

УДК: 612.017.1; 617.7-001.5

## Патогенетическая терапия инфекционных осложнений проникающей травмы глаза

З.Х. Дикинов<sup>1</sup>, А.Ф. Баштаненко<sup>2</sup>, М.В. Шкалев<sup>2</sup><sup>1</sup>Медицинский факультет Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова, Нальчик<sup>2</sup>Центр современной медицины Московской академии рынка труда и информационных технологий, Москва

### Pathogenetic therapy of infectious complications of penetrating eye injury

Z.H. Dikinov<sup>1</sup>, A.F. Bashtanenko<sup>2</sup>, M.V. Shkalev<sup>2</sup><sup>1</sup>Medical Faculty of H.M.Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia<sup>2</sup>Modern Medicine Center of Moscow Academy of Labor Market and Information Technologies, Moscow, Russia

#### Аннотация

Изучалась целесообразность применения аминодигидрофталазиндиона натрия (АФГ) и гипербарической оксигенации (ГБО) у больных проникающей травмой глаза, у которых посттравматический период осложнялся внутриглазной инфекцией. Установлена высокая эффективность АФГ в улучшении клинических исходов и предотвращении основных осложнений, коррелирующая с быстрым снижением концентрации в слезной жидкости фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 $\beta$  и неоптерина. Включение в комплексную терапию ГБО потенцировало противовоспалительные эффекты АФГ, что документировано как влиянием на молекулярные маркеры внутриглазного воспаления, так и на основные клинические исходы/осложнения проникающей травмы глаза.

#### Ключевые слова

Проникающая травма глаза, инфекционные осложнения, аминодигидрофталазиндион натрия, гипербарическая оксигенация, неоптерин, цитокины

Ранее мы описали местные [1] и системные иммунные нарушения [2] при проникающей травме глаза (ПТГ). В этих работах были охарактеризованы особенности этих нарушений у больных, у которых посттравматический период осложнился внутриглазной инфекцией. Воспаление увеального тракта представляет собой одну из основных причин субатрофии/атрофии

#### Summary

The purpose of the paper was to determine the expediency of applying sodium aminodihydroftalazindione (APH) and hyperbaric oxygenation (HBO) in patients with penetrating eye injury, which was complicated by posttraumatic intraocular infection. The high efficiency of APH was demonstrated in improving clinical outcomes and preventing major complications, which correlated with a rapid decrease in the tear fluid concentrations of tumor necrosis factor, interleukin-1 $\beta$  and neopterin. Addition of HBO in complex therapy potentiated anti-inflammatory effects of APH, which was documented by the influence on molecular markers of intraocular inflammation and the main outcomes/complications of penetrating eye injury.

#### Keywords

Penetrating eye injury, infectious complications, aminodihydrophthalasindione sodium, hyperbaric oxygenation, neopterin, cytokines

и энуклеации глазного яблока. Проникновение инфекционных агентов внутрь глазного яблока усугубляет аутоиммунные и аутовоспалительные процессы, возникающие вследствие травматического нарушения гематофтальмического барьера. Избыточная выраженность иммунного ответа на внедрение патогенов и высвобождение забарьерных аутоантигенов становится

важнейшим фактором эндогенного поражения сосудистой оболочки глаза, что в свете современных иммунотерапевтических парадигм [3, 4, 5, 6, 7] требует адекватной коррекции. Несмотря на определённую специфику патогенетических событий, связанную с первичными причинами внутриглазного воспаления, в поражении увеального тракта в любом случае существенное значение имеет миграция в ткани глаза и активация нейтрофилов и макрофагов – важнейших участников так называемого аутовоспаления [8, 9, 10, 11]. Продукция этими клетками провоспалительных цитокинов и реактивных форм кислорода/азота является не только центральным звеном патогенеза, но и одной из основных мишеней терапевтических воздействий при заболеваниях, сопровождающихся внутриглазным воспалением. Для этих целей предложено и обосновано применение специфических ингибиторов и/или блокаторов биологического действия фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-1 (ИЛ-1), простагландинов и других флогогенных продуктов клеток моноцитарно-макрофагального ряда, а также неспецифических противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов [12]. Имеются серьезные предпосылки к тому, чтобы аминодигидрофталазиндион натрия (АФГ) – низкомолекулярный синтетический иммуномодулирующий и противовоспалительный препарат, способный в острую фазу воспаления обратимо подавлять избыточную продукцию провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода/азота макрофагами и нейтрофилами [13, 14, 15, 16], – стал действенным дополнением к вышеуказанным группам лекарственных средств, а может и их альтернативой. В свете патогенетических особенностей посттравматического увеита, гипербарическая оксигенация (ГБО), которая способна снижать выработку ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО, интерферона- $\gamma$ , простагландинов и повышать продукцию регенераторных факторов в очаге воспаления/повреждения [17], представляется еще одной многообещающей составляющей комплексного лечения в рассматриваемой ситуации. Уже получены экспериментальные и клинические подтверждения целесообразности включения ГБО в терапию различных форм увеита [18,19].

