

Вивчена фагоцитарна активність моноцитів (ФАМ) периферичної крові у хворих на хронічний токсичний гепатит (ХТГ) на тлі туберкульозу легень (ТЛ). Встановлено, що до початку лікування у цих хворих має місце зниження показників ФАМ. Застосування препарату урсолізіну в комбінації з Гепар-ПОС сприяє поліпшенню, а у частини пацієнтів - нормалізації вивчених показників ФАМ, що свідчить про підвищення функціональної активності макрофагальної фагоцитуючої системи. Це дозволяє вважати патогенетично обґрунтованим включення комбінації урсолізіну та Гепар-ПОС до загальної програми терапії хворих ХТГ на тлі ТЛ.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, туберкульоз легень, фагоцитарна активність моноцитів, урсолізін, Гепар-ПОС, лікування.

Резюме

Клочков А.Е., Губергриц Н.Б. Влияние урсолизина в комбинации с препаратом артишока Гепар-ПОС на фагоцитарную активность моноцитов у больных хроническим токсическим гепатитом на фоне туберкулеза лёгких.

Изучена фагоцитарная активность моноцитов (ФАМ) периферической крови у больных хроническим токсическим гепатитом (ХТГ) на фоне туберкулеза легких (ТЛ). Установлено, что до начала лечения у этих больных имеет место снижение показателей ФАМ. Применение препарата урсолизина в комбинации с Гепар-ПОС способствует улучшению, а у части пациентов - нормализации изученных показателей ФАМ, что свидетельствует о повышении функциональной активности макрофагальной фагоцитирующей системы. Это позволяет считать патогенетически обоснованным включение комбинации урсолизина и Гепар-ПОС в общую программу терапии больных ХТГ на фоне ТЛ.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, туберкулез легких, фагоцитарная активность моноцитов, урсолизин, Гепар-ПОС, лечение.

Summary

Klochkov A.E., Gubergrits N.B. Influence of ursolisine in combination with preparation of artichoke Hepar-POS on phagocytic activity of monocytes at the patients with chronic toxic hepatitis on background of lung tuberculosis.

The phagocytic activity of monocytes (PAM) in chronic toxic hepatitis (CTH) on background of lung tuberculosis (LT) was studied. It is established that before treatment at these patients the indexes of PAM was reduced. Using of ursolisine in combination with Hepar-POS improves, and in some patients - normalization of the studied indicators of PAM, which indicates an increase of functional activity of macrophage phagocytic system. This suggests that pathogenetically reasonable, and the inclusion of a combination of ursolisine Hepar-POS to the program of the treatment the patients with CTH on background of LT.

Key words: chronic toxic hepatitis, lung tuberculosis, activity of macrophages, ursolisine, Hepar-POS, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г.Пустовий

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

УДК 617.723-002:616-08:617.72-002

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕДНИХ ЭНДОГЕННЫХ УВЕИТОВ АССОЦИИРОВАННЫХ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ

А. И. Копаенко

Крымский государственный университет
им. С. И. Георгиевского (Симферополь)

Введение

Воспалительные заболевания сосудистой оболочки глаза (увеиты) часто являются причиной потери трудоспособности у лиц молодого возраста. Передние эндогенные увеиты (ПУ) составляют от 50 до 92 % от всех случаев увеитов. По данным исследователей, у 46-60 % больных ПУ определяется человеческий лейкоцитарный антиген В27 (human leukocyte antigen, HLA-B27) главного комплекса гистосовместимости [4, 6, 7, 16]. HLA-B27 положительные ПУ часто (в 50 % случаев) сочетаны с серонегативными спондилоартритами (СПА). По международной классификации ревматических болезней, ПУ ассоциированный с HLA-B27 антигеном входит в группу СПА, включающую: анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера, реактивные и энтеропатические артриты, ювенильный хронический артрит, псориазический артрит и недифференцированные спондилоартропатии. Особенностью всей группы СПА является тесная ассоциация с лейкоцитарным антигеном HLA-B27, которая выявляется у 60-95% больных со СПА [7].

