

УДК 617.721–002–022.6–036+57.083.3–085

## Динамика клинического состояния глаза и показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных иридоциклитом под влиянием противовирусного препарата аллокин альфа

Н. В. Коновалова, д-р мед наук, Н. И. Храменко, канд. мед. наук,  
Л. Н. Величко, канд. мед. наук, А. Я. Новик, канд. мед. наук,

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

E-mail: filatov.uveitis@gmail.com

**Актуальность.** Воспалительные заболевания сосудистого тракта глаза — иридоциклиты — актуальный вопрос не только в клиническом, но и в социальном отношении, учитывая высокую частоту этой патологии и инвалидизации вследствие заболевания.

**Цель.** Изучить динамику клинического состояния глаз и состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных иридоциклитом под влиянием противовирусного препарата аллокин-альфа.

**Материал и методы.** Проведено лечение больных острыми и хроническими иридоциклитами (41 больной), получавших противовирусный препарат аллокин-альфа в отделении воспалительных заболеваний глаз ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины».

**Результаты.** В процессе лечения наблюдается статистически значимое повышение ИРИ от 1,16 до 2,00, количество Т-лимфоцитов от  $38,2 \pm 0,53$  до  $63,4 \pm 1,19$  %, а также снижение CD-19 лимфоцитов от 24,4 до 21,8 %, что приближается к нормальным показателям к 18 дням терапии. В результате лечения повысилась острота зрения.

**Вывод.** Использование противовирусного препарата аллокин-альфа позволяет повысить эффективность лечения больных вирусными иридоциклитами, добиться повышения остроты зрения на фоне стихания всех признаков воспаления.

**Ключевые слова:** иридоциклит, аллокин-альфа

**Актуальность.** Иридоциклиты — широко распространенное, склонное к частым рецидивам заболевание, которому подвержены люди молодого, трудоспособного возраста — от 5 до 30 %, по данным различных авторов, и в 25 % случаев являющееся причиной инвалидности по зрению, что определяет значимость и актуальность выяснения патогенетических звеньев в развитии этого заболевания [8]. За последние десятилетия открыто большое количество опасных вирусов, вызывающих смертельные заболевания (вирус Эбола, ВИЧ, вирус Марбург и др.), вирусы активно мутируют, происходит рекомбинация в геноме вариона и формирование резистентности вирусов к традиционной терапии. Иммунная система человека не всегда успевает препятствовать репликации вирусов в организме, на фоне длительно персистирующей вирусной инфекции развивается иммунная недостаточность. В условиях сниженного иммунитета у пациентов различных возрастных групп глаз становится частой мишенью для вирусной атаки. За последние десятилетия возрос удельный вес вирусных инфекций как этиологического фактора в развитии эндогенных увеитов. Вирусные инфекции (ВИ) утвердились и широко распространены в человеческой популяции, поражая все органы и системы организма хо-

зяина, протекая в острой, подострой и хронической форме. Сегодня вирусные инфекции рассматриваются как системное заболевание организма [1]. Комитет экспертов ВОЗ прогнозировал серьезную заболеваемость ВИ в текущем столетии, а Европейское бюро ВОЗ еще в 1987 г. опубликовало доклад, в котором указывалось, что «...герпесвирусные инфекции будут определять будущее инфекционной патологии в XXI веке». К офтальмологам ежегодно обращается от 300 до 500 тыс. чел. с различными формами герпеса, причем больные с герпетическими кератитами и иридоциклитами составляют примерно 60 % от общего числа больных [6].

Определена роль иммунных реакций при развитии воспаления в увеальном тракте. Известно, что при активации клеточного иммунитета (по типу гиперчувствительности замедленного типа), к очагу воспаления мигрируют нейтрофилы и макрофаги, вследствие их активности сдерживается размножение возбудителей патологического процесса. Состояние иммунной системы у больных увеитами в значительной мере определяется выработкой

иммунокомпетентными клетками цитокинов, участвующих в формировании системного и местного иммунного ответа при различных заболеваниях глаз [4, 5, 7, 10].

