

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТЕФЛАЗИДУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПОСТТРАВМАТИЧНИМИ УВЕЇТАМИ

С.В. Сергієнко, А.М. Петруня

*Луганський державний медичний університет,
відділ екологічної генетики та імунології Українського
наукового центру медичної генетики МОЗ та НАН України*

В сучасній офтальмології залишається вельми актуальною проблема підвищення ефективності лікування посттравматичного увеїту (ПТУ) після проникаючих поранень очного яблука. Велика увага фахівців до цієї проблеми обумовлена зниженням візуальних закінчень після травми, тривалим перебігом запального процесу, нерідким розвитком симпатичної офтальмії або ендоефтальміта з наступною загибеллю ока [1, 3].

На жаль, в сучасних умовах лікування даної патології являється не завжди ефективним, що викликає необхідність повторних курсів терапії та навіть оперативних втручань (нерідко і профілактичної енуклеації травмованого ока для профілактики симпатичного запалення) [2, 4, 10]. Незважаючи на значний арсенал протизапальних засобів, до теперішнього не розроблений досить ефективний метод лікування хворих на ПТУ [5, 6, 7], тому слід вважати перспективним та необхідним подальше вдосконалення методів патогенетично обґрунтованого лікування та медичної реабілітації під час диспансерного спостереження хворих з даною патологією.

Метою нашого дослідження було визначення клінічної ефективності нового вітчизняного препарату Протефлазид при лікуванні хворих на ПТУ.

Протефлазид – новий український препарат рослинного походження, екстракт, який містить флавоноїди глікозидів диких злаків *Deschampsia catapitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L. Він зареєстрований як системний противірусний засіб, що володіє також імуномодулюючою, антиоксидантною, адаптогенною, мембраностабілізуючою та апоптозомодулюючою активністю, є індуктором синтезу ендogenous альфа-, гамма-інтерферону [9].

Матеріали і методи

Під нашим спостереженням знаходилося 39 пацієнтів (39 очей) з посттравматичними увеїтами (після проникаючого поранення ока) віком від 18 до 45 років. Для вивчення ефективності використання запропонованої нами комбінації препаратів спостерігаємі нами пацієнти були розділені за випадковою ознакою на 2 групи, які виявилися рандомізованими за віком і клінічними особливостями ураження увеального тракту.

Основну групу склали 21 пацієнт (21 око), які поряд із загальноприйнятою терапією додатково отримували протефлазид (який призначали по 5 крапель тричі на день усередину через одну годину після їжі протягом першого тижня лікування, потім – по 10 крапель тричі на день усередину протягом другого та третього тижня).

До групи співставлення увійшли 18 хворих (18 очей), які лікувались тільки за традиційною схемою з використанням кортикостероїдів, мідріатиків, антибіотиків, протизапальних та знеболюючих препаратів, антигістамінних засобів, фізіотерапевтичних процедур (електро- та фонофорез, УВЧ) а у стадії стихання запального процесу – ферментної терапії.

Поряд із загальноприйнятим офтальмологічним та лабораторним обстеженням у обстежених хворих проводились спеціальні імунологічні та біохімічні тести. Визначався вміст Т-, В-лімфоцитів, Т-хелперів/індукторів, Т-супресорів/кілерів в цитотоксичному тесті [12] з застосуванням моноклональних антитіл класів CD3, CD4, CD8 фірми Ortho Diagnostic Systems Inc. (США). Вираженість аутоімунних реакцій оцінювали за допомогою реакції гальмування міграції лімфоцитів (РГМЛ) у капілярному тесті з антигенами увеального тракту (U-Ag) та сітківки (S-Ag) а також аутоантигеном тимуса (ТА) [13]. Рівень циркулюючих імунних комплексів визначали засобом преципітації у 2,0%, 3,5% та 6% розчинах поліетиленгліколя з молекулярною масою 6000 дальтон за Digeon et al. в модифікації [11] з виділенням фракцій велико-, середньо- та дрібномолекулярних комплексів. Вираженість синдрому "метаболическої" інтоксикації оцінювали за рівнем речовин середньої молекулярної маси ("середні молекули") [8].