Целью работы было определить возможности применения АФГ и ГБО в комплексном лечении больных ПТГ, у которых посттравматический период осложнился внутриглазной инфекцией. Поскольку концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ФНО и, особенно, неоптерина в слезной жидкости (СЖ) достаточно надежно отражают выраженность внутриглаз-

ного воспаления различной этиологии [1, 20], в настоящей работе эффективность АФГ и ГБО оценивалась и по их влиянию на уровень указанных молекулярных маркеров в СЖ.

### Материалы и методы исследования

Из 93 больных (преимущественно мужчин) в возрасте от 15 до 70 лет, находившихся на стационарном лечении в глазном отделении Республиканской клинической больницы (Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик) по поводу ПТГ, осложнившейся острым увеитом, отобрано 46 пациентов (46 глаз) в возрасте от 15 до 70 лет, у которых в посттравматический период развивалась внутриглазная инфекция. 67% из включенных в исследование больных госпитализированы в 1-е сутки после ранения, 20% – на 2-3-е сутки, 13% – на 4-е сутки. Роговичная локализация ПТГ отмечена у 11 человек (23,9%), роговично-склеральная – у 27 (58,7%), склеральная – у 7 (15,2%) и сквозная – у 1 (2,2%).

Всем больным в экстренном порядке при поступлении выполняли первичную хирургическую обработку (ПХО) в соответствии с существующими стандартами, после чего 14 пациентам (I группа) проводили традиционное консервативное лечение: антимикробную терапию, в том числе внутривенные, внутримышечные, субконъюнктивальные и ретробульбарные инъекции и инстилляции антибактериальных средств (гентамицин, цефотаксим, цефазолин, цiproфлоксацин); инстилляции стероидных и комбинированных препаратов (дексаметазон, бетаметазон, дексаметазон + неомицин, дексаметазон + грамицидин + фрамицетина сульфат, дексаметазон + неомицин + полимиксин В, бетаметазон + гентамицин и др.); нестероидные противовоспалительные средства в глазных каплях (индометацин, диклофенак); десенсибилизирующие препараты (хлоропирамин, клемастин).

16 пациентов II группы, кроме того, получали ежедневные внутримышечные инъекции АФГ по 0,1 г в течение 10 суток.

16 больным III группы, помимо всего вышесказанного, дополнительно проводили сеансы ГБО в барокамерах «ПДК-2У» и «ОКА-МТ» в соответствии с соответствующими инструкциями по применению. Сеансы выполняли ежедневно с учетом индивидуальной чувствительности пациентов к гипербарическому кислороду в режиме: компрессия – 5-10 мин, изопрессия при  $PO_2 = 0,15-0,2$  МПа – 45 мин, декомпрессия – 5-10 мин; курс включал от 4 до 10 сеансов в зависимости от скорости регрессии признаков внутриглазного воспаления.

Степень тяжести ПТГ определяли, как описано в работе [21]. Активность локального воспалительного процесса представляли в баллах, рассчитанных как общая сумма оценки основных его проявлений [1].

Забор слезы проводили из нижнего конъюнктивального свода после предварительного стимулирования парами нашатырного спирта. Для исследования использовали неразведенную СЖ, образцы которой хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ , не допуская повторного оттаивания/замораживания.

Уровень ИЛ-1 $\beta$  и ФНО в СЖ оценивали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-систем производства ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Уровень неоптерина в СЖ определяли методом твердофазного ИФА, используя тест-системы Neopterin ELISA («IBL-HAMBURG», Германия).

СЖ для последующих исследований забирали в 1-3-е сутки после ПХО, затем на 8-10-е сутки, 14-16-е сутки, через 1 месяц и через 3 месяца.

Для выявления референсных (нормальных) значений исследуемых показателей изучены образцы СЖ 40 здоровых студентов медицинского факультета КБГУ им. Х.М. Бербекова в возрасте от 17 до 25 лет.

