

Применение интерферона при вирусных поражениях глаз

Вирусные поражения глаз нередко наблюдаются в рутинной клинической практике врача-офтальмолога, поскольку патогенными для человека признаны более 150 вирусов, большинство из которых способны поражать орган зрения.

Зачастую инфекционные процессы вирусной этиологии усложняют другие офтальмологические заболевания, например болезнь современной цивилизации – синдром сухого глаза (Alves M. et al., 2013). В зависимости от причинного фактора могут развиваться изолированные повреждения глаз или системные заболевания, осложненные глазными симптомами. Следует отметить, что в эру чрезмерного употребления антибиотиков частота вирусных инфекций, в т. ч. офтальмологических, прогрессивно растет.

Значительную роль в патологии глаз играет семейство герпесвирусов, воздействующих на ткани органа зрения эндогенным путем. Одним из наиболее частых возбудителей вирусных конъюнктивитов, кератитов и др. является вирус простого герпеса (ВПГ), вызывающий 66,6% заболеваний роговицы, 55,1% язвенных ее поражений и более 60% роговичной слепоты (Майчук Ю.Ф., 2001). Несмотря на то что герпесвирусные поражения глаз широко распространены, диагноз герпетического конъюнктивита ставят нечасто. Одной из причин гиподиагностики является то, что клиника этого заболевания может не иметь характерных проявлений, а лабораторное подтверждение не всегда возможно (Рожко Ю.И. и соавт., 2016; Анина Е.И., 2010; Каспаров А.А., 2007).

ВПГ определяется у 5% взрослых пациентов в США и является

лидирующей причиной слепоты в этой стране (Xu F. et al., 2006; Kaye S., Choudhary A., 2006). Хотя бы одним из двух типов ВПГ инфицировано около 90% людей во всем мире (Arvin A. et al., 2007). Повсеместная распространенность, разнообразие путей передачи (воздушно-капельный, контактно-бытовой, половой, трансплацентарный), способность к пожизненной персистенции инфекции после первичного заражения обеспечивают герпесвирусным инфекциям одно из ведущих мест среди заболеваний человека (Самгин М.А., Халдин А.А., 2002).

ВПГ способен поражать глаз при условии преодоления местных защитных механизмов, к которым относятся неспецифические (нормальная микрофлора конъюнктивы, анатомические барьеры (эпителий), слизь, слезная жидкость, лизоцим, лактоферрин, β-лизин, комплемент, противомикробные пептиды, интерферон (ИФН) и специфические (секреторный иммуноглобулин А, лимфоциты) факторы (Никитчина Т.С., 2015; Маркелова Е.В., Дерibasова Н.Н., 2008).

Лечение всех вирусных офтальмопатологий, в частности герпетических, достаточно сложное в связи с потребностью в противовирусном (ацикловир, ганцикловир), иммуномодулирующем (ИФН), противовоспалительном (нестероидные противовоспалительные препараты) воздействии.

Герпетический конъюнктивит

По данным разных авторов, частота заболеваний конъюнктивы составляет 30-48% всех офтальмологических заболеваний. Конъюнктивит представляет собой воспаление конъюнктивы, характеризующееся гиперемией и отеком слизистой оболочки, отеком и зудом век, образованием фолликулов или сосочков на конъюнктиве. Конъюнктивиты можно классифицировать на инфекционные (бактериальные, вирусные, хламидийные, грибковые), аллергические, а также реактивный и сухой. Симптомами указанной патологии являются гиперемия конъюнктивы, отек и гиперемия век, ощущение инородного тела в глазу, засоренности песком, иногда светобоязнь, слезотечение (преимущественно при вирусных и аллергических конъюнктивитах), инъекция и отек конъюнктивы (хемоз), гнойные выделения (характерно для бактериальных конъюнктивитов) (Рожко Ю.И. и соавт., 2016).