Отримані результати та їх обговорення

В наших попередніх дослідженнях було встановлено, що до початку лікування у хворих на ПТУ розвиваються явища гіпосупресорного варіанту вторинного помірно вираженого імунодефіцитного стану з

активацією аутоімунних та імунокомплексних реакцій, зі зниженням активності місцевих факторів імунітету та неспецифічної антиінфекційної резистентності а також синдром ендогенної метаболічної інтоксикації.

Включення до курсу лікування хворих на ПТУ протеклазиду сприяло більш швидкому поліпшенню клінічних, офтальмологічних та функціональних даних, нормалізації імунних показників, стану системи антиоксидантного захисту, зниженню рівня активності ПОЛ та відновленню енергетичного гомеостазу у переважній більшості хворих, пролікованих запропонованою комбінацією, ніж в групі співставлення (які лікувались тільки загальноприйнятими засобами).

Так вміст Т-лімфоцитів у пацієнтів основної групи після закінчення лікування підвищувався до $66,2 \pm 1,8$ % (з похідного значення $52,3 \pm 1,9$ %), що достовірно не відрізнялось від норми. Рівень Т-хелперів наближався до нижньої межі норми і дорівнював $43,6 \pm 1,2$ % (при значенні до лікування $30,2 \pm 1,5$ %). Аналогічна динаміка спостерігалась і з боку Т-супресорів – їх вміст з $16,3 \pm 0,9$ % після лікування підвищувався до $22,5 \pm 0,8$ %. Внаслідок таких змін співвідношення імунорегуляторних субпопуляцій незначно підвищувалось але достовірно не відрізнялось не від похідного значення, не від норми. Серед хворих групи співставлення зберігалась Т-лімфопенія на рівні $55,6 \pm 2,1$ %, при цьому, імунорегуляторний індекс CD4/CD8 достовірно не відрізнявся від нормального, оскільки мале місце майже паралельне зменшення рівнів Т-хелперів та Т-супресорів (відповідно $32,8 \pm 1,3$ та $17,5 \pm 1,1$ %).

За даними РГМЛ показники МІ з U-Ag і S-Ag у пацієнтів основної групи після лікування склали відповідно $0,88 \pm 0,01$ та $0,92 \pm 0,009$, що достовірно ($P > 0,05$) не відрізнялось від норми. В той же час, у хворих групи співставлення дані показники зберігали початкові значення і склали (у той же послідовності) $0,43 \pm 0,005$ та $0,58 \pm 0,007$.

Рівень ЦІК після лікування з використанням протеклазиду знижався до $2,06 \pm 0,04$, що лише в 1,1 рази перевищував норму ($P > 0,05$), але в 1,5 рази був нижче початкового значення ($P < 0,01$). При цьому відновлювався і їх фракційний склад: сумарний вміст найбільш патогенних дрібно- та середньомолекулярних імунних комплексів зменшувався з $73,5 \pm 0,2$ % до $52,4 \pm 0,6$ % ($P < 0,01$), тобто наближався до нормального значення.

Після лікування за традиційною схемою концентрація ЦІК в 1,4 рази перевищувала норму ($P < 0,01$) і лише в 1,2 рази була менше вихідного значення ($P > 0,05$). Також зберігався підвищений вміст дрібно- та середньомолекулярних імунних комплексів – сумарно $65,8 \pm 0,4$ %.

З цього слідує, що під впливом запропонованого лікування відбувалось не тільки підвищення імунологічної реактивності, але і відновлення імунної толерантності, зменшення активності імунокомплексних та аутоімунних реакцій.

