

## КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЯЗВ РОГОВИЦЫ

Кузнецов Т.Я., Шигина Н.А., Сучкова В.А.

*Офтальмологическая клиника «Окомед», Москва, e-mail: fpktree@gmail.com*

Вирусом простого герпеса 1 типа (HSV – 1) заражена большая часть населения нашей планеты. Инфекция часто протекает бессимптомно, но некоторые факторы стресса могут активировать глазные проявления, вызвав опасные поражения органа зрения. В большинстве случаев поражается роговица глаза, что влечет за собой развитие герпетического кератита, который может перейти в язву роговицы. Целью данного исследования была оценка эффективности традиционных методов лечения герпетической язвы роговицы на фоне антигомтоксических препаратов и клеточных биорегуляторов, специфических к тканям роговицы. Клинические исследования базируются на анализе 31 пациента с диагнозом «герпетическая язва роговицы», которые были разделены на две группы, сравнимые по возрасту (55-70 лет) и степени поражения роговицы. Каждой группе было назначено лечение. Клинические результаты показали перспективность включения гомотоксикологических препаратов и клеточных биорегуляторов в помощь традиционным методам лечения такого тяжелого заболевания, как герпетическая язва роговицы. Положительный результат достигается в 2 раза быстрее при комплексном лечении. Наш опыт терапевтического лечения герпетических язв роговицы доказал высокую эффективность, низкую вероятность рецидива и безопасность данного вида терапии.

Ключевые слова: герпес, язва роговицы, традиционные методы лечения, органопрепараты, антигомтоксикология.

## COMBINED TREATMENT OF HERPETIC CORNEAL ULCERS

Kuznetsov T.Ya., Shigina N.A., Suchkova V.A.

*Ophthalmological clinic "Okomed", Moscow, e-mail: fpktree@gmail.com*

Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infects the majority of the world's population. The infection is often asymptomatic, but certain stress factors can activate ocular manifestations and cause dangerous lesions in the eye. In most cases, the cornea of the eye is affected, resulting in the development of herpetic keratitis, which can progress to corneal ulceration. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of traditional methods of treatment of corneal herpetic ulcer against the background of antihomotoxic drugs and cellular bioregulators specific to corneal tissues. Clinical research was based on the analysis of 31 patients diagnosed with herpetic corneal ulcer who were divided into two groups comparable by age (55-70 years old) and the degree of corneal affection. The treatment was prescribed to each group. The clinical results showed that homotoxicological drugs and cellular bioregulators were promising for inclusion in the traditional methods of treatment of such a severe disease as corneal herpetic ulcer. Positive results are achieved 2 times faster with complex treatment. Our experience in the therapeutic treatment of herpetic corneal ulcers has proven high efficiency, low relapse rate and safety of this type of therapy.

Keywords: herpes, corneal ulcer, traditional methods of treatment, organopreparations, antihomotoxicology.

Вирус герпеса в 70% случаев является причиной всех вирусных кератитов, включая и язвы роговицы [1].

В настоящее время спектр лечения герпетических язв роговицы постоянно пополняется новыми эффективными аллопатическими препаратами. Но при лечении пациентов иногда недооценивается роль синдрома эндогенной интоксикации. Известно, что болезнь – это защитный ответ организма на агрессию токсинов, попытка самого организма избавиться от этих токсинов [2]. Согласно учению Н.Н. Reckeweg (1905-1985) - основоположника теории гомотоксикологии - к любому воспалительному процессу необходимо подходить, реализуя на практике принцип регуляции, а не подавления. В современной клинической медицине

лечение комплексными антигомотоксическими препаратами рассматривают как терапевтическое направление, способствующее помочь организму справиться с интоксикацией. Основной целью антигомотоксической терапии является: ограничение поступления гомотоксинов; дренажная и дезинтоксикационная терапия; иммуностимуляция и иммуномодуляция; активация метаболизма пораженных тканей. Как показали последние исследования, данный класс препаратов не только способен дозозависимо регулировать уровень основных ферментов в цикле метаболизма арахидоновой кислоты, играющих ведущую роль в запуске воспалительных процессов в организме, но и обеспечивает устойчивость достигнутого противовоспалительного эффекта посредством подавления активности фактора ядерной транскрипции каппа В (NFκB) [2]. Таким образом, гомотоксикология базируется на новейших достижениях молекулярной биологии. В создании комплексных биологических препаратов лежит многолетний опыт и многочисленные испытания в области гомотоксикологии [2; 3].