Полученные данные обрабатывали согласно общепринятым методам статистической обработки [22] с помощью программы STATGRAF и представляли в виде средней  $\pm$  стандартное отклонение. Характер распределения анализируемых параметров в выборках оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Межгрупповые сравнения проводили с помощью t-критерия Стьюдента для нормально распределенных показателей и непараметрических критериев Манна-Уитни и Вилкоксона для распределений, отличных от нормального. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Связь между нормально распределенными количественными показателями и ее направленность оценивали, используя коэффициент корреляции Пирсона. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена рассчитывали при анализе связи порядковых признаков и переменных с ненормальным распределением.

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

У 12 (26%) из числа включенных в исследование больных отмечена ПТГ средней тяжести, у 34 (74%) – тяжелой степени. Травм легкой степени не было.

Выраженность внутриглазного воспаления через 1-3 дня после ПХО не отличалась в группах больных с различными вариантами консервативного послеоперационного лечения. Однако к началу второй недели наблюдения зарегистрированы существенные различия в степени локальных воспалительных проявлений в зависимости от варианта ведения больных. На 8-10-е сутки после травмы наибольшая активность воспалительного процесса установлена у лиц, получавших традиционное лечение (10,4 балла). У пациентов, которым дополнительно вводили АФГ, выраженность воспалительных явлений в этот срок была в 1,5 раза ниже (7,2 балла), чем при традиционном лечении. Отмечена тенденция к потенцированию действия АФГ за счет ГБО: средняя активность воспалительного процесса на 8-10-е сутки после ПХО у пациентов, получающих комплексное лечение, составила 6,1 балла.

Сходные различия локальных проявлений воспаления были отмечены и на 14-16-е сутки после ПХО. В дальнейшем признаки посттравматического увеита регрессировали существенно быстрее в группах больных, получавших АФГ; при этом ГБО дополнительно ускорила разрешение внутриглазного воспаления. В конечном итоге через 3 месяца наблюдения в группе традиционного лечения, признаки воспалительного процесса сохранялись (3,2 балла), что в ряде случаев свидетельствовало о развитии хронического посттравматического увеита. К этому сроку у пациентов, получавших АФГ на фоне стандартной терапии, воспалительные явления были слабо выраженными (1,2 балла), а при лечении АФГ в сочетании с ГБО признаков воспаления уже практически не наблюдалось (0,7 балла).

Клинические исходы ПТГ и частота развития осложнений варьировали в зависимости от схемы консервативного лечения после ПХО (табл. 1). Несмотря на отсутствие математически подтвержденной разницы в частоте тех или иных последствий ПТГ (что связано с относительно небольшим числом обследованных больных), следует констатировать гораздо более благоприятные исходы в группах, в которых пациенты получали в дополнение к стандартным средствам АФГ и, особенно, комбинацию АФГ + ГБО. При последнем варианте лечения не было ни одного случая отслойки сетчатки и вынужденной энуклеации глаза, и зарегистрированы лишь единичные случаи развития хронического посттравматического увеита, эндофтальмита и субатрофии глазного яблока.

В первые дни после ПХО в СЖ больных ПТГ наблюдалось повышение уровня ФНО, ИЛ-1 $\beta$  и неоптерина (табл. 2). В этот срок средние концентрации указанных медиаторов воспаления практически не различались между группами с разными вариантами консервативной терапии.

Однако уже к началу второй недели (8-10-е сутки) после ПХО у пациентов II и III групп отмечен нисходящий тренд уровня всех 3 воспалительных индикаторов, в отличие от I (контрольной) группы, в которой концентрации провоспалительных цитокинов и неоптерина продолжали расти. В этот период у больных, которые получали АФГ без ГБО или в сочетании с таковой, уровень ФНО снижался соответственно в 2,9 или 3,8 раза в сравнении с контролем, ИЛ-1 $\beta$  – в 1,7 или 1,9 раза, а неоптерина – в 3,1 и 2,8 раза.

Через 1 месяц наблюдения в II и III группах концентрации обоих цитокинов и неоптерина в СЖ были существенно ниже, чем у больных, получавших традиционную терапию, при этом уровни ИЛ-1 $\beta$  и ФНО уже не отличались от референсных значений здоровых добровольцев.