Герпесвирусный конъюнктивит развивается при первичном глазном инфицировании вирусом герпеса или как рецидив ранее перенесенного герпесвирусного заболевания. Возбудителем является ВПГ 1 типа, реже – 2 типа. Заражение происходит половым путем, при занесении возбудителя руками, а также через плаценту или при родах. Первичное поражение ВПГ обычно случается в раннем детстве и протекает как односторонний острый конъюнктивит или блефароконъюнктивит. В 90% случаев процесс локализуется в одном глазу, часто сочетаясь с высыпаниями на коже и слизистых. Клиническая картина герпетического конъюнктивита не является легко узнаваемой, поскольку фаза высыпания пузырьков проходит очень быстро, а далее конъюнктивит протекает как везикулярно-язвенный, фолликулярный или катаральный (Рожко Ю.И. и соавт., 2016).

При рецидивирующих герпетических конъюнктивитах у взрослых клиническая картина везикулярно-язвенного герпетического конъюнктивита более выразительна: возникают повторные высыпания герпетических пузырьков, их вскрытие и обратное развитие без рубцевания. Конъюнктивита раздражена, отделяемое отсутствует или незначительное, слизистое, есть склонность к упорному длительному течению и рецидивам. После каждой новой атаки ежегодное число рецидивов возрастает. В патологический процесс часто вовлекаются края век и роговица. Для диагностики применяется обнаружение антигена ВПГ в соскобах методом флюоресцентных антител. Также используется метод полимеразной цепной реакции (Рожко Ю.И. и соавт., 2016).

Лечение вирусного конъюнктивита предусматривает инстилляцию ИФН альфа-2b по 2 капли 4 р/сут, а также хлорамфеникола по 2 капли 3 р/сут. Кроме того, назначается тропикамид 1% раствор по 1 капле 2-3 р/сут. За веки закладывают 3% мазь ацикловира 2-3 р/сут или гель ганцикловира до 6 р/сут (в общей сложности не >21 дня). Субконъюнктивально применяют атропин 0,1% + фенилэфрин 1% раствор. Системная

терапия при тяжелых рецидивирующих формах предусматривает ацикловир по 200 мг 5 р/сут в течение 5-10 дней (таблетки по 200, 400 и 800 мг), если необходимо – внутривенно капельно медленно по 5 мг/кг каждые 8 часов в течение 5 дней. Дополнительно в случае бурного начала заболевания назначается диклофенак в виде глазных капель 2 р/сут; при вторичном бактериальном поражении, выявляющемся у 30% больных, – антибактериальные капли (Рожко Ю.И. и соавт., 2016).

Однократная атака герпетического конъюнктивита обычно заканчивается благоприятно. При рецидивирующем течении происходит ухудшение клинической картины, что может приводить к рубцеванию конъюнктивы, сочетанному поражению роговицы. Профилактику герпетического конъюнктивита в практическом плане следует рассматривать как профилактику рецидивов: поддержание общей противинфекционной защиты организма и исключение факторов риска (переохлаждений, простудных заболеваний, длительной инсоляции, стрессов, травм). При подозрении на начало рецидива можно проводить инстилляцию ИФН 3-4 р/сут (Рожко Ю.И. и соавт., 2016).

Герпетический кератит

Герпетические кератиты (ГК) составляют 50-60% воспалительных заболеваний роговицы. ГК может манифестировать разнообразными нарушениями: древовидным кератитом, персистирующим эпителиальным дефектом, эндотелиитом (Rowe A. M. et al., 2013; Labetoulle M. et al., 2012; Fauquet et al., 2005). Патологические иммуновоспалительные изменения при подобных кератитах могут рецидивировать на протяжении всей жизни, приводя к прогрессирующему рубцеванию роговицы со снижением зрительных функций и даже слепоте (Zhang X. et al., 2005; Bettahi I. et al., 2006; Nesburn A. et al., 2006).

