

## ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА БЕСТИМ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО УВЕИТА ПРИ ПРОНИКАЮЩИХ РАНЕНИЯХ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА

Н.М. Марачева<sup>1, 2</sup>, И.Е. Панова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Областная клиническая больница № 3, офтальмологическое отделение,

<sup>2</sup>Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск

Изучалось влияние препарата на сроки купирования воспалительных симптомов, динамику остроты зрения в течение первого месяца после ранения, частоту воспалительных осложнений к 1–2 месяцам, исход течения увеита через 1, 2, 3 и 4 месяца после травмы. Установлено, что включение иммуномодулятора бестим в базовое лечение посттравматического увеита улучшало клиническое течение и исходы посттравматического воспаления, о чем свидетельствовало уменьшение к 14-м и 30-м суткам после ранения количества воспалительных симптомов как в группе в целом, так и на одного пациента; малая частота развития к 30-м суткам и 2 месяцам после ранения воспалительных осложнений (сращений зрачка, фиброза стекловидного тела, тракционных отслоек оболочек, субатрофии глазного яблока), а также и развития осложненного, затяжного и хронического течения увеита. Отмечалась высокая частота форменного зрения к 14-м суткам и выздоровления через 1, 3 и 4 месяца после ранения.

*Ключевые слова:* посттравматический увеит, проникающие ранения, базовое лечение, иммуномодулирующее лечение, исход.

**Актуальность.** Частота развития хронического течения посттравматического увеита в 30–35 % случаев с потерей глазом функций и инвалидизацией пациентов делает проблему оптимизации лечения острого посттравматического увеита особенно актуальной [1]. На сегодняшний день доказано, что одной базовой терапией для лечения посттравматического увеита недостаточно [2–5, 8, 9]. В последние годы в клинической практике в дополнение к базисной терапии посттравматических увеитов стали применяться иммунокорректоры, обладающие широким спектром действия и доказавшие свою клиническую эффективность. Несмотря на это, поиск новых иммуномодуляторов, изучение их действия, способов возможного применения является актуальной задачей оптимизации лечения посттравматического увеита.

Новый синтетический дипептид бестим ( $\gamma$ -D-глутамил L-триптофан натриевая соль), синтезированный в ГНЦ НИИ особо чистых биопрепаратов (г. Санкт-Петербург) получил разрешение Минздрава РФ для клинического применения и промышленного выпуска от 01.06.2004, регистрационный номер 003335/03. Препарат имеет структурное сходство с тимогеном, но в связи с наличием пептидной связи и D-глутамина обладает увеличенной биологической активностью в стимуляции дифференцировки костно-мозговых предшественников лимфоцитов и большей стабильностью к действию протеолитических ферментов [7]. Меха-

низм действия бестима также заключается в активации Т-хелперов первого типа [6]. Изучение действия иммуномодулятора бестим на клиническое течение посттравматического увеита выполняется впервые.

**Материалы и методы.** Клинико-инструментальные исследования проведены у 55 пациентов с проникающим ранением глаза тяжелой степени, находившихся на стационарном лечении в областном Центре травмы и неотложных состояний органа зрения Челябинской городской клинической больницы № 3 в 2010–2011 году. У всех больных прогнозировалось осложненное течение посттравматического увеита: ранение сопровождалось большим числом осложняющих факторов, в первые 2–3-е суток после ранения развивалась фибринозно-пластическая форма посттравматического увеита. К осложненному течению посттравматического увеита мы относили отсутствие купирования воспаления через 3 недели после ранения.

Все пациенты получали базовое лечение посттравматического увеита: антибиотики широкого спектра действия и глюкокортикостероиды в инстилляциях и субконъюнктивальных инъекциях, нестероидные противовоспалительные препараты внутрь, антиоксидантные и рассасывающие препараты в субконъюнктивальных инъекциях; местно в инстилляциях мидриатики, кератопластические средства.

Все больные после первичной хирургической

## Проблемы здравоохранения

обработки ранения в необходимом объеме в каждом конкретном случае были разделены на 2 группы. В первой, контрольной группе (25 чел.) пациенты получали только базовое лечение ПТУ, во второй группе (30 чел.) к комплексному лечению добавляли инъекции бестима внутримышечно по 100 мкг ежедневно в течение 5 дней, начиная с 3-х суток после проникающего ранения. Перед введением сухой препарат разводили в 4 мл физиологического раствора.

Группы были сопоставимы по тяжести травмы, осложняющим ранение факторам, степени выраженности воспаления на 2-е–3-и сутки. Средний возраст составил  $29,3 \pm 3,2$  года.