По данным последних исследований в патогенезе увеитов, особенно сочетанных с системными заболеваниями, большую роль играют нарушения цитокинового статуса. В результате многочисленных исследований отечественных и зарубежных ученых установлено повышение уровня ключевых провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО)- α во внутриглазной жид-

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

кости, сыворотке крови и слезе больных увеитом. Наиболее высокий уровень провоспалительных цитокинов определен у больных с увеитом, сочетанным с системными заболеваниями. При этом определена положительная корреляция между уровнями провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, во влаге передней камеры и тяжестью воспалительного процесса в увеальном тракте [3, 5, 15]. В связи с этим использование препаратов, которые ингибируют ФНО- α и другие провоспалительные цитокины является актуальным. В настоящее время в мире широко используются моноклональные антитела (IgG1), которые с высокой афинностью связывают как растворимые, так и трансмембранные формы ФНО- α . Ингибиторы ФНО- α с успехом используются для лечения системных воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона, анкилозирующий спондилоартрит. При применении этих препаратов в офтальмологии была обнаружена эффективность в купировании воспаления в 80% случаев рефрактерных увеитов при сравнительно небольшом количестве побочных реакций [14]. Однако применение препаратов, содержащих моноклональные антитела против ФНО- α , в Украине ограничено прежде всего, их высокой стоимостью.

Препарат пентоксифиллин - ингибитор ксантиновой фосфодиестеразы, оказывает сосудорасширяющее действие за счет прямого расслабления гладких мышц артериол, а также путем ингибирования фермента фосфодиестеразы с последующим накоплением циклического АМФ, уменьшает вязкость крови и улучшает микроциркуляцию. Традиционно этот препарат используется при нарушениях периферического кровообращения, связанные с хроническими окклюзивными расстройствами кровообращения в артериальных сосудах нижних конечностей; нарушении мозгового кровообращения по ишемическому типу; трофических нарушениях тканей и органов, связанных с тромбозом артерий и вен. В экспериментальных исследованиях, проводившихся в последнее десятилетие, выявлены новые свойства пентоксифиллина, значительно расширяющие возможности его клинического применения. Получены клинические и экспериментальные факты, свидетельствующие о противовоспалительном и иммуномодулирующем эффекте пентоксифиллина [1, 2, 10]. Так, было установлено, что пенток-

сифиллин оказывает ингибирующее действие на активность циркулирующих мононуклеаров, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, а также снижает синтез провоспалительных цитокинов [1, 2, 9]. В опыте *in vitro* пентоксифиллин подавлял секрецию ФНО- α , а также образование интерферона- γ и неоптерина, но не влиял на выделение интерферона- α и ИЛ-1 β [12]. Было показано, что пентоксифиллин подавляет индуцированное ФНО- α прилипание нейтрофилов к эндотелию капилляров, их фагоцитарную активность и образование супероксидных кислородных. Кроме того, этот препарат ингибирует синтез ФНО- α моноцитами, снижает их фагоцитарную активность и синтез ими супероксидных радикалов [12]. В экспериментальных исследованиях Avunduk A. M. (2002) определил, что при эндотоксин-индуцированном увеите у крыс в группе, которой назначался пентоксифиллин, было меньшее содержание ФНО- α в сыворотке крови и в жидкости передней камеры глаза [8]. Противовоспалительные свойства пентоксифиллина активно используются для лечения многих воспалительных и аутоиммунных заболеваний, таких как артриты, болезнь Крона, болезнь Бехчета, которые часто ассоциированы с увеитами. Поэтому представлялось целесообразным изучить эффективность пентоксифиллина в комплексном лечении ПУ.

Целью исследования являлось изучить эффективность применения пентоксифиллина в комплексном лечении больных ПУ ассоциированных со СПА.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 47 пациентов (49 глаз) с ПУ ассоциированным со СПА. Возраст пациентов был от 16 до 70 лет, средний возраст составил $39,2 \pm 7,9$ лет. Большинство больных (79 %) составили лица трудоспособного возраста. Мужчин было 29 (62 %), женщин - 18 (38 %). В зависимости от проведенного лечения больные были разделены на две группы. I (основную) группу составили 27 пациентов (28 глаз), II (контрольную) группу - 20 больных (21 глаз). Исследуемые группы статистически достоверно не отличались по возрасту и полу. Среди больных I группы у 15 пациентов (55,6 %) был диагностирован анкилозирующий спондилоартрит, у 3 больных (11,1 %) - недифференцированная спондилоартропатия, у 5 пациентов (18,5 %) - синдром

Рейтера, 3 пациентов (11,1 %) псориазный артрит, у 1 больного (3,7 %) - энтеропатический артрит. Во II группе у 12 больных (60 %) был анкилозирующий спондилоартрит, у 3 больных (15 %) - недифференцированная спондилоартропатия, у 2 пациентов (10 %) - синдром Рейтера, 2 пациентов псориазный артрит (10 %), у 1 больного - энтеропатический артрит (5 %).