Учитывая данные литературы о перспективных результатах лечения увеитов с использованием рекомбинантного интерферона [2, 13], механизм действия которого заключается в способности индуцировать образование высоких титров эндогенных интерферонов [9, 12], а также тот факт, что основными продуцентами его являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты [14], представляется целесообразным выяснить наличие связи между направленностью и выраженностью изменений клеточного и гуморального звеньев иммунитета при развитии воспаления в увеальном тракте с учетом клинических признаков заболевания и сдвигами в цитокиновом звене иммунитета (по данным о содержании интерферонов в сыворотке крови). Кроме того, проведение иммунологических исследований в динамике заболевания позволит корректировать назначаемое патогенетическое и этиотропное лечение, учитывая степень выраженности нарушений у конкретного пациента. В ответ на способность естественных киллеров осуществлять контроль над распространенностью вирусной инфекции уже в первые часы после заражения, многие вирусы вырабатывали механизмы для модулирования активности НК клеток, «скрываясь» от активации иммунной реакции. Поэтому необходимость использования противовирусного препарата с иммуномодулирующей активностью, повышающего иммунобиологическую резистентность организма, очевидна.

Аллокин-альфа — антивирусный препарат, представитель нового семейства антивирусных пептидов природного происхождения, единственный из иммуностимуляторов в Украине, который непосредственно активирует природные киллеры (НК), действует непосредственно в очаге поражения, не вызывая гиперреакции в иммунной системе. Принадлежит к клинико-фармакологической группе «Противовирусный и иммуномодулирующий препарат. Индуктор синтеза интерферона».

Аллокин-альфа представляет собой синтетический линейный цитокиноподобный олигопептид с молекулярной массой 1265 дальтон и состоит из 13 L-аминокислот, действующим веществом является аллоферон. Его действие направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными) киллерами (НК), нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса [11] и лизис цитотоксическими лимфоцитами дефектных клеток.

**Цель.** Изучение динамики клинического состояния глаз и показателей клеточного и гуморального

иммунитета у больных иридоциклитами под влиянием противовирусного препарата аллокин-альфа.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 41 человек (41 глаз) с острым и хроническим иридоциклитом, которые проходили стационарное лечение в отделении воспалительной патологии глаз ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины». Средний возраст пациентов —  $38,1 \pm 13,2$  лет. Острый иридоциклит диагностирован у 11 больных (26,8 %), рецидив хронического иридоциклита — у 30 человек (73,2 %). У всех пациентов была подтверждена вирусная этиология процесса (по данным ИФА — ВПГ1 и ВПГ2). Всех пациентов, находящихся под нашим наблюдением, согласно данным показателей остроты зрения, мы разделили на четыре группы. В первую группу вошли больные, острота зрения которых была ниже 0,1; во вторую группу попали пациенты с остротой зрения 0,1–0,3; в третью группу — больные с остротой зрения 0,35–0,6 и в четвертую — 0,7–1,0. Контрольная группа состояла из 20 здоровых человек. Клинические проявления иридоциклитов: смешанная инъекция сосудов конъюнктивы, запотелость эндотелия роговицы, преципитаты на эндотелии роговицы, экссудат в передней камере, задние синехии, интенсивные помутнения в стекловидном теле, у 2 больных (4,8 %) диффузный отек в области макулы. Внутриглазное давление у всех пациентов было в пределах нормы. Все пациенты получали лечение противовирусным препаратом аллокин-альфа подкожно через день по 1 мг (разводится в физиологическом растворе, на курс лечения от 6 до 9 инъекций). Лечение проводилось на фоне мидриатиков атропина и мезатона для разрыва задних синехий, парабульбарных инъекций дексаметазона № 5.

Все пациенты были обследованы с использованием стандартного офтальмологического протокола исследований, в том числе визометрии, тонометрии, офтальмоскопии, исследования поля зрения и изучения тканевого и гуморального иммунитета.

Имунологические исследования проведены в периферической крови. Показатели Т-клеточного иммунитета (популяция Т-лимфоцитов, а также субпопуляции — Т-хелперы/индукторы и Т-супрессоры/цитотоксические естественные киллеры) определяли гистоиммуноцитологическим методом с использованием МкАТ классов CD 3<sup>+</sup>, CD 4<sup>+</sup>, CD 8<sup>+</sup>, CD 16<sup>+</sup> [11]. Свойство CD 16 (НК-клетки) напрямую убивать инфицированные клетки, либо продуцировать в зоне воспаления цитокины, способствует установлению контроля над распространением вирусов и возможности ограничивать распространенность вируса. Гуморальное звено иммунитета оценивали по уровню В-лимфоцитов (с использованием CD 19<sup>+</sup>- донаторов иммуноглобулинов различных классов) и иммуноглобулинов классов А, М, G методом радиальной иммуно-диффузии в геле по Манчини.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 7.0, используя параметрический критерий Стьюдента и непараметрический критерий  $\chi^2$  с предварительной оценкой нормальности распределения.