Через 3 месяца после ПХО по поводу ПТГ концентрации ИЛ-1 $\beta$  во всех группах не различались между собой и с нормальными значениями, тогда как полная нормализация ФНО и неоптерина происходила только у пациентов, получавших наряду со стандартными средствами АФГ или комбинацию АФГ + ГБО.

Результаты проведенного исследования подтверждают литературные данные о способности АФГ подавлять избыточную продукцию флогенных медиаторов в острую фазу вос-

**Таблица 1. Исходы ПТГ, осложненной внутриглазной инфекцией, в зависимости от варианта консервативного лечения после ПХО**

Исходы/осложнения	Варианты лечения		
	Традиционное лечение (I), n=14	Традиционное лечение + АФГ (II), n=16	Традиционное лечение + АФГ + ГБО (III), n=16
Стойкое выздоровление	4(8,7%)	10(21,7%)	12(26%)
Повреждение хрусталика	11(23,%)	10(21,7%)	11(23,9%)
Швартообразование, рубцевание, фиброз	4(28,57%)	1(6,25%)	1(6,25%)
Вторичная гипертензия	10(21%)	6(13%)	2(4,3%)
Отслойка сетчатки	3(6,5%)	1(2,17%)	0
Хронический посттравматический увеит	8(17%)	3(6,5%)	1(2,17%)
Эндофтальмит	6(13%)	3(6,5%)	1(2,17%)
Субатрофия глазного яблока	6(13%)	3(6,5%)	1(2,17%)
Энуклеация	3(6,5%)	1(2,17%)	0

**Таблица 2. Динамика маркеров воспаления в СЖ у больных с ПТГ, получавших стандартное послеоперационное лечение (I) или комплексную терапию, включающую АФГ (II) или АФГ + ГБО (III)**

Показатель	Норма	Вариант лечения	Время после ПХО по поводу ПТГ			
			1-3-е сутки	8-10-е сутки	1 месяц	3 месяца
ФНО (пг/мл)	80 $\pm$ 82	I	407 $\pm$ 239*	784 $\pm$ 410*	548 $\pm$ 381*	254 $\pm$ 172*
		II	420 $\pm$ 305*	271 $\pm$ 178*#	183 $\pm$ 134#	93 $\pm$ 91#
		III	437 $\pm$ 257*	204 $\pm$ 156*#	138 $\pm$ 129#	104 $\pm$ 94#
ИЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	17 $\pm$ 21	I	82 $\pm$ 61*	103 $\pm$ 65*	71 $\pm$ 46*	35 $\pm$ 41
		II	94 $\pm$ 58*	61 $\pm$ 41*#	37 $\pm$ 30#	21 $\pm$ 25
		III	77 $\pm$ 45*	55 $\pm$ 28*#	35 $\pm$ 34#	24 $\pm$ 28
Неоптерин (нг/мл)	0,81 $\pm$ 0,42	I	3,04 $\pm$ 1,09*	6,49 $\pm$ 2,12*	4,53 $\pm$ 1,88*	3,16 $\pm$ 1,21*
		II	3,11 $\pm$ 0,93*	2,08 $\pm$ 0,68*#	1,77 $\pm$ 0,70*#	1,07 $\pm$ 0,48#
		III	2,95 $\pm$ 1,13*	2,35 $\pm$ 0,82*#	1,18 $\pm$ 0,61*#	0,89 $\pm$ 0,39#

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с нормой; # –  $p < 0,05$  по сравнению с I группой

палительных заболеваний [14,16] и тем самым расширяют область потенциального клинического применения этого иммуномодулятора на посттравматические увеиты. Применение серии сеансов ГБО в дополнение к курсу внутримышечных инъекций АФГ потенцировало противовоспалительные эффекты последнего, что документировано как влиянием на молекулярные маркеры внутриглазного воспаления, так и на основные клинические исходы/осложнения ПТГ.

