

УДК 617.736–003.8–08–053.9:612.017.1

## Влияние иммуотропных препаратов на гуморальный иммунитет у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации

А. М. Петруня, д. мед. н. проф., О. А. Евсюкова, ассистент

ООО «Луганский областной центр глазных болезней»

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация (ВМД), гуморальный иммунитет, иммуотропные препараты

**Ключові слова:** вікова макулярна дегенерація (ВМД), гуморальний імунітет, імунотропні препарати

*Вивчено порушення гуморального імунітету у 98 хворих із сухою формою вікової макулярної дегенерації. Виявлені суттєві порушення з боку гуморального імунітету проявляються у вигляді активації аутоімунних і імунотропних реакцій в сироватці крові.*

*Встановлено, що застосування імунотропних препаратів у хворих ВМД сприяє стабілізації патологічного процесу в сітківці ока, підвищенню зорових функцій, поліпшенню електрофізіологічних показників органа зору та нормалізації показників гуморального імунітету чого не спостерігається в контрольній групі.*

## Influence of immunotropic drugs on humoral immunity in patients with a dry form of age-related macular degeneration

А. Petrunya, O. Yevsyukova

Luhansk Regional Center For Eye Diseases

**Key words:** age-related macular degeneration, humoral immunity, immunotropic drugs

*Studied disorders of humoral immunity in 98 patients with the dry form of age-related macular degeneration. Revealed significant violations of the humoral immune activation manifested as autoimmune and immunocomplex reactions in serum.*

*Established that the use of drugs in patients immunotropic AMD contributes to the stabilization of the pathological process in the retina, improving visual function, improve electrophysiological indicators of organ and normalization of humoral immunity which is not observed in the control group.*

**Введение.** Частой причиной необратимой слепоты у лиц пожилого возраста является возрастная макулярная дегенерация (ВМД), которая характеризуется высокой распространенностью, склонностью к прогрессированию и считается одной из наиболее актуальных проблем современной офтальмологии [4, 12, 13].

По данным Всемирной организации здравоохранения, среди причин слабовидения ВМД занимает второе место и, как правило, сопровождается двусторонним вовлечением в патологический процесс (оба глаза поражаются в 60 % случаев) [11]; распространенность данной патологии составляет 300 человек на 100 тысяч населения, около 25–30 млн. человек в мире страдают ВМД. В возрасте старше 40 лет заболевают 25–40 % населения, среди лиц старше 60 лет данная патология выявляется у 58 % [1, 2, 14].

Следует также отметить, что за последнее время это заболевание значительно помолодело и стало диагностироваться не только у пожилых, но и в среднем возрасте [6], что нередко приводит к инвалидизации трудоспособного населения [3].

На сегодняшний день патогенез развития возрастной макулярной дегенерации полностью не

изучен [15]. Имеются предположения, что одним из основных механизмов развития ВМД являются нарушения микрогемодинамики глаза, иммунные и биохимические расстройства [5, 8]. Значительную роль в развитии ВМД играют общие и местные сосудистые заболевания, приводящие к ухудшению кровоснабжения и трофических процессов в ретинальной и хориоидальной системах [6]. Нарушение микроциркуляции имеет огромное значение в патогенезе дистрофического процесса макулярной зоны сетчатой оболочки, следствием которого является дегенерация колбочек сетчатки.

Ещё одним из предполагаемых механизмов развития ВМД является наличие иммунодефицитного состояния у больных со склеротическими макулодистрофиями, протекающими, преимущественно, по супрессорному типу в виде снижения содержания Т- и В-лимфоцитов, субпопуляций Т-клеток с повышением иммунорегуляторного индекса [9]. При этом на выраженность иммунодефицитного синдрома оказывает влияние характер глубины

© А. М. Петруня, О. А. Евсюкова, 2013

поражения сетчатки и наличие сопутствующих заболеваний. Пол, возраст и распространенность процесса не влияют на иммунологическую реактивность данной группы больных.

Современная офтальмология располагает множеством направлений в терапии ВМД, однако до настоящего времени не существует универсальной схемы лечения, так как клиническое течение болезни отличается многообразием [10,13]. Консервативные методы лечения по-прежнему обладают рядом преимуществ, поскольку не приводят к прямому повреждению сетчатки, доступны большому числу больных, имеют более широкие показания к использованию.