Пациенты обеих групп получали стандартную противовоспалительную терапию (местно: кортикостероиды, мидриатики, нестероидные противовоспалительные препараты, системно: антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, энтеросорбенты, кортикостероиды). Пациентам I группы дополнительно назначался пентоксифиллин 0,1 г. в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида, внутривенно капельно ежедневно в течение 5 дней, затем внутрь по 0,1 г. 3 раза в день в течение двух недель.

Офтальмологическое обследование больных проводили с помощью визометрии, периметрии, тонометрии, биомикроскопии, офтальмоскопии, биомикроофтальмоскопии. Активность воспалительной реакции в передней камере оценивалась от 0 до 4+ баллов в зависимости от выраженности феномена Тиндаля и количества клеток в передней камере согласно рекомендациям рабочей группы по стандартизации терминологии увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature, SUN) [11, 13]. При прозрачных преломляющих средах больным производилась оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной зоны сетчатки и области зрительного нерва. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы "Statistic 5.0 for Windows".

Полученные результаты и их обсуждение

Клинически ПУ ассоциированные с СПА, характеризовались наличием боли в глазу, снижением скорректированной остроты зрения (ОЗ), перикорнеальной инъекцией, выраженной воспалительной реакцией в передней камере глаза, наличием задних синехий. У 19 пациентов (40 %) ПУ носил рецидивирующий характер. У 36 больных (76 %) с ПУ сочетанным со СПА в воспалительный процесс был вовлечен задний отдел сосудистого тракта глаза. Наиболее частыми осложнениями со стороны заднего отрезка был витриит, папилит, утолщение макулярной области и маку-

лярный отек. ПУ при анкилозирующем спондилоартрите и недифференцированных спондилоартропатиях начинался обычно остро и длился меньше трех месяцев, отличался склонностью к рецидивированию, в процесс поочередно вовлекались оба глаза. ПУ при синдроме Рейтера отличался более тяжелым течением, была отмечена выраженная воспалительная реакция в передней камере и стекловидном теле, вплоть до гипопиона. ПУ у пациентов с псориазным артритом характеризовался умеренной или слабовыраженной инъекцией глазного яблока и преобладанием фибринозно-пластического процесса в передней камере глаза. Он сочетался с другими экстраартикулярными проявлениями - поражением кожи, сердца, почек и других органов.

В I группе пациентов при применении пентоксифиллина не наблюдалось аллергических реакции и других побочных эффектов, переносимость препарата была хорошей. Эффективность купирования воспалительной реакции у больных ПУ ассоциированным со СПА представлена в таблице 1. До лечения в обеих группах относительное количество больных с различной интенсивностью воспалительной реакции в передней камере глаза достоверно не отличалось. Так, в I группе относительное количество больных с реакцией в передней камере глаза 3+ и 4+ составило 42,8 %, во II группе - 47,6 %.

Таблица 1
Эффективность купирования воспалительной реакции в группах больных ПУ ассоциированным со СПА

Группы исследования	Кол-во больных (глаз) в группе	Интенсив. восп. р-ции в баллах	До лечения (кол-во глаз, %)	После лечения (кол-во глаз, %)	
				10 дней с начала лечения	20 дней с начала лечения
I группа (основная)	27 (28)	0	0	5 (17,9 %)	20 (71,4 %)
		1+	1 (3,6 %)	16 (57,1 %)	3 (10,7 %)
		2+	15 (53,6 %)	3 (10,7 %)	3 (10,7 %)
		3+	9 (32,1 %)	4 (14,3 %)	2 (7,1 %)
		4+	3 (10,7 %)	0	0
II группа (контрольная)	20 (21)	0	0	3 (14,3 %)	9 (42,9 %)
		1+	1 (4,8 %)	9 (42,8 %)	4 (19,1 %)
		2+	10 (47,6 %)	5 (23,8 %)	6 (28,6 %)
		3+	8 (38,1 %)	3 (14,3 %)	2 (9,5 %)
		4+	2 (9,5 %)	1 (4,8 %)	0

На 10 день от начала лечения на 71,4 % глаз больных I группы не было совсем или сохранялась незначительная реакция в передней камере глаза (0-1+), а во II группе - только на 57,1 % глаз. На 20 день от начала лечения на 82,1 % глаз больных I группы не было совсем или сохранялась незначительная реакция в передней камере глаза (0-1+), а во II группе - только на 61,9 % глаз. Таким образом, применение в комплексном лечении ПУ позволило сократить сроки купирования воспалительной реакции на 20,2 %. Показатели ОЗ до и после лечения, сроки рассасывания преципитатов, исчезновения перикорнеальной инъекции и продолжительность заболевания в группах больных ПУ представлены в таблице 2. В основной группе отмечалось более быстрое (на 2,9 дня) рассасывание преципитатов и исчезновение перикорнеальной инъекции (на 3,4 дня), чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Средняя продолжительность эпизода воспаления в основной группе составила $25,1 \pm 0,69$ дней, а в контрольной - $28,9 \pm 0,71$ дней, то есть применение пентоксифиллина в комплексном лечении ПУ позволило сократить сроки лечения на 3,8 дня (13,1 %) ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели ОЗ, сроки рассасывания преципитатов, исчезновения перикорнеальной инъекции и средняя продолжительность заболевания в группах больных ПУ ($M \pm m$)