Наряду с этим для лечения вирусных инфекций и их осложнений широко используются и клеточные препараты [4-6]. В экстракты входят клеточные биофакторы и биомолекулы, выделенные из цитоплазмы клеток фетальных тканей и органов специально выращиваемых здоровых животных, путем использования гипоаллергенной технологии сепарации, фракционного насыщения и гомеопатического разведения. Состав биомолекул чрезвычайно разнообразен: пептиды, протеины, липиды, нуклеиновые кислоты, цитаминны, факторы роста, медиаторы, ферменты, микроэлементы, витамины и др. биомолекулы [7; 8]. Такие экстракты не вызывают аллергических реакций. Органопрепараты - это нативные биомолекулы, не подвергающиеся трансформации, с высокой биодоступностью и усвояемостью. Благодаря этому нейротропные органопрепараты активируют синтез и высвобождение нейротрофических факторов в местах патологии и повреждения, создают микрозащиту для еще неповрежденной ткани, а также ликвидируют клеточные дефекты и восполняют их, выступая в качестве эталона биохимизма ткани. Этот механизм является пусковым в развитии регенеративных и ревитализирующих реакций. За раскрытие механизма этого эффекта, называемого органным тропизмом, американский исследователь Г. Блобель был удостоен Нобелевской премии по медицине. Основоположником клеточной технологии производства органопрепаратов является врач-исследователь Karl E. Theure.

#### Цель исследования

Оценить эффективность традиционных методов лечения герпетической язвы роговицы на фоне антигомотоксических препаратов и клеточных биорегуляторов, специфических к тканям роговицы.

#### Материал и методы исследования

Авторы отобрали группу пациентов из 31 человека (18 из них - первично заболевшие), проходивших лечение в нашей клинике на протяжении 3 лет, с диагнозом: герпетическая язва роговицы. Пациенты обращались с жалобами на режущие боли в глазу, слезотечение, светобоязнь, отек век, красный глаз, сужение глазной щели, невозможность открыть глаз полностью, из-за чего проверка зрения и периметрия были невозможны.

При обращении в клинику пациенты сдавали тест на антитела к *Varicella zoster*. Результаты тестов положительные: IgG > 10,0 ВАУ/мл.

При сборе анамнеза выяснилось, что 9 пациентов проходили лечение у дерматолога по поводу *Herpes zoster*: высыпаний в верхней трети лица (5 пациентов) и средней трети лица (4 пациента); 9 пациентов лечились у вирусолога по поводу водянистых высыпаний вдоль позвоночника с лабораторно подтвержденным возбудителем - *Herpes zoster*.

13 пациентов в разные сроки после перенесенного заболевания обращались к офтальмологу по месту жительства с жалобами на покраснение, слезотечение, ощущение инородного тела. Со слов пациентов, им были назначены глазные лекарственные препараты: пиклоксидин 0,05% по 1 капле 4 раза в день, препарат интерферона 10000 МЕ/мл по 1 капле 4 раза в день, левофлоксацин 0,5% по 1 капле 4 раза в день, декспантенол гель 5% 4 раза в день. После положительного лечения пациенты длительное время закапывали слезозаместительные препараты.

При осмотре на щелевой лампе выявлена смешанная инъеция глазного яблока. При осмотре с применением флуоресцеиновых полосок или 0,1% раствора флуоресцеина обнаружен дефект эпителия и стромы роговицы, экссудат в передней камере.

