

УДК 617.713–022.6–085–617.764.1–008.5–07+577.11

Содержание интерферонов в слезной жидкости под влиянием индуктора интерферона у больных аденовирусным кератоконъюнктивитом

Г. И. Дрожжина, проф., Т. Б. Гайдамака, д. мед. наук, Л. Н. Величко, к. мед. наук

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса, Украина

Ключевые слова: аденовирусный кератоконъюнктивит, слезная жидкость, интерфероны

Ключові слова: аденовірусний кератокон'юнктивіт, слюзна рідина, інтерферони

Вступ. Аденовірусний кератокон'юнктивіт (АВКК) поряд з герпетическим кератитом — найбільш часте захворювання рогівки вірусної етіології.

Мета. Вивчити вміст інтерферонів в слюзі під впливом індуктора інтерферону у хворих на аденовірусний кератокон'юнктивіт.

Матеріал і методи. Імунологічні дослідження були проведені в слюзній рідині у 17 хворих (34 ока), 11 чоловіків (64,7 %), 6 жінок (35,3 %), які отримували офтолік. Визначення інтерферонів проводили методом твердофазного імуоферментного аналізу

Результати. Вивчення концентрації інтерферону- α в динаміці використання офтоліка в слюзі хворих основної групи показало, що через 5–7 днів застосування препарату концентрація інтерферону- α в слюзі значимо підвищується і складає ($102,12 \pm 19,12$ SD) пг/мл у порівнянні з вихідною концентрацією ($73,17 \pm 19,12$ SD) пг/мл ($p_{1-2} = 0,02$). Через 12–14 днів застосування препарату офтолік у хворих АВКК концентрація інтерферону- α в слюзі зросла до ($162,6 \pm 23,12$ SD) пг/мл ($p_{1-2} = 0,02$).

Висновок. Лікування хворих на аденовірусний епідемічний кератокон'юнктивіт має бути комплексним і включати противірусні, проти-запальні, десенсибілізуючі препарати. Включення препарату Офтолік в комплекс лікування АВКК дозволяє знизити інтенсивність суб'єктивних скарг, прискорити регрес запальних проявів захворювання і значимо підвищити концентрацію інтерферону- α в слюзі хворих АВКК.

A content of interferons in the tear fluid under the influence of the interferon inductor in patients with adenoviral keratoconjunctivitis

Drozhzhina GI, Gaidamaka TB, Velichko LN

SI «Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Odessa, Ukraine

Introduction. Adenoviral keratoconjunctivitis (AVKC) along with herpetic keratitis is the most common disease of the cornea of viral etiology.

Purpose. To investigate the content of interferons in the tear under the influence of the interferon inductor in patients with adenoviral keratoconjunctivitis.

Materials and methods. Immunologic studies of the tear fluid were made in 17 patients (34 eyes), 11 males (64.7 %) and six females (35.3 %) who took ophthalmic. Determination of interferons was made by the method of hard-phase immune enzyme analysis.

Results. The study of the interferon- α concentration in the dynamics when using ophthalmic in the tear of basic patients showed that the interferon- α concentration increased considerably and made ($102.12 \pm 19.128B$) pg/ml in comparison to the baseline concentration ($73.17 \pm 19.128E$) pg/ml ($p_{1-2}=0.02$) in 5–7 days of using the preparation. In 12–14 days of using the preparation ophthalmic the interferon- α concentration in the tear of patients with AVKC increased up to ($162.6 \pm 23.12 BB$) pg/ml ($p_{1-2}=0.02$).

Key words: adenoviral keratoconjunctivitis, tear fluid, interferons

Conclusion. *Treatment of patients with adenoviral epidemic kerato-conjunctivitis should be complex and include antiviral, antiinflammatory and desensitizing drugs. The inclusion of the drug ophthalmic in the complex treatment of AVKC allows to decrease the intensity of subjective complaints and accelerate regression of the inflammatory manifestations and increase considerably the interferon- α concentration in the tear of the patients with AVKC.*

Введение. Аденовирусы впервые были описаны в 1953 году Rowe W. P. с соавторами [6]. Возбудители заболевания человека — ДНК-содержащие вирусы, относящиеся к семейству Adenoviridae. У людей выделено более 40 серотипов аденовирусов. Аденовирусы устойчивы во внешней среде, сохраняются до двух недель при комнатной температуре, неустойчивы к нагреванию, воздействию ультрафиолетовых лучей и хлорсодержащих препаратов. Хорошо переносят замораживание. В воде при температуре 4 °C сохраняют жизнедеятельность два года.

Аденовирусный кератоконъюнктивит (АВКК) наряду с герпетическим кератитом — наиболее частое заболевание роговицы вирусной этиологии. В последние годы в клинической практике офтальмологов все чаще встречаются осложненные формы АВКК, характеризующиеся затяжным течением [2].

Хотя считается, что эпидемии АВКК чаще развиваются в холодное время года, множественные заболевания в 2012–2013 гг. в Одесской области наблюдались на протяжении всего года.