Изучали влияние препарата на сроки купирования воспалительных симптомов, динамику остроты зрения в течение первого месяца после ранения, частоту воспалительных осложнений к 1–2 месяцам, исход течения увеита через 1, 2, 3 и 4 месяца после травмы.

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, биомикроскопия переднего отдела глаза, прямая и обратная офтальмоскопия, тонометрия, ультразвуковая офтальмография глаза и орбиты, рентгенография обзор-

ная и по методу Комберга – Балтина). Результаты исследований статистически обработаны с применением программ StatisticaforWindows 5.0 и Biostat.

**Результаты.** В обеих группах суммировали число воспалительных симптомов, к которым относили слезотечение, светобоязнь, цилиарную болезненность, отек эндотелия роговицы и преципитаты, отек и гиперемию радужки, фибрин в передней камере и в области зрачка, формирование задних синехий.

Динамика клинических симптомов воспаления при сравнительном анализе данных 2 групп представлена в табл. 1.

Анализ данных табл. 1 показал разницу динамики симптомов воспаления у пациентов исследуемых групп. Изначально, спустя 2–3 суток после ранения воспаление в обеих группах было одинаково выраженным – на каждого больного приходилось не менее 6 воспалительных симптомов (6,24 – в 1-й группе, 6,73 – во 2-й группе). Через 14 суток после травмы в 1-й группе имело место сохранение 71,8 % симптомов воспаления, а у больных 2-й группы, получавших иммуномодулятор бестим, симптомов воспаления оставалось в 2 раза меньше – 37,6 %,  $p < 0,05$ . Спустя 30 суток после

Таблица 1

Динамика симптомов посттравматического воспаления

Клинические признаки	Посттравматический увеит					
	1-я группа – базовое лечение (n = 25)			2-я группа – базовое лечение + бестим (n = 30)		
Группы						
Срок после травмы (сут)	2	14	30	2	14	30
	Абс.					
Слезотечение	24	19	4	28	9	2
Светобоязнь	24	11	10	29	6	2
Цилиарная болезненность	17	12	11	26	9	3
Перикорнеальная инъекция	25	25	16	30	11	8
Отек эндотелия	12	8	6	14	7	–
Преципитаты	0	0	0	0	0	0
Отек, гиперемия радужки	22	14	7	27	10	3
Фибрин в передней камере	9	5	–	19	5	–
Задние синехии	23	18	17	29	9	6
	Количество больных, симптомов воспаления всего и на 1 больного					
Больных (чел.)	25 – 100,0		16 – 64,0	30 – 100,0		10 – 33,3 <sup>1</sup>
М – %	25 – 100,0		16 – 64,0	30 – 100,0		10 – 33,3 <sup>1</sup>
Итого симптомов	156 – 100,0		71 – 45,5	202 – 100,0		76 – 37,6 <sup>1</sup>
М – %	156 – 100,0		71 – 45,5	202 – 100,0		76 – 37,6 <sup>1</sup>
Выздоровление (чел.)	0 – 0,0		9 – 36,0	0 – 0,0		9 – 30,0 <sup>1</sup>
М – %	0 – 0,0		9 – 36,0	0 – 0,0		9 – 30,0 <sup>1</sup>
Симптомов на 1 больного	6,24	4,48	4,43	6,73	3,60	2,40

Примечание. Здесь и в табл. 2–4 <sup>1</sup> $p < 0,05$  по отношению групп.

травмы почти половина первоначальных симптомов еще сохранялась в 1-й группе – 45,5 %, в то время как во 2-й группе их число было меньше в 4 раза – 11,9 %,  $p < 0,05$ . Выраженность посттравматического воспаления в 1-й группе с базовым лечением через 14 и 30 суток была больше, что доказывало число воспалительных симптомов на 1 пациента, превышающее показатели 2-й группы в 1,2 и 1,9 раза соответственно. Через 14 суток после ранения только во 2-й группе наблюдалось выздоровление – у 9 (30 %) пациентов,  $p < 0,05$ . Спустя 30 суток частота осложненного течения увеита в 1-й группе – 64 % (16 чел.) была больше почти в 2 раза по отношению ко 2-й группе – 33,3 % (10 чел.),  $p < 0,05$ .

Все вышедоказанное свидетельствовало о повышении клинической эффективности базового лечения с включением иммуномодулирующей терапии.

Мы изучили показатели остроты зрения на 2, 14 и 30-е сутки после ранения в обеих группах, учитывая и то, что острота зрения характеризовала как клиническое течение воспаления, так и раневые осложнения.

Динамика остроты зрения в обеих группах приведена в табл. 2.

Сравнительный анализ остроты зрения (табл. 2) показал достоверную разницу в увеличении форменного зрения через 14 суток у пациентов 2-й группы – 63,3 %, в то время как в 1-й группе форменное зрение наблюдалось у меньшего числа больных – 28,0 %,  $p < 0,05$ .