Несмотря на разработанные схемы лечения больных ВМД, патологический процесс часто прогрессирует, поэтому современные исследования ориентированы на разработку новых схем терапии с целью усиления и пролонгирования эффективности лечения, а также уменьшения частоты оперативных вмешательств.

Исходя из рассмотренных выше механизмов патогенеза ВМД, возможно предположить, что препаратами первого выбора могут являться иммунокорректоры.

С учетом ранее выявленных нарушений со стороны гуморального иммунитета у больных ВМД [7], предполагается целесообразным изучение влияния иммуностимулирующих препаратов на показатели гуморального иммунитета у пациентов с сухой формой ВМД.

### Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 98 больных с двусторонней ВМД в возрасте от 46 до 65 лет. Мужчин было 51 (52,1 %), женщин — 47 (47,9 %).

По клинической классификации, предложенной на XII Съезде офтальмологов Украины в 2010г. (Пасечникова Н. В., Король А. Р.) выделяют две стадии ВМД [6]:

I. Возрастная макулопатия (ВМП)

II. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД)

1. Сухая форма

2. Транссудативная отслойка пигментного эпителия сетчатки — отрыв пигментного эпителия сетчатки

3. Экссудативная форма

В данную группу вошли пациенты с сухой формой ВМД. Офтальмологические исследования включали визометрию, периметрию, кампиметрию, рефрактометрию, исследование цвето- и светоощущения, офтальмоскопию в прямом и обратном видах, биомикроскопию.

Электрофизиологические показатели органа зрения изучались с помощью диагностического модуля стимулятора офтальмологического КНСО2–91 «Фосфен» (Одесса), при этом определялись порог электрической чувствительности сетчатки по фосфену (ПЭЧФ), критическая частота слияния мельканий (КЧСМ) и критическая частота исчезновения мельканий по фосфену (КЧИМФ). Проводилась фоторегистрация картины глазного дна, для исключения пациентов с влажной формой проводилась ОКТ (Stratus OСТ) и флюоресцентная ангиография.

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 дальтон. Молекулярный состав ЦИК (крупно-, средне- и мелкомолекулярные фракции) исследовали методом дифференцированной преципитации в 2 %, 3,5 % и 6 % растворах ПЭГ [11].

Активность аутоиммунных реакций определялась путем изучения сенсibilизации иммуноцитов периферической крови к антигенам сетчатки (S-Ag) и увеального тракта (U-Ag) в реакции торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ) капиллярным методом, при этом вычислялся миграционный индекс (МИ).

Использовались антигены сетчатки и увеального тракта, полученные от доноров молодого возраста с О (I) группой крови, погибших от случайной травмы, методом водно-солевой экстракции. Стандартизация по белку осуществлялась методом Лоури в пределах 1–2 %.

Контрольную группу для выработки показателей нормы составили 70 лиц, сопоставимых по возрасту и полу, проживающих в том же регионе и не страдающих подобным заболеванием.

Все больные были разделены на две репрезентативные группы, сопоставимые между собой по возрасту, полу, характеру патологии сетчатки. Основной группе (39 пациентов), наряду с традиционной терапией ВМД, дополнительно назначали иммунофан в виде внутримышечных инъекций по 1,0 мл 0,05 % препарата 1 раз в сутки через день в течение 10 дней.

Контрольная группа (78 пациентов) получала только общепринятую терапию согласно протоколу оказания медицинской помощи больным с ВМД (Код МКБ 10 H35.3), которая включала — эмоксипин парабульбарно № 10, кавинтон внутрь в виде таблеток (по 5 мг) по 1 таб. x 3 раза в день, пентоксифиллин внутрь по 0,2 г. (2 драже) x 3 раза в день после еды, поливитамины (А, В, С, D, Е, РР, F), тканевые препараты — ФИБС п/к по 1мл, окювайт-лютеин форте по 1т x 1р/д внутрь.