Источником инфекции являются больные с клинически выраженными или стертыми формами болезни, в меньшей степени — вирусоносители. Возбудитель выделяется из организма с секретом верхних дыхательных путей до 25-го дня болезни, более 1,5 месяцев — с фекалиями. Механизм передачи инфекции — аэрозольный (с каплями слюны и слизи), путь передачи — воздушно-капельный, не исключается возможность и фекально-орального механизма заражения (алиментарный путь передачи). Естественная восприимчивость людей высокая. Перенесенное заболевание оставляет типоспецифический иммунитет, возможны повторные заболевания. Размножение вируса происходит в клетках эпителия конъюнктивы и роговицы. В очагах поражения развивается воспалительная реакция, сопровождаемая расширением капилляров слизистой оболочки и гиперплазией подслизистой ткани с инфильтрацией мононуклеарными лейкоцитами. Клинически это проявляется тонзиллитом, фарингитом, конъюнктивитом (чаще пленчатым) и диареей. Лимфогенным путем возбудитель попадает в регионарные лимфатические узлы, вызывая гиперплазию лимфоидной ткани, проявлениями которой являются периферическая лимфаденопатия и мезаденит. Подавление активности макрофагов и повышение проницаемости тканей приводят к развитию вирусемии с диссеминацией возбудителя по

различным органам и системам и проникновением вируса в клетки эндотелия сосудов, приводящим к их повреждению. При этом часто наблюдается синдром интоксикации [5].

Комплекс лечения АВКК включает противовирусные препараты (ганцикловир, рекомбинантные интерфероны), антигистаминную терапию местную и общую, антибактериальную терапию (асептики и антибиотики по показаниям) для предотвращения вторичной инфекции, противовоспалительные препараты (стероидные и нестероидные) соответственно стадиям воспалительного процесса, миотиатики, слезозаменители.

Офтолик — глазные капли, в состав которых входят поливиниловый спирт и повидон. Препарат выпускается фирмой Promed Exports Pvt. Ltd. (Индия). По своему фармакотерапевтическому действию является кератопротектором. Поливиниловый спирт прочно связывается со слезной пленкой, создавая ее утолщение, и обладает способностью удерживать влагу. Повидон обладает необходимой вязкостью, что способствует долговременной фиксации слезной пленки.

Препарат офтолик показал высокую эффективность в лечении болезни сухого глаза, который, по данным Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, выявляется после аденовирусных конъюнктивитов в 80 % случаев [3].

Включение офталика в комплекс лечения больных АВКК позволило значительно сократить сроки течения инфекционно-воспалительного процесса [1].

Предполагается, что повидон, входящий в состав офталика, стимулирует выработку эндогенного интерферона, однако исследований, подтверждающих это воздействие, не проводилось.

Интерферон- α (ИНФ- α) и интерферон- γ (ИНФ- γ) присутствуют в слезной жидкости здоровых лиц в небольших концентрациях: ИНФ- α —8,65–16,81 пг/мл, ИНФ- γ —3,89–4,80 пг/мл [4].

Цель исследования. Изучить изменения интерферонового статуса под влиянием индуктора интерферона у больных аденовирусным кератоконъюнктивитом.

Материал исследования

Под нашим наблюдением находились 40 больных (80 глаз) АВКК в возрасте от 18 до 73 лет с АВКК. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от

вида терапии. Пациенты контрольной группы (23 пациента, 46 глаз) получали базовую терапию: с момента установления диагноза — инстилляцию дезинфицирующих капель, глазной гель вирган (0,015 % ганцикловир), рекомбинантный интерферон окоферон, местные противоаллергические препараты (лекролин), системно — нестероидные противовоспалительные и десенсибилизирующие препараты; на второй неделе заболевания лечение дополняли слезозамещающими препаратами и при отсутствии окрашивания роговицы — инстилляциями дексаметазона сначала в разведениях, а затем 0,1 % раствор. При необходимости рассасывающей терапии дополняли лечение инъекциями гепарина, дексаметазона, тиотриазолина. Пациенты основной группы (17 пациентов, 34 глаза) кроме базовой терапии с момента установления диагноза получали инстилляции препарата Офтолик по 1–2 капли 4 раза в день.

Офтальмологическое обследование включало визометрию, офтальмоскопию в проходящем свете, биомикроскопию, флюоресцеиновый тест, пробы Ширмера 1 и 2, офтальмоскопию, периметрию.

Иммунологические исследования были проведены в слезной жидкости у 17 больных (34 глаза) — 11 мужчин (64,7 %), 6 женщин (35,3 %) — которые получали офтолик. Возраст больных ($41,9 \pm SD11,5$). Исследование проводили до начала применения офтолика, через 5–7 дней и через 12–14 дней после начала применения препарата. Сбор слезной жидкости производили утром до выполнения лечебных и диагностических процедур с помощью стерильной пластиковой насадки, которая закреплялась на пипеточном дозаторе. Отобранную слезную жидкость хранили при температуре -20°C до проведения иммунологических исследований.