При часто рецидивирующем течении ГК развиваются нейротрофические и дисметаболические изменения, что приводит к нарушению пролиферации стволовых клеток роговицы, ее рубцеванию, истончению и неоваскуляризации (Никитчина Т.С., 2015). Примерно 95% ГК являются рецидивами, возникающими спустя длительное время после первичного инфицирования за счет сохранения вируса, находящегося в латентном состоянии, в тройничном узле (Майчук Ю.Ф., 2012).

Стандартная терапия герпетической инфекции включает ацикловир, пенцикловир и их пролекарства: валацикловир и фамцикловир соответственно (Vadlapudi A. D. et al., 2013). Но длительное назначение этих препаратов для лечения хронической инфекции у пациентов с иммунной недостаточностью может привести к развитию резистентности (van Velzen M. et al., 2013).

Важным компонентом противовирусной терапии при ГК является ИФН, изменяющий метаболизм клетки так, что репродукция вируса становится невозможной (Белозеров Е.С., Буланьков Е.И., 2005). Комплексное применение противогерпетического препарата и ИФН позволяет повысить эффективность лечения (Wilhelmus K. R., 2010; Гулиева М.Г., 2006).

ОКОФЕРОН®

Интерферон альфа-2b рекомбинантный людими



Єдиний в Україні зареєстрований препарат інтерферону альфа 2b у формі очних крапель

- Проявляє антивірусну та імуномодулюючу активності
- При вірусних ураженнях очей (герпетичні інфекції)

Згідно з даними Кокранівського огляду, 2015 р. місцеве призначення інтерферонів ефективно проти герпесвірусних кератитів, а спільне застосування з противірусними нуклеозидними препаратами продемонструвало більш ранню та значно більш швидке загоєння порівняно з використанням монотерапії противірусного препарату.¹



Препарат закапувати по 2 краплі у кон'юнктивальний мішок ураженого ока кожні 2 години, але не менше 6 разів на добу. Зі зменшенням симптомів захворювання об'єм інстиляцій можна зменшити до 1 краплі. Курс лікування становить 7-10 днів.²

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу **ОКОФЕРОН®**

UA/6206/01/01

Склад. Згідно з рецептурою: 1 флакон препарату містить: інтерферону альфа-2b рекомбінантного людими 1 000 000 МО; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат додекагідрат, натрію дигідрофосфат дигідрат, декстран-70, натрію хлорид, розчинник для Окоферон®: 1 ампула розчинника (5 мл) містить: метилпарагідроксибензоат (ніпагин) (Е 218) – 5 мг, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Краплі очні, порошок. **Основні фізико-хімічні властивості:** ліофілізована пориста маса білого кольору.

Клінічні характеристики. Показання. Вірусні ураження очей (герпетична інфекція). **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** З метою уникнення можливої фізико-хімічної взаємодії Окоферон® з іншими офтальмологічними засобами доцільно застосовувати його за 30 хвилин до або через 30 хвилин після закапування в око інших лікарських засобів. **Побічні реакції.** У рідкісних випадках можливі місцеві реакції, включаючи місцеві алергічні реакції, набряк та гіперемія повік, свербіж, гіперемія обличчя, які зникають після відміни препарату. **Термін придатності.** 2 роки.

¹ Про випадок побічної реакції або відсутності ефективності в результаті прийому лікарських засобів, виробництва компанії БІОФАРМА, ви можете повідомити:

1. Онлайн форма: <http://www.biopharma.ua/karta-soobshchenie-dlya-meditsinskikh-spetzialistov.html>

2. По телефону цілодобової "гарячої лінії" фармакологія: +38 (044) 290-36-84

Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів.

² Cochrane Database of Systematic Reviews Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis (Review) Wilhelmus KR, 2015.

