге поражения и избежать избыточной реакции лейкоцитов за пределами очага инфекции.

Выраженность клинических симптомов роговичного воспаления, а также скорость полной эпителизации роговицы (длительность рецидива) оценивалась в динамике лечения на 3, 7, 10 и 12 день терапии. Кроме того, оценивали частоту рецидивов герпетического кератита за последующий год. Всем больным производилась визометрия, альгезиметрия роговицы по методу Радзиховского и биомикроскопия роговицы с синим фильтром после окрашивания флюоресцином. Качество жизни пациентов оценивали по следующим жалобам: снижение остроты зрения, чувство инородного тела в глазах, светобоязнь, блефароспазм, слезотечение, покраснение глаза. Критерии оценки ответов: 0 – данные жалобы не беспокоят, 1 – слабо выраженные жалобы, 2 – умеренно выраженные жалобы, 3 – сильно выраженные жалобы. Объективное состояние пациентов оценивали учитывая следующие симптомы по трехбалльной системе: эрозивные роговицы, гиперемия глазного яблока, снижение

чувствительности роговицы, блефароспазм, слезотечение, снижение остроты зрения (слабо выраженные признаки – 1 балл, умеренно выраженные признаки – 2 балла, резко выраженные – 3 балла).

Итоговая эффективность препарата оценивалась врачом и пациентом по уменьшению или полному исчезновению клинических симптомов (плохая – 0, удовлетворительная – 1, хорошая – 2).

У всех больных были исследованы показатели иммунного статуса, а также цитокинового профиля в динамике лечения (перед началом терапии и на 7-й день лечения). Для оценки иммунного статуса определяли лимфоцитарный профиль. Цитокиновый профиль исследовали путем количественного определения методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови интерлейкинов 1 $\beta$ , 4, 6. Все иммунологические тесты произведены в медицинской лаборатории «Синево» с использованием следующих анализаторов и тест-систем: Цитофлуориметр BD FACSCalibur (BD Biosciences, США); IMMULITE 1000, Siemens (Германия); FACSCalibur

**Результаты и их обсуждение.** При сравнении показателей лимфоцитарного профиля до и на 7-й день комплексного лечения с применением препарата Аллокина-альфа было обнаружено повышение функциональной активности НК-клеток с 6 % до 39 %. Сравнение показателей цитокинового профиля обнаружило нормализацию уровня интерлейкина-1 $\beta$  (с 98,7 пг/мл до лечения и 4,43 пг/мл на 7-й день лечения) и интерлейкина 4 (с 52,2 до 21,95 пг/мл) в сыворотке крови. Негативного влияния Аллокин-альфа на показатели иммунного статуса и цитокинового профиля не наблюдалось.

У всех пациентов отмечалось постепенное уменьшение жалоб в процессе комплексного лечения герпетического кератита с применением препарата Аллокин-Альфа. Так, ко второму визиту (3 день исследования) выраженность жалоб уменьшалась вдвое, к третьему визиту (7 день исследования) невыраженные жалобы оставались у половины больных, а к 5