Всех пациентов, сравнимых по возрасту (55-70 лет) и степени поражения роговицы (язва), разделили на 2 группы.

Пациентам первой контрольной группы (15 человек) авторы назначали стандартную схему лечения герпетических язв роговицы: мазь ганцикловир 0,15% 5 раз в день 14 дней, затем 3 раза в день 7 дней; препарат интерферона 10000 МЕ/мл в каплях 5 раз в день 7-10 дней; антигистаминные препараты; пиклоксидин 0,05% по 1 капле 4 раза в день; левофлоксацин 0,5% по 1 капле 4 раза в день; фенилэфрин 2,5% 2 раза в день для предупреждения спаек и более тяжелых осложнений, а также бромфенак 0,09% по 1 капле 1 раз в день с целью обезболивания (3 пациента в возрасте 64-65 лет боли не чувствовали). С целью бандажирования 1 пациенту пришлось применить мягкую контактную линзу (меняли 1 раз в 7 дней). При положительной динамике контактную линзу отменяли. На 10-й день назначали репаративные препараты: декспантенол гель 5% на 1 месяц. После полного курса лечения ганцикловиром 0,15% и начала эпителизации проводили иммуносупрессию дексаметазоном, начиная с разведения 0.02% - 3 недели, и заканчивая разведением 0.01%. После эпителизации при

выходе на плато кортикостероиды постепенно отменяли. Далее перешли на слезозаместительные капли в течение дня, на ночь назначали декспантенол гель 5%. Двоим пациентам после курса лечения для выравнивания поверхности роговицы применили операцию: ультрафиолетовый кросслинкинг. Пациентам второй группы (16 человек) проводили комбинированное лечение: традиционное, антигомотоксическое фирмы HEEL (Германия), включающее дренажно-дезинтоксикационный, антиэкссудативный препарат Limphomiozot, который более эффективен на начальных стадиях заболевания. Он ликвидирует блокировки и зашлакованность матрикса, что помогает предотвратить поражение клеток; Placenta compositum, повышающий регенерацию и иммунитет, оказывающий регенерирующее действие на ткани; Cerebrum compositum, стимулирующий процессы регенерации, проявляя спазмолитическую эффективность на сосудистое русло.

Препараты: Limphomiozot, Placenta compositum, Cerebrum compositum набирали в шприц 10 мл, меняли иглу на 30G, 4 мм, и вводили подкожно по методу мезотерапии по нижнему и верхнему краю орбиты и в область виска 1 раз в 3 дня № 10. Необходимым лекарственным средством при лечении вирусной патологии является Traumel-S, который обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, антиэкссудативным, регенерирующим и антигеморрагическим эффектом. Этот препарат пациенты применяли по 1 таблетке 3 раза в день (100 таблеток) или по 11 капель 3 раза в день (1 месяц).

Параллельно применяли препараты клеточной терапии фирмы VitOrgan (Германия): NeyDIL Nr.37 (Cornea), который вводили в виде микроинъекций по методу мезотерапии как можно ближе к лимбу №5 через день, затем №10 1 раз в 3 дня (игла 30G, 4 мм), остатки препарата вводили под конъюнктиву. Клеточный пептид, входящий в состав композита Conisan-B, обладающий метаболическим и регенерирующим действием на роговицу, инстиллировали в конъюнктивальную полость по 2 капли 5 раз в день в течение 15 дней, а затем 3 раза в день на протяжении 1 месяца.

После проведенного лечения пациентам выполняли такие стандартные методы диагностики, как определение остроты зрения, биомикроскопия, тонометрия, офтальмоскопия, а также дополнительно: компьютерная периметрия, ультразвуковая доплерография сосудов, электрофизиологические методы исследования для определения количественной и качественной характеристики функционального состояния сетчатки и зрительного нерва, такие как определение порога электрической чувствительности (ПЭЧ), электрической лабильности (ЭЛ), и психофизическое исследование: определение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ).