Мы проанализировали частоту осложнений воспалительного характера в обеих группах к 30-м суткам и 2 месяцам после ранения (табл. 3).

Как следует из данных табл. 3, в 1-й группе пациентов с базовым лечением увеита через 30 суток и 2 месяца после ранения задние синехии сохранялись у 17 (68 %) и 16 (64 %) пациентов соответственно, а фиброз в стекловидном теле наблюдался у 11 (44 %) и 15 (60 %) больных. При включении в комплексное лечение увеита иммуномодулятора бестим (2-я группа) формирование

стойких сращений зрачка отмечалось в 3,4 раза реже на 30-е сутки и в 10 раз – через 2 месяца (20 и 6,7 % соответственно); фиброз стекловидного тела вследствие более быстрого рассасывания крови также развивался реже – в 3,3 раза к 30-м суткам (13,3 %) и в 4,5 раза (13,3 %) – к 2 месяцам после ранения,  $p < 0,05$ .

Спустя 2 месяца после травмы в 1-й группе больных, получавших базовое лечение увеита, в 5 раз чаще развивалась отслойка цилиарного тела и сосудистой оболочки (32,0 %) по отношению ко 2-й группе (6,6 %),  $p < 0,05$ .

А вот частота субатрофии глазного яблока не имела достоверных отличий, но во 2-й группе не наблюдалось ни одного случая со 2-й стадией субатрофии, в отличие от 1-й группы, где она составила 24,0 %,  $p < 0,05$ .

Полученные данные о частоте воспалительных осложнений у пациентов обеих групп свидетельствовали о замедленном рассасывании фибрина в передней камере (что сопровождалось стойкими задними синехиями) и крови в стекловидном теле (с формированием фиброза и витреальных тракций, развитием тракционных отслоек цилиарного тела и субатрофии глазного яблока) в группе с базовым лечением увеита.

Нами проанализированы исходы течения посттравматического увеита через 1, 2, 3 и 4 месяца после ранения (табл. 4).

Данные табл. 4 свидетельствуют, что во 2-й группе больных, получавших в комплексном лечении иммуномодулирующий препарат бестим, наблюдалась высокая частота выздоровления через 1, 3 и 4 месяца после ранения (соответственно 66,7; 93,3 и 93,3 %) в сравнении с 1-й группой (36,0; 60,0 и 68,0 %),  $p < 0,05$ . Соответственно в 2 и 6 раз меньше во 2-й группе отмечалось затяжное течение увеита через 1–3 месяца – 33,3 и 6,7 % по отношению к 1-й группе – 64,0 и 40,0 % соответственно,  $p < 0,05$ . Через 4 месяца после травмы частота хронического течения увеита в 1-й группе – 32,0 % (у 8 чел.) почти в 5 раз превышала показатели 2-й группы – 6,7 % (у 2 чел.),  $p < 0,05$ .

Таблица 2

Динамика остроты зрения у пациентов с посттравматическим увеитом (абс. – %)

Острота зрения	Посттравматический увеит					
	1-я группа – базовое лечение (n = 25)			2-я группа – базовое лечение + бестим (n = 30)		
Группы						
Срок после травмы (сут.)	2	14	30	2	14	30
0	0 – 0,0	0 – 0,0	3 – 12,0	0 – 0,0	0 – 0,0	0 – 0,0
Pr. I.incerta	13 – 52,0	11 – 44,0	6 – 24,0	18 – 60,0	5 – 16,7	3 – 10,0
Pr. I.certa	6 – 24,0	7 – 28,0	5 – 20,0	6 – 20,0	6 – 20,0	6 – 20,0
Форменное зрение всего	6 – 24,0	7 – 28,0	11 – 44,0	6 – 20,0	19 – 63,3 <sup>1</sup>	21 – 70,0
0,01–0,09	4 – 16,0	4 – 16,0	5 – 20,0	3 – 10,0	10 – 33,3	10 – 33,3
0,1–0,2	2 – 8,0	3 – 12,0	4 – 16,0	3 – 10,0	7 – 23,3	8 – 26,7
0,3–1,0	0 – 0,0	0 – 0,0	2 – 8,0	0 – 0,0	2 – 6,7	3 – 10,0

Таблица 3

Частота воспалительных осложнений в обеих группах при посттравматическом увеите (абс. – %)