Препарат иммунофан — иммунорегуляторный пептид тимуса, обладает иммунорегулирующим, детоксикационным, гепатопротекторным действием и вызывает инактивацию свободнорадикальных и перекисных соединений. Действие препарата начинает проявляться в течение 2–3 часов (быстрая фаза) и продолжается до 4 месяцев (средняя и медленная фазы). В течение быстрой фазы (до 2–3 суток) проявляется, прежде всего, детоксикационный эффект — усиливается антиоксидантная защита организма путем стимуляции продукции церулоплазмينا, лактоферина, активности каталазы; препарат нормализует перекисное окисление липидов, ингибирует распад фосфолипидов клеточной мембраны и синтез арахидоновой кислоты с последующим снижением уровня холестерина крови и продукции медиаторов воспаления. В течение медленной фазы (начинает развиваться на 7–10 суток, продолжительность до 4 месяцев) проявляется иммунорегуляторное действие препарата — восстановление нарушенных показателей клеточного и гуморального иммунитета. В этот период наблюдается восстановление иммунорегуляторного индекса, отмечается увеличение продукции специфических антител. Действие иммунофана не зависит от продукции ПГЕ<sub>2</sub>α, и назначение препарата возможно в комбинации с противовоспалительными препаратами стероидного и нестероидного ряда. Препарат зарегистрирован в Украине 24.12.2003 г. и разрешен к клиническому применению (регистрационное удостоверение

ние № UA/0318/01/01). Назначение препарата — лечение и профилактика иммунодефицитных состояний различной этиологии.

**Результаты и их обсуждение**

При исследовании функций органа зрения у больных сухой формой ВМД острота зрения в обеих группах была практически одинаковой и, в среднем, составила (0,53±0,06) ед (p<0,01 по отношению к норме), суммарное поле зрения — (512±5,8) градусов (p<0,01), выявлено расширение площади слепого пятна до (175±2,9) мм<sup>2</sup> (p<0,01).

До лечения у пациентов с ВМД в обеих группах установлен повышенный уровень ПЭЧФ до (96,5±1,2) мкА — в 1,8 раза превышающий норму (p<0,01); снижение показателя лабильности КЧИМФ — до (34,7±0,4) Гц — в 1,2 раза ниже нормы (p<0,01) и КЧСМ до (37,8±0,2) Гц — в 1,3 раза ниже нормы (p<0,01) (табл. 1). После лечения острота зрения в основной группе составила в среднем (0,75±0,08) ед., в контрольной (0,65±0,08) ед (p<0,01 по отношению к норме), суммарное поле зрения в основной группе — (518±6,2) градусов (p<0,01), в контрольной (523±6,2) градусов. Площадь слепого пятна сократилась до (148±2,4) мм<sup>2</sup> (p<0,01) в основной, до (161±2,4) в контрольной. Уровень ПЭЧФ снизился до (67,5±0,9) мкА и (73,4±0,9) мкА соответственно, КЧИМФ повысились до (44,7±0,3) Гц в основной и (39,9±0,2) Гц в контрольной группе (p<0,01), КЧСМ до (41,4±0,2) Гц и (39,9±0,2) (p<0,01) соответственно (табл. 1, 2).

До лечения у больных с сухой формой ВМД выявлено повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови до (3,37±0,03) г/л (p<0,001). При исследовании молекулярного состава ЦИК установлено максимальное увеличение наиболее патогенных фракций — средне- и мелкомолекулярных (табл. 3).

**Таблица 1.** Функциональные и электрофизиологические показатели органа зрения у пациентов с сухой формой ВМД до лечения (M±m)

Тесты	Норма (n = 70)	Сухая форма ВМД (n = 98) До лечения
Острота зрения, ед.	1,0±0,05	0,53±0,06**
Поле зрения, градусы	558±4,7	512±5,8**
Площадь слепого пятна, мм <sup>2</sup>	102±1,2	175±2,9**
ПЭЧФ, мкА	53,3±1,2	96,5±1,2**
КЧСМ, Гц	43,5±0,6	34,7±0,2**
КЧИМФ, Гц	48,9±0,7	37,8±0,4**

Примечание. Здесь и в последующих таблицах достоверность различий p по отношению к норме: \* — p<0,05; \*\* — p<0,01, \*\*\* — p<0,001

**Таблица 2.** Функциональные и электрофизиологические показатели органа зрения у пациентов с сухой формой ВМД после лечения в основной и контрольной группах (M±m)

Тесты	Норма (n = 70)	Основная группа (n = 49) После лечения	Контрольная группа (n = 49) После лечения
Острота зрения, ед.	1,0±0,05	0,75±0,08	0,65±0,08
Поле зрения, градусы	558±4,7	518±6,2**	523±6,2**
Площадь слепого пятна, мм <sup>2</sup>	102±1,2	148±2,4**	161±2,4**
ПЭЧФ, мкА	53,3±1,2	67,5±0,9**	73,4±0,9**
КЧСМ, Гц	43,5±0,6	41,4±0,2**	39,9±0,2**
КЧИМФ, Гц	48,9±0,7	44,7±0,3**	43,6±0,3**