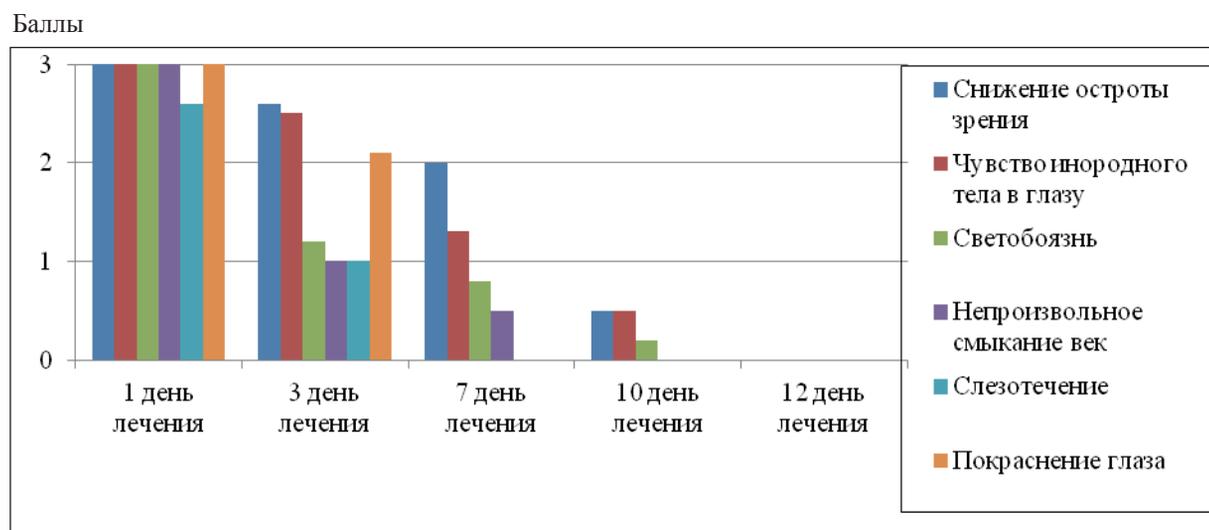


Рис. 2. Динамика жалоб пациентов с рецидивирующим поверхностным герпетическим кератитом в процессе лечения

Таблица

### Влияние терапии Аллокинином-альфа на продолжительность и частоту рецидивов поверхностного герпетического кератита

Исследуемые параметры	До применения препарата Аллокина-альфа (дни)	После применения препарата Аллокина-альфа (дни)
Продолжительность рецидива (срок полной эпителизации роговицы)	11,7±0,9	9,8±0,8*
Количество рецидивов в течение 1 года	4,8±0,9	2,6±0,9*

*Примечание:* \* – уровень значимости различий  $p < 0,05$  между средними значениями соответствующих показателей у пациентов до и после применения препарата Аллокин-альфа

визиту (12 день исследования) жалобы отсутствовали у всех пациентов (рис. 2).

Динамика выраженности роговичных симптомов в процессе лечения также была позитивной и коррелировала с предъявляемыми жалобами: выраженность их уменьшалась вдвое ко второму визиту (3 день исследования), к третьему визиту (7 день исследования) невыраженные симптомы оставались у половины больных, а к пятому визиту (12 день исследования) симптомы отсутствовали у всех больных (рис. 3).

Ни в одном случае в динамике наблюдения не выявлены аллергические реакции, а также изменения функций печени, почек и кроветворных органов, что позволяет судить о безопасности препарата Аллокин-Альфа.

Наблюдение пациентов в течение последующего года, после включения в схему их лечения Аллокина-Альфа, показало достоверное увеличение продолжительности последующей ремиссии и уменьшение частоты рецидивов герпетического кератита (табл.).

Итоговая эффективность препарата в 83 % случаев была оценена врачом как хорошая, в 17 % – как удовлетворительная. Пациенты в 87,5 % случаев охарактеризовали эффективность препарата как хорошую, в 12,5 % как удовлетворительную.

Таким образом, при изучении эффективности включения препарата Аллокин-Альфа в схему комплексного лечения рецидивирующего поверхностного

герпетического кератита было выявлено, что признаки полного регресса симптомов заболевания (полная эпителизация роговицы) у 80 % больных наблюдались в диапазоне 7–10 дней, у 20 % больных до 12 дней.

### Выводы

1. Применение препарата Аллокин-альфа приводит к нормализации показателей иммунного статуса (повышение активности НК клеток на 32 %, нормализация уровня интерлейкина-1 $\beta$  (с 98,7 до 4,43 пг/мл) и интерлейкина 4 (с 52,2 до 21,95 пг/мл).

2. Назначение препарата Аллокин-альфа в комплексной терапии рецидивирующих поверхностных герпетических кератитов приводит к сокращению сроков полной эпителизации роговицы в 1,8 раза по сравнению с базисной терапией.