Показатели	I группа (основная) (n=28)	II группа (контрольная) (n=21)
ОЗ до лечения	$0,37 \pm 0,04$ $p > 0,05$	$0,38 \pm 0,03$ $p > 0,05$
ОЗ через 7 дней от начала лечения	$0,56 \pm 0,05$ $p > 0,05$	$0,48 \pm 0,06$ $p > 0,05$
ОЗ через 20 дней от начала лечения	$0,79 \pm 0,06$ $p < 0,05$	$0,63 \pm 0,06$ $p < 0,05$
Сроки рассасывания преципитатов	$23,2 \pm 0,12$ $p < 0,05$	$26,1 \pm 0,14$ $p < 0,05$
Сроки исчезновения перикорнеальной инъекции	$19,9 \pm 0,13$ $p < 0,05$	$23,3 \pm 0,14$ $p < 0,05$
Средняя продолжительность заболевания (дней), $M \pm m$	$25,1 \pm 0,69$ $p < 0,05$	$28,9 \pm 0,71$ $p < 0,05$

Примечание: знаком p обозначена достоверность различий соответствующих показателей между основной и контрольной группами.

До лечения средние показатели ОЗ в основной и контрольной группе достоверно не отличались. Через 7 дней от начала лечения средняя ОЗ в I группе была $0,56 \pm 0,05$, во II группе - $0,48 \pm 0,06$, однако отличия между группами были статистически недостоверными ($p < 0,05$). Через 20 дней от начала лечения средняя ОЗ в I группе была $0,79 \pm 0,06$, во II группе - $0,63 \pm 0,06$, то есть в группе больных, получавших пентоксифиллин, ОЗ была на 0,16 (25 %) выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование пентоксифиллина в сочетании с базисной терапией у больных ПУ ассоциированным со СПА позволяет на 20,2 % сократить сроки купирования воспалительной реакции в передней камере глаза, на 25 % улучшить ОЗ и на 13,1 % сократить продолжительность заболевания по сравнению с традиционной терапией.

2. Применение пентоксифиллина, как ингибитора провоспалительных цитокинов, является перспективным направлением в лечении ПУ, он хорошо переносится больными, не вызывает аллергических реакций и побочных эффектов. При этом необходимо учитывать экономическую обоснованность применения пентоксифиллина, лечение с его применением является в десятки раз дешевле, чем с использованием моноклональных антител к ФНО- α .

Литература

1. Динамика IL-1, IL-4, IL-10 и TNF- α у больных рассеянным склерозом на фоне терапии пентоксифиллином / А. Б. Грищенко, С. К. Евтушенко, И. С. Евтушенко [и др.] // *Международный неврологический журнал*. - 2008. - № 4 (20). - С. 12-15.
2. Евтушенко С. К. Иммуностимулирующее действие трентала / С. К. Евтушенко, А. Б. Грищенко, И. С. Евтушенко // *Международный неврологический журнал*. - 2007. - № 6 (16). - С. 13-17.
3. Иммунологические особенности увеитов при системных заболеваниях / Е. А. Дроздова, Л. Н. Тарасова, С. Н. Теплова [и др.] // *Вестник офтальмологии*. - 2004. - № 4. - С. 24-26.
4. Копаенко А. И. Клинические особенности и прогноз HLA-B27 ассоциированных передних увеитов / А. И. Копаенко, Г. Д. Жабоедов, Н. В. Иванова // *Офтальмологический журнал*. - 2011. - № 2. - С. 4-8.