Функциональное состояние ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов, т.е. внутренних слоев сетчатки, характеризуется методом определения ПЭЧ – минимальная сила

тока, при которой возникает электрофосфен. В норме ПЭЧ составляет 40-80 мкА. Увеличение ПЭЧ указывает на снижение возбудимости ГКС и нарушение функционального состояния внутренних слоев сетчатки. Снижение ПЭЧ (менее 40 мкА) отражает повышенную возбудимость ГКС, что характерно при гипоксии и начальных ишемических процессах. Если величина ПЭЧ при расположении раздражающего электрода с височной и носовой стороны глаза ( $\Delta$  ПЭЧ) различается более, чем на 20 мкА, то это указывает на вовлечение в патологический процесс интрабульбарной части нервных волокон, что наблюдается при дистрофических процессах в макулярной области.

Для тестирования функционального состояния зрительного нерва использовали импульсный электрический ток с частотой от 1 до 60 Гц и определяли критическую частоту исчезновения мельканий электрофосфена - ЭЛ, которая в норме составляет 40-55 Гц. В качестве теста для характеристики частотно-временных параметров зрительного восприятия использовали методику определения КЧСМ монохроматического света: предъявление мелькающего зеленого (535 нм) и красного (660 нм) света. В норме КЧСМ на зеленый свет составляет  $45 \pm 0,5$  Гц. Это выше на 3-4 Гц по сравнению с данными на красный свет ( $42,0 \pm 0,4$  Гц). КЧСМ характеризует функциональное состояние зрительной системы в целом, не зависит от остроты зрения и рефракции, снижается при различных заболеваниях сетчатки и зрительного нерва. В случаях преимущественного нарушения функционального состояния центральной зоны сетчатки в большей степени снижается КЧСМ на красный свет; при поражении нервных волокон наблюдается более выраженное снижение КЧСМ на зеленый свет. КЧСМ является критерием оценки активности многих процессов: электрофизиологических, энергетических, метаболических и биохимических. Критическую частоту слияния мельканий (КЧСМ) исследовали после того, как прекращались такие жалобы, как слезотечение и светобоязнь (обычно через 1 месяц после лечения). Таким образом, изменения показателей методов ПЭЧ, ЭЛ и КЧСМ представляют собой симптомокомплекс количественных и качественных нарушений сетчатки и ЗН. Контрольный осмотр при положительной динамике проводился на сроках 7 дней, 1 месяц, а затем каждые 6 месяцев. Срок наблюдения составил 3 года. Статистический анализ выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 26. Параметрические данные сравнивали с использованием t-теста Стьюдента. Различие считали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

У пациентов второй группы на 7-й день отмечалась устойчивая положительная динамика: открылся глаз, уменьшилась светобоязнь, начал рассасываться экссудат в передней камере, края и дно язвы стали приобретать более четкие очертания. Поверхность роговицы к окончанию лечения стала ровной и блестящей. Эпителизация была полная. Анализируя