3. Применение Аллокина-альфа в комплексной терапии рецидивирующих поверхностных герпетических кератитов приводит к уменьшению частоты последующих рецидивов заболевания в 1,75 раза.

4. Итоговая эффективность препарата была оценена врачами в 83 % случаев как хорошая, в 17 % случаев как удовлетворительная. Пациенты в 87,5 % случаев охарактеризовали эффективность препарата как хорошую, в 12,5 % как удовлетворительную.

5. Аллокин-альфа хорошо переносится пациентами, не вызывает побочных эффектов, аллергических реак-

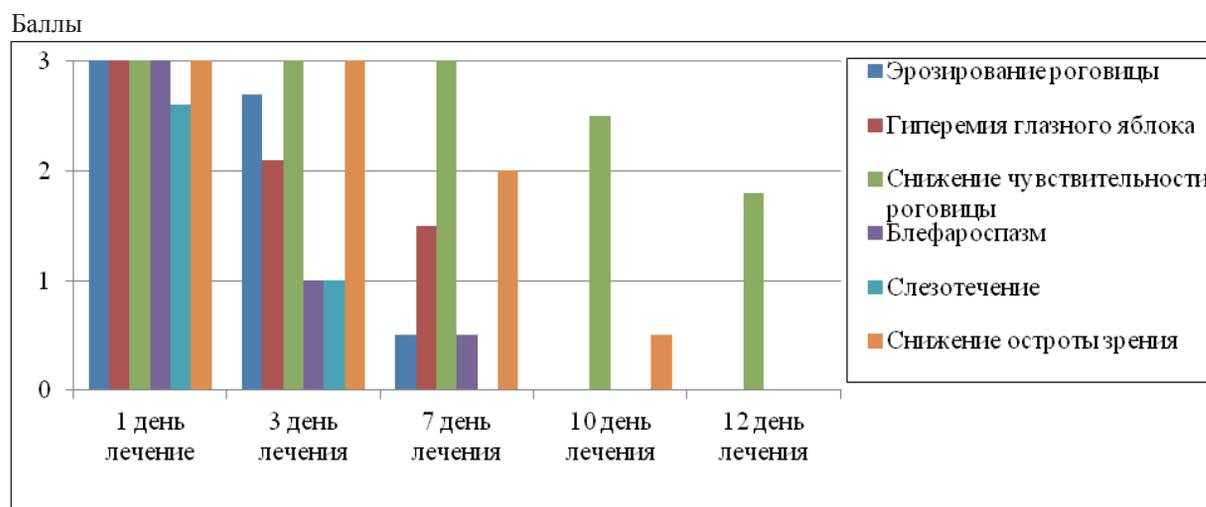


Рис. 3. Динамика симптомов заболевания у пациентов с рецидивирующим поверхностным герпетическим кератитом в процессе лечения

ций, не оказывает гепато-нефротоксического действия и токсического действия на кроветворные органы.