## Литература

1. Дикинов З.Х. Поиск надежных и информативных молекулярных маркеров воспаления при посттравматическом увеите. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» 2013; 3: 33-38.
2. Дикинов З.Х., Абидов М.Т. Динамика показателей клеточного иммунитета при посттравматическом увеите. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2013; 4: 65-66.
3. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. Терапевтический архив. 2013; 85 (11): 100-108.
4. Новиков Д.К., Новикова В.И., Сергеев Ю.В. Иммуноterapia, иммунокоррекция и иммунореабилитация. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2002; 3: 7-17.
5. Караулов А.В., Калюжин О.В. Сфера применения муралепептидов в рамках основных подходов к иммунотерапии/иммунопрофилактике инфекционных болезней. Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика 2013; 17 (5): 3-15.
6. Караулов А.В., Калюжин О.В., Ликов В.Ф. Подходы к иммунотерапии воспалительных заболеваний. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2002; 1: 62-64.
7. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Калюжин О.В., Евсегнеева И.В. Направленная регуляция иммунных реакций в профилактике и лечении заболеваний человека. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2000; 1: 7-13.
8. Дикинов З.Х., Евсегнеева И.В., Калюжин О.В. Моделирование увеоретинита и ретинопатии как инструмент изучения их иммунопатогенеза. Биомедицина 2014; 1: 27-37.
9. Калюжин О.В., Дикинов З.Х., Евсегнеева И.В. Иммунные механизмы экспериментальных увеоретинитов. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» 2011; 1: 153-159.
10. Калюжин О.В., Дикинов З.Х., Евсегнеева И.В. Модели интраокулярного воспаления. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2011; 2: 14-19.
11. Rosenbaum J.T., Kim H.W. Innate immune signals in autoimmune and autoinflammatory uveitis. Int. Rev. Immunol. 2013; 32 (1): 68-75.

## Заключение

Таким образом, доказана целесообразность включения АФГ и ГБО в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов с ПТГ, у которых посттравматический период осложнился внутриглазной инфекцией. Вероятно, эффективность предложенных средств связана не только с выявленной коррекцией избыточной продукции провоспалительных медиаторов, но и со стимуляцией репаративных процессов, что ранее было описано как для АФГ [23], так и для ГБО [17].

12. Pasadhika S., Rosenbaum J.T. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. Biologics 2014; 8: 67-81.
13. Абидов М.Т., Баштаненко А.Ф., Нелюбов М.В., Шкалев М.В., Ковалевская Е.О., Калюжин О.В. Регуляция иммунных реакций в лечении хронических и острых воспалительных заболеваний. Якутский медицинский журнал 2004; 3 (7): 58-60.
14. Абидов М.Т., Калюжин О.В., Гришина Т.И. Новый отечественный иммуномодулирующий и противовоспалительный препарат. Военно-медицинский журнал 1999; 1: 41-45.
15. Абидов М.Т., Калюжин О.В., Нелюбов М.В. Иммуноterapia острых и хронических воспалительных заболеваний. Terra Medica 2001; 2: 3-7.
16. Калюжин О.В., Абидов М.Т. Регуляция продукции интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли галавитом. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1999; 127 (Прил. 2): 42-43.
17. Al-Waili N.S., Butler G.J. Effects of hyperbaric oxygen on inflammatory response to wound and trauma: possible mechanism of action. ScientificWorldJournal 2006; 6: 425-441.
18. Дикинов З.Х. Местная локальная иммунокоррекция в сочетании с оксигенотерапией в лечении острых гнойных заболеваний сосудистой оболочки глаз. International Journal on Immunorehabilitation 2003; 5 (2): 242.
19. Erşanlı D., Karadayı K., Toyran S. et al. The efficacy of hyperbaric oxygen for the treatment of experimental uveitis induced in rabbits. Ocul. Immunol. Inflamm. 2005; 13 (5): 383-388.
20. Дикинов З.Х. Молекулярные маркеры воспаления при эндогенном увеите. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2013; 3: 22-26.
21. Поляк Б.Л. Повреждения органа зрения. Л., 1972.
22. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000.
23. Юшков Б.Г., Данилова И.Г., Понежева Ж.Б., Брыкина И.А., Абидов М.Т., Калюжин О.В. Модуляция репаративной регенерации и экспрессии CD117 клетками печени после частичной гепатэктомии у мышей. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2010; 150 (9): 321-323.

## Сведения об авторах:

Дикинов Залим Хасанбиевич, к.м.н., доцент Медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова. 360000, г. Нальчик, ул. Инессы Арманд, д. 1. E-mail: za2008@mail.ru  
Баштаненко Алексей Федорович, к.м.н., доцент Московской академии рынка труда и информационных технологий. Россия, 121351, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 46, корп. 1. E-mail: baf-med@mail.ru  
Шкалев Михаил Владимирович, д.м.н., доцент Московской академии рынка труда и информационных технологий. 121351, г. Москва, ул. Молодогвардейская, д. 46, корп. 1. E-mail: mshkalev@mail.ru

Поступила 10.11.2014 г.