**Таблица 3.** Показатели молекулярного состава ЦИК у больных сухой формой ВМД (M±m)

Тесты	Норма (n=70)	Сухая форма (n = 98)
ЦИК	1,88±0,12	3,37±0,3
Крупномолекулярные, % г/л	47,2±1,3 0,89±0,02	30,2±1,18 1,02±0,07**
Среднемолекулярные, % г/л	31,3±1,0 0,59±0,02	40,9±0,7 1,37±0,03**
Мелкомолекулярные, % г/л	21,5±0,9 0,4±0,02	28,9±0,9 0,97±0,04**

**Таблица 4.** Показатели гуморального иммунитета у больных сухой формой ВМД (M±m)

Тесты	Норма (n=70)	Сухая форма (n = 98)
МИ к S-Ag	1,12±0,06	0,82±0,002**
МИ к U-Ag	1,06±0,05	0,79±0,003 *

В РТМЛ выявлена сенсibilизация иммунных клеток периферической крови к антигенам глаза, свидетельствующая об активации аутоиммунных реакций. МИ к S-Ag составил 0,82±0,002 (p<0,01); МИ к U-Ag составил 0,79±0,003 (p<0,01). Данные представлены в таблице 4.

При изучении влияния иммуностимулирующих препаратов у больных сухой формой ВМД после лечения было установлено снижение концентрации ЦИК сыворотки крови на 35,9 % — с (3,37±0,08) г/л до (2,01±0,15) г/л (p<0,0001) с характерным сдвигом в молекулярном составе, что проявлялось значительным снижением уровня мелко- и среднемолекулярных фракций с (0,97±0,04) г/л до (0,48±0,07) г/л (p<0,0002) и с (1,37±0,7) г/л до (0,62±0,06) г/л (p<0,0001) соответственно, а также незначительным снижением уровня крупномолекулярной фракции с (1,02±0,07) г/л до (0,91±0,09) г/л (p>0,1)

Таблица 5. Показатели молекулярного состава ЦИК у больных сухой формой ВМД до лечения и после (M±m)

Тесты	Норма (n=70)	Сухая форма (n = 78)	Основная группа (n = 49) После лечения	Контрольная группа (n = 49) После лечения
ЦИК	1,88±0,003	3,37±0,3	2,01±0,15**	2,83±0,18
Крупномолекулярные, % г/л	47,2±1,3 0,89±0,02	30,2±1,18 1,02±0,07**	0,91±0,09**	0,98±0,09**
Среднемолекулярные, % г/л	31,3±1,0 0,59±0,02	40,9±0,7 1,37±0,03**	0,62 ± 0,06**	1,04 ± 0,06**
Мелкомолекулярные, % г/л	21,5±0,9 0,4±0,02	28,9±0,9 0,97±0,04**	0,48 ± 0,07**	0,81 ± 0,07**

Таблица 6. Показатели гуморального иммунитета у больных сухой формой ВМД (M±m)

Тесты	Норма (n=70)	Сухая форма (n = 78)	Основная группа (n = 49) После лечения	Контрольная группа (n=49) После лечения
МИ к S-Ag	1,12±0,003	0,82±0,002**	1,09±0,018*	0,91±0,014*
МИ к U-Ag	1,06±0,003	0,79±0,003 *	1,03±0,016**	0,83±0,016*

В контрольной группе динамика была менее выражена (табл. 5 и 6).

Снижение активности аутоиммунных реакций проявлялось уменьшением сенсibilизации иммунных клеток к S-Ag и к U-Ag: МИ к S-Ag увеличился на 24,7 % — с 0,82±0,03 до 1,09±0,018 (p<0,0001), а МИ к U-Ag увеличился на 23,3 % — с 0,79±0,03 до 1,03±0,016 (p<0,0001).

Выявлено, что применение иммунофана у больных ВМД способствует нормализации показателей гуморального иммунитета, снижению выраженности аутоиммунных и иммунокомплексных реакций, снижению титра антител к S- и U-Ag.

**Выводы**

1. У больных с сухой формой ВМД нарушение гуморального иммунитета проявляется в виде активации аутоиммунных и иммунокомплексных реакций в сыворотке крови.