5. Шевчук Н. Е. Содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста и популяции лимфоцитов в крови больных увеитами различной этиологии / Н. Е. Шевчук, В. Б. Мальханов, Г. Х. Зайнутдинова // *Офтальмолог. журнал.* - 2007. - № 5. - С. 23-27.
6. Agrawal R. V. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis / R. V. Agrawal, S. Murthy, V. Sangwan // *Indian J. Ophthalmol.* - 2010. - Vol. 58, № 1. - 11-19.
7. Chang J. H. Acute anterior uveitis and HLA-B27 / J. H. Chang, P. McCluskey, D. Wakefield // *Survey of ophthalmology.* - 2005. - Vol. 50 (4). - P. 364-388.
8. Characterization of T lymphocyte subtypes in endotoxin-induced uveitis and effect of pentoxifylline treatment / A. M. Avunduk, M. C. Avunduk, E. Oztekin [et al.] // *Curr Eye Res.* - 2002. - Vol. 24 (2). - P. 92-98.
9. Differential effects of pentoxifylline on the production of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-6 (IL-6) by monocytes and T cells / L. Schandene, P. Vandebussche, A. Crusiaux [et al.] // *Immunology.* - 1992. - Vol. 76 (1). - P. 30-34.
10. Haque K. N. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates / K.N. Haque, M. Pammi / *Cochrane Database Syst Rev.* - 2011. - CD004205.
11. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis / J. Deschenes, P. I. Murray, N. A. Rao [et al.] // *Ocul. Immunol. Inflamm.* - 2008. - Vol. 16, № 1. - P. 1-2.
12. Immune response modulation by pentoxifylline in vitro / H. Tilg, B. Eibl, M. Pichl [et al.] // *Transplantation.* - 1993 - Vol. 56 (1) - P. 196-201.
13. Jabs D. A. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop / D. A. Jabs, R. B. Nussenblatt, J. T. Rosenbaum // *Am. J. Ophthalmol.* - 2005. - Vol 140, № 3. - P. 509-516.
14. Jap A. Immunosuppressive therapy for ocular diseases / A. Jap, S. P. Chee // *Curr. Opin. Ophthalmol.* - 2008. - Vol. 19 (6). - P. 535-540.
15. Kozak Y. Cytokines in immunotherapy of experimental uveitis / Y. Kozak, C. Verwaerde // *Int. Rev. Immunol.* - 2002. - Vol. 21 (2-3). - P. 231-253.
16. Park S. C. Clinical features and prognosis of HLA-B27 positive and negative anterior uveitis in a Korean population / S. C. Park, D. Ham // *J. Korean Med. Science.* - 2009. - Vol. 24. - P. 722-728.

Резюме

Копаянко А. И. Эффективность применения ингибиторов провоспалительных цитокинов в комплексном лечении передних эндогенных увеитов ассоциированных со спондилоартритами.

Изучена эффективность комплексного лечения переднего увеита ассоциированного со спондилоартропатиями с использованием пентоксифиллина. Пациентам I группы, которую составили 27 человек (28 глаз) назначался пентоксифиллин, больные II группы - 20 человек (21 глаз) получали только базисную противовоспалительную терапию. Установлено, что в комплексном лечении использование пентоксифиллина позволяет на 20,2 % сократить сроки купирования воспалительной реакции в передней камере глаза, на 25 % улучшить ОЗ и на 13,1 % сократить продолжительность заболевания по сравнению с традиционной терапией.

Ключевые слова: передние эндогенные увеиты ассоциированные со спондилоартритами, лечение, пентоксифиллин.

Резюме

Копаянко Г. І. Ефективність застосування інгібіторів прозапальних цитокінів в комплексному лікуванні передніх ендогенних увеїтів асоційованих зі спондилоартритами.

Вивчена ефективність комплексного лікування з використанням пентоксифіліну у хворих на передній ендогенний увеїт асоційований з спондилоартропатіями. Хворим I групи, що складала з 27 чоловік, призначався пентоксифілін, хворі II групи (20 чоловік) одержували тільки базисну протизапальну терапію. Встановлено, що використання пентоксифіліну дозволяє на 20,2% скоротити терміни купірування запальної реакції в передній камері ока, на 25% поліпшити гостроту зору і на 13,1% скоротити тривалість захворювання в порівнянні з традиційною терапією.

Ключові слова: передні ендогенні увеїти асоційовані зі спондилоартритами, лікування, пентоксифілін.

Summary

Kopayenko A. I. The effectiveness of inhibitors of proinflammatory cytokines in the complex treatment of anterior uveitis associated with endogenous spondyloarthritis.

There were presented results of the observation and treatment of 47 patients with anterior uveitis (AU) associated with spondyloarthritis. The I group consisted of 27 patients received pentoxifyllin. At the same time patients of the II group (20 patients) received only basic anti-inflammatory therapy. It was established that the application of pentoxifyllin reduced the terms of the inflammatory response relief in the anterior chamber of the eye, increased the visual acuity on 25 % and reduced the period of treatment on 13,1 % compared with traditional therapy.

Key words: anterior uveitis associated with spondyloarthritis, treatment, pentoxifyllin.

Рецензент: д.мед.н., проф. А.М.Петруня