Определение интерферонов осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов для количественной оценки интерферона- α и интерферона- γ в биологических жидкостях человека (производитель — фирма «Вектор-Бест», г. Новосибирск) согласно прилагаемой инструкции. Оценку результатов осуществляли фотометрически.

Результаты исследования

Исходная клиническая картина АОКК в обеих группах характеризовалась следующими признаками: двустороннее асимметричное поражение с более выраженными клиническими признаками на глазу, который заболел первым; выраженный отек и гиперемия век; отек, гиперемия и фолликулярные изменения конъюнктивы; отек эпителия роговицы и мелкоочечные высыпания в поверхностных слоях роговицы; резкое снижение слезопродукции на второй неделе заболевания; значительное снижение чувствительности роговицы на второй неделе заболевания; образование субэпителиальных монетовидных инфильтратов на третьей неделе заболевания; исход заболевания с образованием субэпителиальных помутнений роговицы на 5–6 неделе заболевания.

При сравнении течения заболевания в основной и в контрольной группах выявлено, что объективно явления воспаления купировались в сроки $15,4 \pm 1,2$ и $17,5 \pm 0,8$ соответственно. У пациентов основной

группы отмечалось снижение субъективных жалоб на $(7,4 \pm 1,4)$ сутки, в то время как в контрольной группе — на $(10,4 \pm 0,7)$ сутки заболевания. Образование субэпителиальных помутнений роговицы наблюдали в 25,0 % случаев у больных основной и 30 % у больных контрольной группы.

Отмечено значительное снижение слезопродукции в ходе течения инфекционно-воспалительного процесса. Так проба Ширмера 2 в начальной стадии заболевания составляла $(14,3 \pm SD3,2)$ мм на второй неделе заболевания — $(7,4 \pm SD2,4)$ мм, на третьей неделе — $(4,1 \pm SD3,5)$ мм. Снижение слезопродукции разной степени выраженности отмечено нами у всех наблюдаемых пациентов после АВКК. Резкое снижение слезопродукции обуславливает необходимость назначения слезозаменителей в течение длительного времени.

Изучение концентрации интерферона- α в динамике использования офтолика в слезе больных основной группы показало (табл. 1), что через 5–7 дней применения препарата концентрация интерферона- α в слезе значительно повышается и составляет $(102,12 \pm 19,12SD)$ пг/мл по сравнению с исходной концентрацией $(73,17 \pm 19,12SD)$ пг/мл ($p1-2=0,02$). Через 12–14 дней применения препарата офтолик у больных АВКК концентрация интерферона- α в слезе возросла до $(162,6 \pm 23,12SD)$ пг/мл ($p1-2=0,02$).

Таким образом, полученные нами данные о стимуляции интерферонообразования при применении глазных капель офтолик свидетельствуют о целесообразности включения этого препарата, являющегося также слезозаменителем, в комплекс лечения больных аденовирусным кератоконъюнктивитом.

Заключение

Лечение больных аденовирусным эпидемическим кератоконъюнктивитом должно быть комплексным и включать противовирусные, противовоспалительные, десенсибилизирующие препараты. Включение препарата Офтолик в комплекс лечения АВКК позволяет снизить интенсивность субъективных жалоб, ускорить регресс воспалительных проявлений заболевания на фоне выраженного повышения концентрации интерферона- α в слезе больных АВКК.

Таблица 1. Концентрация интерферона- α в слезе больных АВКК до и в ходе использования офтолика (пг/мл)

№ п/п	Срок наблюдения	М	SD	%
1	До применения офтолика	73,17	19,12	100,0
2	5–7 день применения офтолика	102,12	35,35	139,6
3	12–14 день применения офтолика	162,6	23,12	222,2

Литература

1. **Зборовская А. В.** Комбинация глазной формы НПВС и препарата искусственной слезы в лечении аденовирусных кератоконъюнктивитов / А. В. Зборовская, А. Э. Дорохова // Збірник наук. праць «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології, Київ-Луганськ. — 2011. — Вип. 4 (106). — С. 364–369.
2. **Каспарова Е. А.** Клинические особенности и иммунотерапия осложненных форм аденовирусного кератоконъюнктивита. Автореф. дисс. канд. мед. наук / Е. А. Каспарова. — М., 1948. — 21 с.
3. **Майчук Ю. Ф.** Исследование эффективности применения препарата офтолик в лечении болезни сухого глаза / Ю. Ф. Майчук, Е. В. Яни // РМЖ. — 2009. — Т.10. — С. 1–5.
4. **Шовдра О. Л.** Некоторые патогенетические механизмы диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа / О. Л. Шовдра // Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03. — Патологическая физиология. — Чита, 2011. — 19 с.
5. **Bialasiewicz A.** Adenoviral Keratoconjunctivitis / Alexander Bialasiewicz // Sultan Qaboos Univ Med J. — 2007. — V. 7 (1) — P. 15–23.
6. **Rowe W. P.** Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture / W. P. Rowe, R. J. Huebner, L. K. Gilmore // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1953. — V.84. — P. 570–573.

Поступила 20.08.2013