Завдяки застосуванню протеклазиду у пацієнтів з ПТУ швидше купірувався синдром “метаболічної” інтоксикації, що проявлялось зменшенням вмісту у сироватці крові осіб основної групи з $2,75 \pm 0,12$ г/л до $0,68 \pm 0,03$ г/л. В той же час після завершення лікування традиційними засобами даний показник зменшувався лише до $1,45 \pm 0,06$ г/л (при нормі $0,52 \pm 0,02$ г/л).

Встановлено, що протеклазид добре переносився хворими. При цьому нами не було відзначено випадків розвитку небажаних побічних реакцій від застосування цього препарату, у тому числі алергічних.

При диспансерному спостереженні пацієнти, що були під нашим наглядом, підлягали повторному комплексному обстеженню через 2 місяця після завершення лікування. При цьому результати імунологічних та біохімічних тестів мали суттєві відмінності між пацієнтами основної групи та групи співставлення.

Так вміст загальної популяції Т-лімфоцитів у пацієнтів основної групи складав $64,2 \pm 1,1$ %, у осіб групи співставлення – $55,3 \pm 0,9$ %, що було відповідно в 1,1 ($P > 0,05$) та в 1,3 ($P < 0,01$) рази менше нормального значення. З боку імунорегуляторних субпопуляцій у хворих, які отримували запропоноване нами лікування простежували зберігання на нижній межі норми як рівня Т-хелперів, так і вмісту Т-супресорів, тому значення імунорегуляторного індексу також достовірно не відрізнялось від норми. Серед пацієнтів, що лікувались за загальноприйнятою схемою, нажаль, відмічалось подальше зменшення кількості і CD4⁺ і CD8⁺-клітин, причому більш вираженого спаду зазнавали лімфоцити з хелперною активністю, тому індекс CD4/CD8 мав тенденцію до прогресуючого зниження навіть по відношенню до аналогічного показника при завершенні лікування.

При постановці РГМЛ з аутоантигенами тканин органа зору майже у всіх пацієнтів основної групи МІ не відрізнялись від нормального значення більш, ніж на 8%. Серед хворих групи співставлення відстежувались різноспрямовані тенденції динаміки МІ. Так у третини осіб мало місце ще більше зниження МІ (у порівнянні з рівнем після закінчення лікування) з одним чи більше аутоантигеном. У решти пацієнтів групи співставлення відмічалось більш чи менш виражене підвищення (у порівнянні з рівнем після закінчення лікування) значень МІ. Проте, середні значення МІ серед хворих, які лікувались без застосування протеклазиду, залишались значно нижчими по відношенню до норми: з U-Ag складав $0,72 \pm 0,006$ (в 1,4 рази менше норми, $P < 0,05$), з S-Ag – $0,58 \pm 0,004$ (в 1,7 рази менше норми, $P < 0,01$), з ТА – $0,62 \pm 0,006$ (в 1,6 рази менше норми, $P < 0,01$).

У пацієнтів основної групи під час диспансерного спостереження рівень ЦІК лише в 1,2 рази перевищував нормальне значення ($P > 0,05$) і складав $2,25 \pm 0,05$ г/л. Їх фракційний склад також суттєво не

відрізнявся від фізіологічного, при цьому сумарний вміст найбільш патогенних дрібно- та середньомолекулярних імунних комплексів дорівнював $58,4 \pm 0,5\%$.

Після лікування за традиційною схемою у пацієнтів через 2 місяця зберігалась підвищена (в 1,4 рази у порівнянні з нормою, $P < 0,01$) концентрація ЦІК, також зберігався підвищений вміст дрібно- та середньомолекулярних імунних комплексів – сумарно $79,2 \pm 0,5\%$. До того ж, при індивідуальному аналізі імунограм встановлено, що майже у кожного п'ятого пацієнта групи співставлення відбувалось подальше (у порівнянні з рівнем при завершенні лікування) зростання вмісту ЦІК, а у кожного восьмого спостерігалось поглиблення зсувів їх фракційного складу за рахунок подальшого накопичення середньомолекулярних імунних комплексів.