3. Інструкція для застосування лікарського засобу Окоферон®

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 03680, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 12, БЦ «Горизонт Парк», буд. 2, поверх 4

Тел.: +38 (044) 277-36-10, факс: +38 (044) 275-80-24

www.biopharma.ua

biopharma

Интерферонотерапия в лечении офтальмологических заболеваний вирусного генеза

Термин «ИФН» характеризует группу низкомолекулярных противовирусных белков, продуцируемых клетками организма в ответ на проникновение вируса. В отличие от антител, также обладающих противовирусной активностью, ИФН подавляет размножение вируса, влияя на клетки, а не на сам вирус (Жабоедов Г.Д., Витовская О.П., 2003; Майчук Н.Ф., 2012). ИФН может вырабатываться всеми без исключения клетками организма, однако эта способность наиболее выражена у лимфоцитов и макрофагов (Майчук Н.Ф., 2012; Сухина Л.А. и соавт., 2011). Биологическая активность ИФН характеризуется универсальностью, тканевой специфичностью, последствием, внутриклеточной активностью с дистанционным характером действия, нечувствительностью к антителам против соответствующих вирусов, противомикробным, антипролиферативным и иммуномодулирующим эффектами (Майчук Ю., 2010; Морозов В., Яковлев А., 2009; Sacchehetti M., Lambiase A., 2014; Майчук Н., 2012).

ИФН был открыт в 1957 г., в 1960 г. изучили его активность против ВПГ, а в 1963 г. препарат применили для лечения эпителиального кератита, вызванного ВПГ (Tommila V., 1963). С тех пор ИФН занимает важную позицию в лечении вирусных заболеваний глаз. Сравнительные исследования топических ИФН, которые начались в 1976 г., подтвердили, что эти препараты действительно эффективны в лечении ГК (Guess S., 2007).

ИФН в достаточной концентрации обладает противовирусным действием на ВПГ-инфицированные эпителиальные клетки. Согласно работам K. Cantell (1995) и R. Sundmacher (1982, 1984), ИФН в качестве монотерапии или в комбинации с механической обработкой конъюнктивы является таким же эффективным, как нуклеозидные противовирусные агенты.

С целью установления эффективности различных видов лечения ГК K.R. Wilhelmus (2010) провел обзор баз данных Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, LILACS, Zetoc, openSIGLE, BIOSIS, метареестра контролируемых исследований (www.controlled-trials.com), ClinicalTrials.gov, JICST-EPlus, CNKI, COAD без ограничений по языку или дате исследования. Проводился также ручной поиск в печатных базах данных (Index Medicus, Excerpta Medica Ophthalmology, Ophthalmic Literature) по ключевым словам «роговица», «герпес» и «кератит». Поиск обнаружил 1535 работ, посвященных терапии ГК. Было отобрано 106, которые отвечали необходимым критериям сравнительных клинических исследований и подлежали дальнейшему анализу.

Согласно проведенному статистическому анализу, топическая терапия ИФН продемонстрировала значительно лучшие результаты, чем отсутствие лечения (группа неактивного контроля). Было установлено, что более высокие концентрации ИФН (1 млн МЕ/мл) являются более эффективными, чем низкие (1 тыс. МЕ/мл). Показатели рекомбинантных ИФН отвечали показателям эндогенных. По данным Кокрановского

обзора комбинированная терапия ИФН и противовирусными препаратами может обеспечивать значительно более раннее заживление эпителия роговицы у пациентов с ГК по сравнению с монотерапией противовирусным препаратом. Однако результаты обзора были ограничены гетерогенностью данных (Wilhelmus K. R., 2015).

Генетические мутации ВПГ могут приводить к развитию резистентности к противовирусным агентам (Duan R. et al., 2008; 2009). Штаммы ВПГ, нечувствительные к ацикловиру и другим препаратам этого ряда, встречаются все чаще, особенно у иммунокомпрометированных лиц и при интермиттирующей противовирусной терапии (Zhang W. et al., 2007). Резистентность к противовирусным средствам является одной из главных причин отсутствия ответа на терапию при подозрении на ГК (Hlinomazova Z. et al., 2010). Эти причины обуславливают не только потребность в поиске инновационных противовирусных молекул, но и актуальность применения воздействий другого типа, в частности иммуномодуляции с помощью ИФН.