клинические данные, авторы получили следующие результаты: у пациентов 1-й группы максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) повысилась на 0.4 в 30% случаев, на 0.2-0.3 в 43,7%, на 0.1 в 23% и меньше, чем на 0.1, в 3 глазах. В контрольной группе также наблюдали улучшение остроты зрения, однако повышение МКОЗ было на 0.2-0.3 в 49,3%, на 0.1 в 32,4% и меньше, чем на 0.1, в 18,3% случаев. По данным компьютерной периметрии, которую проводили через 1 месяц после лечения, площадь абсолютных скотом (ПАС) уменьшилась у всех пациентов 2-й группы: минимальное уменьшение ПАС на 6,7% произошло в 25,3% случаев, максимальное уменьшение ПАС на 21% наблюдали в 36,6% случаев. В контрольной 1-й группе ПАС уменьшилась на 3,2% в 28,2% случаев, на 15-17% - в остальных случаях. Острота зрения и компьютерная периметрия были проверены через 3 и 6 месяцев после лечения. Из 31 пациента МКОЗ составила 1.0, а данные компьютерной периметрии приблизились к идеальным у 7 человек. МКОЗ 0.5-0.9 и компьютерную периметрию с различной степенью абсолютных и относительных скотом выявили у 24 пациентов, которые имели сопутствующие глазные заболевания (возрастные помутнения в хрусталике различной степени - 6 пациентов; сухая форма возрастной макулодистрофии в сочетании с начальными помутнениями в хрусталике - 9 пациентов; гипертоническая ангиопатия в сочетании с незрелой возрастной катарактой - 5 пациентов; диабетическая ангиопатия - 4 пациента). Один пациент через 7 месяцев, а второй через 10 месяцев (1-я группа) вернулись с рецидивом язвы роговицы и были пролечены комбинированным методом. Таким пациентам была назначена противовирусная мазь: ганцикловир 0,15% 5 раз в день 14 дней, затем 3 раза в день 7 дней. Дополнительно назначили антигомотоксическую и клеточную терапию в полном объеме. После повторного курса состояние пациентов улучшилось. Через 2 года клинический и косметический эффекты лечения роговицы наблюдались без отрицательной динамики. Троице пациентам назначено контрольное обследование через 6 месяцев для решения вопроса об оперативном лечении катаракты.

Поврежденные клеточные структуры роговицы действуют как источник токсических медиаторов, что выражается вовлечением в патологический процесс ряда систем глаза, имеющих отношение к метаболизму, микроциркуляции, всей сосудистой сети глазничного региона, клеток и нервных волокон сетчатки и зрительного нерва. С целью контроля за эффективностью лечения исследование состояния сетчатки и интрабульбарной части зрительного нерва ПЭЧ, ЭЛ и КЧСМ проводили через 3 и 6 месяцев (табл. 1, 2). Срок наблюдения за данными параметрами у 14 пациентов составил 3 года.

Таблица 1

Количественная оценка функционального состояния сетчатки и зрительного нерва через 3 и 6 месяцев после лечения пациентов с язвой роговицы

Пациенты	Порог электрической чувствительности (мкА)			Эл. лабильность (Гц)
	височная	носовая	ΔПЭЧ	
1-я гр. на сроке 3 месяца	157 ±4,30	107 ±3,70	50	28 ±0,50
1-я гр. на сроке 6 месяцев	82 ±3,70	52 ±2,10	30	31 ±0,45
2-я гр. на сроке 3 месяца	157 ±4,40	110 ±3,70	47	29 ±0,50
2-я гр. на сроке 6 месяцев	123 ±3,50	83 ±2,50	40	35 ±0,55

Таблица 2

Динамика критической частоты слияния мельканий через 1 месяц после лечения пациентов с язвой роговицы

Пациенты	Зеленый свет КЧСМ	Красный свет КЧСМ	Синий цвет КЧСМ
1-я гр. на сроке 3 месяца	25±0,37	25,20±0,40	25 ±0,400
1-я гр. на сроке 6 месяцев	30,50 ±0,40	31,50 ±0,38	30 ±0,40
2-я гр. на сроке 3 месяца	25,30 ±0,40	28,60 ±0,48	25 ±0,38
2-я гр. на сроке 6 месяцев	34,40±0,35	35 ±0,43	33,80 ±0,40

Показано, что как в 1-й, так и во 2-й группах отмечается достоверное улучшение функций внутренних слоев сетчатки и зрительного нерва ( $p \leq 0,05$ ) и пространственно-частотных механизмов зрительного восприятия. Авторы считают, что при лечении восстанавливаются функции нервных элементов, которые были работоспособны, но не проводили возбуждение в полном объеме из-за язвы роговицы, на что указывает уменьшение ΔПЭЧ и увеличение Эл. Пациенты также отмечают субъективное улучшение качества зрения.