2. При исследовании молекулярного состава ЦИК установлено максимальное увеличение наиболее патогенных фракций — средне- и мелкомолекулярных.

3. Применение иммунофана у больных ВМД приводит к стабилизации патологического процесса в сетчатке глаза, повышению зрительных функций и улучшению электрофизиологических показателей органа зрения, способствует нормализации показателей гуморального иммунитета, снижению выраженности аутоиммунных и иммунокомплексных реакций, снижению титра антител к S- и U-Ag.

4. Полученные данные являются основанием для того, чтобы наряду с традиционной терапией ВМД рекомендовать применение препарата Иммунофан в виде внутримышечных инъекций по 1,0 мл 0,05 % препарата 1 раз в сутки через день в течение 10 дней.

**Литература**

- Акопян В. С. Классификация возрастной макулярной дегенерации / В. С. Акопян // «Макула — 2004»: тез. докл., стеногр. дискус. — Ростов-на-Дону: Типография Фактор времени, 2004. — С. 90–93
- Либман, Е. С. Слепота, слабовидение и инвалидность по зрению в Российской Федерации / Е. С. Либман, Е. В. Шахова // Ликвидация устранимой слепоты. Всемирная инициатива ВОЗ: материалы Рос. межрегион. симпозиума. — Уфа, 2003. — С. 38–42.
- Либман Е. С. Эпидемиологические характеристики инвалидности вследствие основных форм макулопатий / Е. С. Либман, Р. А. Толмачев, Е. В. Шахова // «Макула — 2006»: микролекции, тез. докл., стеногр. дискус. — Ростов-на-Дону: Принт-Терра, 2006. — С. 15–21.
- Мухина М. А. Социальная значимость и актуальность проблемы лечения макулодистрофии / М. А. Мухина, Е. В. Согникова, О. М. Кутепова // Мат-лы VII
- Павлюченко К. П. Эффективность применения Окювайт лютеин форте в комплексной терапии возрастной макулярной дегенерации по данным Донецкого витреоретинального центра / К. П. Павлюченко, С. Ю. Могилевский, Т. Ю. Олейник // XII съезд офтальмологов Украины. — 2010 — С. 161.
- Пасечникова Н. В. Клиническая классификация и тактика лечения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. / Н. В. Пасечникова, А. Р. Король // Офтальмол. журн. — 2010. — № 2. — С. 38–41.
- Петруня А. М. Нарушения гуморального иммунитета у больных сухой формой возрастной макулярной де-

- генерацией / Петруня А. М. Евсюкова О. А. // Проблемы экологии и медицинской генетики и клинической иммунологии. 2012. — В. 5 (113) — С. 189–195.
8. **Пучковская Н. А.** Иммунология глазной патологии. Н. А. Пучковская, Н. С. Шульгина, М. Г. Минев, Р. К. Игнатов. — М.: Медицина, 1983. — 208 с.
  9. **Стукалов С. Е.** Клинико-иммунологические и эпидемиологические исследования при макулодистрофиях / С. Е. Стукалов, М. А. Щепетнева, С. А. Куролап // Офтальмол. журн. — 1992. — № 5–6. — С. 299–301.
  10. **Сухина Л. А.** Особенности влияния оквайт форте на функциональное состояние сетчатки у больных возрастной макулодистрофией / Л. А. Сухина, К. Э. Голубов, А. Ф. Смирнова, Г. В. Котлубей // Материалы XII съезда офтальмологов Украины. — 2010. — С. 171
  11. **Фролов В. М.** Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета / В. М. Фролов, И. С. Гайдаш, Н. А. Пересадин // Лаборат. дело. — 1989. — № 6. — С. 71–72.
  12. **Bindewald A.,** Bird A. C., Fitzke F. W., Holz F. G. et al. Classification of Fundus Autofluorescence Patterns in Early Age-Related Macular Disease // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2005. — V. 46. — 9. — P. 3309–3314.
  13. **Fine S. L.,** Berger J. W., Maguire M. G., Ho A. C. Age-related macular degeneration // Engl J Med. — 2000. — № 342(7). — P. 483–492.
  14. **Yates J. R.,** Moore A. T. Genetic susceptibility to age related macular degeneration // J Med Genet. — 2000. — № 37(2). — P. 83–87.

*Поступила 25.01.2013*