## Результаты и их обсуждение

Изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных иридоциклитами вирусной этиологии в процессе лечения препара-

том аллокин-альфа отражены в таблице 1. Начало воспаления протекало на фоне лимфопении, что говорит о вторичной иммунологической недостаточности и сниженной иммунной резистентности организма. Для оценки статуса иммунной системы важно учитывать состояние CD-3, отображающего патологические процессы в больном организме. У пациентов с увеитом наблюдается достоверное снижение количества CD-3 лимфоцитов периферической крови на 41 %,  $p < 0,05$  (табл.1), что ниже данного показателя у пациентов контрольной группы. Данные изменения свидетельствуют о выраженном дефиците общего пула Т-лимфоцитов в группе пациентов с иридоциклитом. Через 18 дней после шести инъекций аллокин-альфа, относительное количество Т-лимфоцитов возросло, от  $38,2 \pm 0,53$  до  $63,4 \pm 1,19$  % ( $p < 0,05$ ).

При воспалительном процессе особое внимание уделяется CD-4 (Т-хелперам), клеткам, играющим важную роль практически во всех иммунных реакциях, опосредуемых клетками и антителами. Различные CD-4 Т-клетки продуцируют разные наборы цитокинов для гуморального иммунного ответа, они известны так же, как и клетки гиперчувствительности замедленного типа — цитокины — для клеточного иммунитета. Кроме того, через этот рецептор ВИЧ проникает в Т-клетку.

Число Т-хелперов до лечения аллокин-альфа было пониженным (на 33,3 % ( $p < 0,05$ ) ниже возрастной нормы). На фоне проводимого лечения их число плавно увеличивалось. Через 18 дней после начала терапии число Т-хелперов стабилизировалось и достигло нормальных показателей.

CD-8 — поверхностная молекула большинства цитотоксических Т-лимфоцитов. Количество Т-супрессоров у всех больных иридоциклитами вирусной этиологии оказалось повышенным по сравнению с контролем. Эта тенденция сохранялась и через 18 дней после начала курса лечения, число Т-супрессоров продолжало оставаться повышенным (на 54 % выше нормы ( $p < 0,05$ )).

Соотношение CD-4 и CD-8 лимфоцитов в периферической крови, обозначаемое как иммунорегуляторный индекс (ИРИ), является диагностически ценным и прогностически информативным показателем для оценки состояния иммунной системы.

Как следует из представленных в таблице 1 данных, в динамике лечения происходит статистически значимое повышение ИРИ от 1,16 до 2,00 ( $p = 0,00008$ ), приближаясь к нормальным значениям в конце терапии.

Изучение динамики изменений CD-19 лимфоцитов показало, что через 18 дней после начала терапии удалось добиться стабильного снижения содержания лимфоцитов CD-19 от 24,4 до 21,8 %.

Учитывая нарушения Т-лимфоцитов у обследованных больных, представляет интерес соотноше-

**Таблица 1.** Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных иридоциклитами вирусной этиологии в процессе лечения препаратом аллокин-альфа

Показатели иммунитета	До лечения n=41	После лечения n=41	Контрольная группа (n=20)
	M±SD	M±SD	M±SD
CD 3 (%)	38,2±0,53	63,7±1,19*	65,1 ± 3,42
CD 4 (%)	32,8±1,26	50,54±1,66*	48,1 ± 6,76
CD 8 (%)	28,1±0,77	25,2±1,18*	16,6 ± 4,78
CD4/CD8	1,16±0,05	2,00±0,08*	2,54 ± 1,67
CD 16 (%)	7,56±1,25	17,7±1,86*	19,4 ± 1,16
CD 19 (%)	24,4±0,8	21,8±0,73*	16,7 ± 3,44
Ig A (мг/мл)	2,8±0,12	2,04±0,03*	1,2 ± 0,3
Ig M (мг/мл)	2,33±0,17	1,21±0,07*	1,19 ± 0,15
Ig G (мг/мл)	18,23±1,32	10,01±0,19*	9,52 ± 1,37

\* — уровень значимости различий до и после лечения —  $p < 0,05$

ние основных иммунорегуляторных субпопуляций CD-4 и CD-8 лимфоцитов. Нами установлены статистически значимые изменения относительного содержания Т-лимфоцитов хелперов в периферической крови, свидетельствующие об аутоиммунных сдвигах в периферической крови у больных по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц. На фоне выраженного дефицита Т-лимфоцитов установлено снижение процентного содержания CD-4 лимфоцитов в периферической крови у больных иридоциклитами вирусной этиологии по сравнению с показателями контрольной группы. Кроме того, значительно выросло число CD 16 (NK) — природных киллеров, что значительно повышает сопротивляемость организма вирусной инфекции.