В доплерографических исследованиях на сроке наблюдения 3 месяца показано, что при комплексном лечении в большей степени, чем при аллопатическом лечении, улучшается

объёмная и линейная скорость кровотока в задних цилиарных артериях, а также в сосудистой системе глазничного региона (табл. 3).

Таблица 3

Гемодинамические показатели через 3 месяца после лечения пациентов с язвой роговицы

Гемодинамические показатели	1-я группа, М± m	2-я группа, М± m	P
Средняя скорость кровотока	8,61 ±0,45	11,65±0,50	<0,05
Объёмная скорость кровотока	3,25 ±0,15	4,52 ±0,19	<0,05

Выявлено, что при комплексном лечении с применением гомотоксикологических и клеточных препаратов улучшение проведения зрительной информации и переработка сенсорного сигнала происходит более эффективно и быстрее по сравнению с применением только аллопатических препаратов. Целостность роговицы восстанавливается быстрее, чем функции нервных элементов и гемодинамических показателей. Только через 6 месяцев функциональные показатели сетчатки, зрительного нерва и гемодинамические показатели у пациентов из 1-й группы приблизились к показателям 2-й группы пациентов.

Таким образом, клинические результаты показали перспективность включения гомотоксикологических препаратов и клеточных биорегуляторов в помощь традиционным методам лечения такого тяжелого заболевания, как герпетическая язва роговицы. Положительный результат достигается в 2 раза быстрее при комплексном лечении. Только у 2 человек из 31 возникли рецидивы заболевания, которые удалось купировать за 21 день. Метод гомотоксикологии подобен тонкой настройке сложного прибора, а препараты клеточной терапии помогают не только быстрее заместить дефект роговицы, но и вернуть ей прозрачность. В результате адекватной коррекции метаболических и биохимических процессов при комплексном лечении язвы роговицы создаются условия к восстановлению проведения возбуждения на более высоком функциональном уровне, улучшение микроциркуляции и, вследствие этого, уменьшение явлений гипоксии.

### **Выводы**

Корректирующее воздействие комплексного лечения на многие звенья патологической цепочки при язве роговицы раскрывает перспективность его использования и дает возможность рекомендовать для применения в клинической практике. Авторами разработан принципиально новый подход к комплексному лечению пациентов с герпетической язвой роговицы, включающий адекватное воздействие как на роговицу, так и на структуры глаза других модальностей (например, улучшение микроциркуляции в задних цилиарных артериях).

## Список литературы

1. Исаков В.А., Архипова Е.И. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. 2013. 670 с.
2. Марьяновский А.А. Биорегуляционные принципы антигомотоксической терапии // Гомотоксикология и антигомотоксическая терапия: современный подход к пациенту и уникальные практические решения: материалы международного симпозиума. М., 2015. С. 20.
3. Шигина Н.А., Куман И.Г., Коршунова Н.К., Хейло Т.С. Опыт применения антигомотоксической терапии у пациентов с различными заболеваниями сетчатки и зрительного нерва // Биологическая медицина. 2009. № 2. С. 56-60.
4. Непомнящих В.А. Клеточные биорегуляторы в комплексной терапии глазных болезней. М.: РегБиоМед, 2010. 136 с.
5. Абдумаликов Р.А. Гущин А.Ю., Княжеченко Е.В., Ролик О.И., Чельшева Ч.Н. Пептидные биорегуляторы в педиатрии: руководство / Под ред. И.С. Ролика. М.: РегБиоМед, 2014. 336 с.
6. Ролик И.С., Ролик О.И. От пептидной терапии до пептидной трансплантации: 15- лет клеточным биорегулятором VitOrgan в России // Ревитализация. 2015. № 10. С. 2-9.
7. Еричев В.П., Ловпаче Дж.Н., Яременко Т.В. Пептидные биорегуляторы: способ введения и эффективность // Вестник офтальмологии. 2020. № 2. С. 56-62.
8. Деркач А.В., Трофимова С.В. Лечение возрастной макулодистрофии комплексом пептидных биорегуляторов // Врач. 2021. № 5. С. 84-86.