Дуже цікавою знахідкою було констатування у пацієнтів групи співставлення збереження синдрому метаболічної інтоксикації навіть через два місяця після завершення лікування, що проявлялось підвищенням до $0,93 \pm 0,01$ г/л (в 1,5 рази більше норми, $P < 0,05$) концентрації речовин середньої молекулярної маси. В цей же час у осіб основної групи відзначено повне купірування даного патологічного стану на підставі того, що середнє значення вмісту СМ дорівнювало $0,57 \pm 0,03$ г/л без достовірної різниці від норми.

Таким чином, призначення для лікування хворих на ПТУ протекфлазиду дозволяє досягнути стійкої нормалізації імунологічної реактивності з відновленням імунологічної толерантності, максимального зменшення активності аутоімунних та імунокомплексних реакцій, купіруванню синдрому „метаболічної” інтоксикації.

В клінічному плані лише у 2 пацієнтів (9,5%) основної групи протягом диспансерного спостереження реєстрували рецидиви запального процесу увеального тракту. Протягом того ж самого періоду серед осіб групи співставлення рецидиви увеїтів мали місце в 5 спостереженнях (27,8%); при цьому у 2 з них (11,1%) запальний процес поширювався на всі складові увеального тракту з розвитком панувеїту. Отже, проведення диспансерного спостереження за хворими обох груп дозволило відмітити, що стійка клінічна ремісія в групі хворих, які вживали протекфлазид досягалась в 2,9 рази частіше, ніж при лікуванні загальноприйнятими засобами.

Вищевикладене дозволяє вважати доцільним та перспективним рекомендувати застосування нового вітчизняного препарату протекфлазид в офтальмологічній практиці для лікування хворих з посттравматичними увеїтами.

Л і т е р а т у р а

1. Архипова Л. Т., Гундорова Р. А. *Лечение и профилактика симпатической офтальмии: Метод. рекомендації.* – М., 1990.
2. Бариліак І.Р., Гаврилюк Ю.Й. *Навколишнє середовище і генетика // Довкілля та здоров'я.* - 1996. - № 1. - С. 30-33.
3. Гундорова Р. А., Малаев А. А., Южаков А. М. *Травмы глаза.* М., 1986.- С. 364.
4. Зайцева И.С., Канцельсон Л. А. *Увеиты.* – М.: Медицина, 198.– 320 с.
5. Канцельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. *Сосудистые заболевания глаза.* - М.: Медицина, 1990.- 272 с.
6. Логай И.М., Петруня А.М., Пантелеев Г.В. *Имунопатологические нарушения у больных с проникающими ранениями глаза // Офтальм.журн.-1999.- № 4.- С. 240-246.*
7. Логай И.М., Петруня А.М., Пантелеев Г.В. *Использование антраля и вилозена в комплексной терапии больных с посттравматическими увеитами // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. Зб. наук. праць.- Випуск 2 (34).- Київ; Луганськ; Харків, 2001.- С. 254-259.*
8. Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. и др. *Способ определения "средних молекул" // Лаборат. дело.- 1991.- № 10. - С.13-18.*
9. *Протекфлазид: Информационные материалы по свойствам и методикам применения.* - Киев, 2002.-69 с.
10. Слепова О.С., Зайцева Н.С., Егорова Э.В. и др. *Изучение аутоиммунных реакций глаза в условиях хирургической травмы // Офтальмохирургия.* - 1992. - № 1. - С.64 - 69.
11. Фролов В.М., Бойченко П.К., Пересадин Н.А. *Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врачеб. дело.- 1990.- № 6. - С. 116-118.*
12. Фролов В.М., Пересадин Н.А. *Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных //Лаборат.дело.- 1989. - № 6.- С.71-72.*
13. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., Голубка И.С. *Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней.* - Киев: Здоров'я, 1985. - 160 с.