Что касается состояния гуморального иммунитета у больных увеитом, нами было выявлено увеличение относительного содержания В-общих лимфоцитов и уровня Ig A относительно нормы. Содержание Ig M было повышенным и после курса лечения уменьшилось в два раза и его значение установилось в пределах нормы. Значение Ig G у больных иридоциклитом уменьшилось в процессе лечения вдвое и практически соответствует норме ( $p < 0,02$ ).

Полученные нами данные при определении клеточного и гуморального иммунитета у больных иридоциклитом вирусной этиологии имеют важное практическое значение с точки зрения выбора рационального патогенетически ориентированного лечения, в том числе назначения противовирусной, десенсибилизирующей и иммунокорректирующей терапии, в качестве которой всем пациентам и был назначен аллокин-альфа.

Результаты проведенного лечения показали эффективность проводимой терапии и положительную динамику клинической картины, остроты

**Таблица 2.** Динамика остроты зрения у больных увеитами на фоне лечения

Исследуемая группа	Острота зрения	Количество глаз		Уровень значимости различий по критерию $\chi^2$ в группах до и после лечения
		до лечения	после лечения	
1 группа	< 0,1	12	3	$\chi^2=6,6$ , $p=0,01$
2 группа	0,1–0,3	14	8	$\chi^2=2,2$ ; $p=0,1$
3 группа	0,35–0,6	10	17	$\chi^2=2,7$ $p=0,1$
4 группа	0,7–1,0	5	13	$\chi^2=4,6$ $p=0,03$

зрения. Для оценки эффективности предлагаемого метода лечения больных увеитом нами был использован ряд критериев и, в первую очередь, динамика остроты зрения. Изменения остроты зрения на фоне лечения всех групп пациентов с увеитами представлены в таблице 2.

Согласно данным обследования, количество пациентов с остротой зрения < 0,1 после проведения лечения значительно уменьшилось ( $p=0,01$ ), (табл. 2) в связи с положительной динамикой и повышением остроты зрения до 0,3 и более и переходом этой категории пациентов во вторую и третью группы. Количество больных второй группы с остротой зрения до 0,3 уменьшилось в связи с переходом части пациентов в третью (с остротой зрения 0,31–0,6) и четвертую (с остротой зрения 0,61–1,0) группы. Достоверное увеличение количества глаз ( $p=0,03$ ) с высокой остротой зрения отмечено в 4 группе. Таким образом, подтверждена положительная динамика улучшения зрительных функций у

всех больных острым и хроническим иридоциклитом, получавших лечение препаратом аллокин-альфа. Клинически при иридоциклитах наблюдалось рассасывание экссудата, преципитатов, разрыв задних синехий уже к 3–5 дню от начала терапии. Все пациенты без осложнений перенесли предложенный метод лечения. Аллергических реакций и непереносимости не наблюдалось, что позволяет внедрить использование противовирусного препарата аллокин альфа в широкую практику.

### Выводы

**1.** Курс лечения препаратом аллокин-альфа у больных иридоциклитом вирусной этиологии привел к нормализации иммунного статуса по показателям клеточного и гуморального иммунитета. В результате лечения повысились: относительное количество Т-лимфоцитов от  $38,2 \pm 0,5$  до  $63,4 \pm 1,2$  % и иммунорегуляторный индекс от 1,16 до 2,00 %, а также снизилось относительное количество CD-19 лимфоцитов от 24,4 до 21,8 %. Выросло число CD 16 (NK) — природных киллеров, что значительно повышает сопротивляемость организма вирусной инфекцией и способствует возрастанию иммунобиологической резистентности организма.

**2.** Включение препарата аллокин-альфа в схему лечения передних увеитов позволяет добиться повышения остроты зрения на фоне снижения активности воспалительного процесса.

**3.** В связи с благоприятным клиническим и иммунологическим эффектом, отсутствием у наблюдаемых больных аллергических и других побочных реакций, а также хорошей переносимости аллокина-альфа, возможно внедрение данного препарата в клиническую практику при офтальмопатологии воспалительного генеза.