Человеческий ИФН в виде фармпрепарата обладает множеством недостатков, поэтому в 1995 г. ученые Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины разработали рекомбинантный ИФН альфа-2b – высокоочищенный препарат без примесей балластных белков. Это позволяет сохранить активность и осмолярность приготовленного препарата в течение 2 недель. Окоферон характеризуется иммуномодулирующим эффектом, связанным с активацией фагоцитоза, стимуляцией образования антител

и лимфокинов, а также противовирусным влиянием, обусловленным взаимодействием с мембранными рецепторами, подавлением синтеза РНК, что препятствует нормальной репродукции вируса (Жабоедов Г.Д., Витовская О.П., 2015).

Препарат Окоферон (ООО «Ф3 «Биофарма») содержит 1 млн МЕ человеческого рекомбинантного ИФН альфа-2b в одном флаконе. Упаковка также включает растворитель. Концентрация ИФН в Окофероне является достаточно высокой, что крайне важно в связи с обнаруженной зависимостью терапевтического ответа от дозы. ИФН – природное защитное вещество организма, воздействующее на инфицированные вирусами клетки. Это делает его более безопасным, чем большинство агрессивных противовирусных ксенобиотиков. Было показано, что для ИФН-терапии не свойственны какие-либо серьезные побочные явления (Maleki A. et al., 2018). Эффективность ИФН в лечении герпесвирусных поражений глаз была доказана во многих клинических исследованиях и подтверждена в Кокрановском обзоре. Препарат ИФН альфа 2b Окоферон является удобным в использовании противовирусным и иммуномодулирующим средством, позволяющим ускорить выздоровление пациента с любой формой офтальмогерпеса или же другими поражениями глаз вирусного генеза. Окоферон также может применяться при подозрении на начало рецидива офтальмогерпеса.

Подготовила **Лариса Стрильчук**



АНОНС

Европейское общество анестезиологии (ESA)

Комитет по Европейскому анестезиологическому образованию (CEEА)

Всемирная федерация обществ анестезиологов (WFSA)

Одесский национальный медицинский университет

Медицинский дом «Одрекс»

Ассоциация анестезиологов Украины

Ассоциация анестезиологов Одесской области

Одесское научно-практическое общество гемостазиологов, анестезиологов и реаниматологов

Курс лекций CEEA № 2 Сердце и кровообращение (Heart and Circulation)

21-23 мая, г. Одесса

Место проведения: Медицинский дом «Одрекс», Medical Hub Odrex (6-й этаж), ул. Раскидайловская, 69/71.

Регистрация: с 8:00 до 9:00.

Координатор курса лекций CEEA: Олег Александрович Тарабрин, заведующий кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии с последипломной подготовкой ОНМУ

E-mail: kafedraait@hotmail.com

Тел.: +380 (48) 750-01-04

АНОНС



Министерство здравоохранения Украины

Одесский национальный медицинский университет

Медицинский дом «Одрекс»

Ассоциация анестезиологов Украины

Ассоциация анестезиологов Одесской области

Одесское научно-практическое общество гемостазиологов, анестезиологов и реаниматологов

V Международный конгресс по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии Black Sea Pearl

22-24 мая, г. Одесса

Место проведения: конференц-комплекс санатория «Аркадия» (Гагаринское плато, 1).

Оргкомитет

Председатель: ректор Одесского национального медицинского университета, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор В.Н. Запорожан

Организационные вопросы:

Дмитрий Сергеевич Сажин, тел.: +380 (63) 323-88-53

Регистрация:

Анна Александровна Данилова, тел.: +380 (66) 286-01-68

Денис Сергеевич Володичев, тел.: +380 (63) 588-47-17