### Литература

1. Глинских Н. П. Герпесвирусы человека / Н. П. Глинских. – Неизвестная эпидемия: герпес: статьи – Смоленск: Полиграмма, 1997. – 142 с.
2. Ершов Ф. И. Применение Аллокин-Альфа в терапии вирусных инфекций. Руководство для врачей / Ф. И. Ершов, Ф. И. Исаков, Г. П. Беккер [и др.]. – Москва – Санкт-Петербург, 2008. – 140 с.
3. Майчук Н. Ф. Офтальмоферон. Опыт расширения области применения при глазных заболеваниях / Н. Ф. Майчук. – М., 2012. – 115 с.
4. Риков С. О. Сучасні погляди на етіологію та лікування герпетичних кератитів [Електронний ресурс] / С. О. Риков, М. А. Знаменська // «Новости медицины и фармации», Офтальмология (324). – 2010. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12567>.
5. Самгин М. А. Простой герпес (Дерматологические аспекты) / М. А. Самгин, А. А. Халдин. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 160 с.
6. Chentoufi A. A. The Herpes Simplex Virus Type 1 Latency Associated Transcript Inhibits Phenotypic and Functional Maturation of Dendritic Cells / A. A. Chentoufi, X. Dervillez, G. Dasgupta [et al.] // *Viral Immunology*. – 2012. – Vol. 25 (3). – P. 204–15. – DOI: 10.1089/vim.2011.0091.
7. Farooq A. V. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update / A. V. Farooq, D. Shukla // *Survey of ophthalmology*. – 2012. – Vol. 57 (5). – P. 448–62. – DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.01.005.
8. Hogrefe F. Herpetic injures / F. Hogrefe // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40, № 10. – P. 3635–3640.
9. Kalantari-Dehaghi M. Discovery of potential diagnostic and vaccine antigens in herpes simplex virus-1 and -2 by proteomewide antibody profiling / M. Kalantari-Dehaghi, S. Chun, A. A. Chentoufi [et al.] // *J Virology*. – 2012. – Vol. 86 (8). – P. 4328–39. – DOI: 10.1128/JVI.05194–11.
10. Nesburn A. B. Topical/mucosal delivery of sub-unit vaccines that stimulate the ocular mucosal immune system / A. B. Nesburn, I. Bettahi, X. Zhang [et al.] // *Ocul Surf.* – 2006. – Vol. 4 (4). – P. 178–187.
11. Zhang X. Th-cytotoxic T-lymphocyte chimeric epitopes extended by Nepsilon-palmitoyl lysines induce herpes simplex virus type 1-specific effector CD8+ Tc1 responses and protect against ocular infection / X. Zhang, A. Issagholian, E. A. Berg [et al.] // *J Virol.* – 2005. – Vol. 79 (24). – P. 15289–15301.

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПОВЕРХНЕВИХ ГЕРПЕТИЧНИХ КЕРАТИТИВ ЗА ДОПОМОГОЮ АЛЛОФЕРОНА

П. А. Бездітко, Д. А. Зубкова

В дослідженні брали участь 24 пацієнта з рецидивуючим поверхневим герпетичним кератитом віком від 20 до 67 років. Всім хворим до стандартної схеми лікування герпетичного кератита було включено препарат Аллокін-альфа у вигляді підшкірних ін'єкцій: 1 мг препарату розчиненого в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду курсом 3 ін'єкції через кожні 48 годин. Ефективність препарату була оцінена лікарями в 83 % випадках як добра, в 17 % випадках як задовільна. Пацієнти в 87,5 % випадках характеризували ефективність препарату як добру, в 12,5 % як задовільну. Застосування препарату Аллокін-альфа приводить до нормалізації показників імунного статусу (підвищення активності НК клітин на 32 %, нормалізації рівня інтерлейкіна-1 $\beta$  (з 98,7 до 4,43 пг/мл) та інтерлейкіна 4 (з 52,2 до 21,95 пг/мл).

**Ключові слова:** герпетичний кератит, лікування, аллоферон.

### EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT OF SUPERFICIAL HERPETIC KERATITIS WITH ALLOFERON

P. A. Bezditko, D. A. Zubkova

Kharkiv National Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine  
Kharkiv, Ukraine

The study included 24 patients with recurrent superficial herpetic keratitis aged 20 – 67 . All the patients in the standard treatment regimen of herpetic keratitis were administered Allokin Alpha as a subcutaneous injection of 1 mg of the drug dissolved in 1 ml of isotonic sodium chloride solution – 3 injections every 48 hours. The final effectiveness of the drug in 83 % of cases was evaluated by doctors as good, in 17 % of cases as satisfactory. The patients estimated the effectiveness of the drug as a good in 87.5 % of cases, and as satisfactory in 12.5 %. Using of Allokin Alpha normalizes the immune status (increases NK-cells activity by 32 %, normalizes levels of interleukin-1 $\beta$  (from 98.7 to 4.43 pg / ml) and interleukin 4 (from 52.2 to 21.95 pg / mL).

**Key words:** herpetic keratitis, treatment, allopheron

Стаття надійшла до редакції 25.01.2017 р.