### Литература

1. Баринский И. Ф. Герпесвирусные инфекции — иммунодефицитные заболевания XXI века // Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. — 2004. — С.5–7
2. Гулиева М. Экспериментальные и клинические исследования глазных капель офтальмоферона в лечении герпетических кератитов / М. Гулиева // Автореф. дисс... канд. мед. наук, 14.00.08 «Офтальмология». — М. — 2006. — 30с.
3. Дегтяренко Т. В. Адаптационное значение иммунного гомеостаза при глазных заболеваниях / Т. В. Дегтяренко // Офтальмол. журн. — 1997. — № 1. — С.1–4.
4. Дроздова Е. А. Иммунологические особенности увеитов при системных заболеваниях / Е. А. Дроздова, Л. Н. Тарасова, С. Н. Теплова, Т. В. Алехина // Вестн. офтальмол. — 2004. — № 4. — С.24–26.
5. Зайнутдинова Г. Х. Особенности системной и местной продукции цитокинов при ревматоидном увеите / Г. Х. Зайнутдинова, В. Б. Мальханов, Н. Е. Шевчук // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7. — № 2. — С. 52–55.
6. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека / В. А. Исаков, Е. И. Архипов, Д. В. Исаков // Руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит., 2006. — 303 с.
7. Метеліцина І. П. Рівень цитокинів у внутрішньоочних рідинах у хворих з регматогенним відшаруванням сітківки / І. П. Метеліцина, Г. В. Левицька, Гаффари Сахбі Бен Мохамед Монсеф // «Одеський медичний журнал». — 2011. — № 4 (126). — С.37–39.
8. Сухина Л. А. Оптимизация диагностики и лечения хронических рецидивирующих увеитов у детей, обусловленных персистирующими внутриклеточными инфекциями / Л. А. Сухина, А. Г. Лысенко, М. Е. Юлиш // Офтальмология. Восточная Европа. — 2014. — № 2 (21). — С. 20–26.
9. Хокканен В. М. Исследование роли цитокинов в течении туберкулезных увеитов / В. М. Хокканен, М. В. Соловьева, В. М. Батаев, О. Г. Ионова // Сбор-

- ник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад». — 13–14 мая 2011 г., Уфа, 2011. — С. 350–352.
10. **Шаимова В. А.** Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз (обзор литературы) / В. А. Шаимова // Офтальмохирургия и терапия. — 2004. — Т. 4. — № 3. — С. 30–32.
  11. **Шишкин М. К.** Герпесвирусные инфекции / М. К. Шишкин, В. А. Исаков, Д. К. Ермоленко // Избранные вопросы терапии инфекционных больных: Руководство для врачей / Под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2005. — С. 636–664.
  12. **Groot-Mijnes J. D.** Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis / J. D. Groot-Mijnes, L. Visser, S. Zuurveen et al. // Am. J. Ophthalmol. — 2010. — V. 150 (5). — P. 628–636.
  13. **Plskova J.** Interferon- $\alpha$  as an effective treatment for non-infectious posterior uveitis and panuveitis / J. Plskova, K. Greiner, J. V. Forrester // Am. J. Ophthalmol. — 2007. — V. 144. — P. 55–61.
  14. **Takase H.** Capacity of ocular infiltrating T helper type 1 cells of patients with non-infectious uveitis to produce chemokines / H. Takase, S. Sugita, C. Taguchi et al. // Br. J. Ophthalmol. — 2006. — V. 90. — P. 765–768.

### Динаміка клінічного стану очей і показників клітинного та гуморального імунітету у хворих на іридоцикліт під впливом противірусного препарату алокін-альфа

Н. В. Коновалова, Н. І. Храменко, Л. М. Величко, А. Я. Новік

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», Одеса (Україна)

**Актуальність.** Запальні захворювання судинного тракту ока — іридоцикліти є актуальним питанням, не тільки в клінічному, але й в соціальному відношенні, враховуючи високу частоту цієї патології та інвалідизації внаслідок захворювання.

**Мета.** Вивчити динаміку клінічного стану очей і стану клітинного та гуморального імунітету у хворих на іридоцикліт під впливом противірусного препарату алокін-альфа.

**Матеріал і методи.** Проведено лікування хворих на гострі та хронічні іридоцикліти — 41 хворий, які отримували противірусний препарат алокін-альфа у відділенні запальних захворювань очей ДУ «Інститут

очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України».

**Результати.** В процесі лікування спостерігається статистично значуще підвищення імунорегулюючого індексу від 1,16 до 2,00, та кількості Т-лімфоцитів від  $38,2 \pm 0,53$  до  $63,4 \pm 1,19$  %, а також зниження CD-19 лімфоцитів від 24,4 до 21,8 %, що наближується до нормальних показників к 18 дням терапії. Внаслідок лікування підвищилася гострота зору.

**Висновок.** Використання противірусного препарату алокін-альфа дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на вірусні іридоцикліти, добитися підвищення гостроти зору на фоні стихання всіх ознак запалення.

**Ключові слова:** іридоцикліт, алокін-альфа.

Поступила 14.11.2016