Осложнения	1-я группа – базовое лечение (n = 25)		2-я группа – базовое лечение + бестим (n = 30)	
	30 сут	2 мес.	30 сут	2 мес.
Срок после травмы	30 сут	2 мес.	30 сут	2 мес.
Имбиция роговицы	2 – 8,0	2 – 8,0	1 – 3,3	1 – 3,3
Иридокорнеальное сращение	2 – 8,0	4 – 16,0	1 – 3,3	1 – 3,3
Задние синехии	17 – 68,0	16 – 64,0	6 – 20,0 <sup>1</sup>	2 – 6,7 <sup>1</sup>
Рубеоз радужки	0 – 0,0	4 – 16,0	0 – 0,0	0 – 0,0
Катаракта	5 – 20,0	8 – 32,0	4 – 13,3	8 – 26,7
Фиброз стекловидного тела	11 – 44,0	15 – 60,0	4 – 13,3 <sup>1</sup>	4 – 13,3 <sup>1</sup>
Втянутый рубец	2 – 8,0	6 – 24,0	1 – 3,3	2 – 6,6
Отслойка цил. тела, собств. сосудистой оболочки	5 – 20,0	8 – 32,0	3 – 10,0	2 – 6,6 <sup>1</sup>
Отслойка сетчатки	6 – 24,0	8 – 32,0	4 – 13,3	4 – 13,3
Субатрофия глазного яблока, в том числе:	3 – 12,0	7 – 28,0	0 – 0,0	3 – 10,0
1-й стадии	3 – 12,0	1 – 4,0	0 – 0,0	3 – 10,0
2-й стадии	0 – 0,0	6 – 24,0	0 – 0,0	0 – 0,0 <sup>1</sup>

Таблица 4

Исходы течения посттравматического увеита (абс. – %)

Исход течения увеита	1-я группа – базовое лечение (n = 25)				2-я группа – базовое лечение + бестим (n = 30)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Сроки после травмы (мес.)								
Выздоровление	9 – 36,0	13 – 52,0	15 – 60,0	17 – 68,0	20 – 66,7 <sup>1</sup>	23 – 76,7	28 – 93,3 <sup>1</sup>	28 – 93,3 <sup>1</sup>
Затяжное течение	16 – 64,0	12 – 48,0	10 – 40,0	–	10 – 33,3 <sup>1</sup>	7 – 23,3	2 – 6,7 <sup>1</sup>	–
Хроническое течение	–	–	–	8 – 32,0	–	–	–	2 – 6,7 <sup>1</sup>

Осложнений при применении бестима у пациентов нами не наблюдалось.

### Выводы

1. Включение иммуномодулятора бестим в базовое лечение посттравматического увеита с 3 суток после ранения у пациентов с проникающими ранениями глаза тяжелой степени и фибринозно-пластической формой увеита улучшало клиническое течение и исходы посттравматического воспаления.

2. Улучшение клинического течения увеита заключалось в уменьшении к 14-м и 30-м суткам после ранения как количества воспалительных симптомов – до 37,6 и 11,9 %, так и выраженности течения увеита – на 1 пациента приходилось в 1,2 и 1,9 раз меньше воспалительных симптомов, чем у больных с базовым лечением увеита.

3. При сочетании базового и иммуномодулирующего лечения через 14 суток после ранения отмечалась высокая частота форменного зрения (63,3 %); реже в 2 раза развивалось осложненное течение увеита (33,3 %); к 30-м суткам и 2 месяцам после ранения в 3,4 и 10 раз меньше отмеча-

лось формирование стойких сращений зрачка, в 3,3 и 4,5 раза – фиброза стекловидного тела; к 2 месяцам – отслойки цилиарного тела (6,6 %) и субатрофии глазного яблока 2 стадии – (0,0 %) по сравнению с группой с базовым лечением увеита.

4. При включении в комплексное лечение иммуномодулирующей терапии наблюдалась высокая частота выздоровления через 1 (66,7 %), 3 (93,3 %) и 4 (93,3 %) месяца после ранения и малая частота развития хронического течения увеита (6,7 %).

### Литература

1. Архипова, Л.Т. Симпатическая офтальмия / Л.Т. Архипова. – М.: Наука, 2006. – 247 с.
2. Волик, Е.И. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при проникающих ранениях и операционной травме глаза: дис. ... д-ра мед. наук / Е.И. Волик. – Краснодар, 2000. – 397 с.
3. Гаврилова, Т.В. Иммунокорректирующие эффекты миелопептидов при экспериментальном проникающем ранении глаза / Т.В. Гаврилова // Материалы III Евроазиатской конф. по офтальмохирургии. – Екатеринбург, 2003. – С. 155–156.

4. Гаврилова, Т.В. Иммунокорригирующие эффекты миелопептидов при экспериментальном проникающем ранении глаза / Т.В. Гаврилова, С.В. Гейн. – Екатеринбург: УрО РАН, 2004. – 101 с.

5. Иммунокоррекция при ранении глаза / М.В. Черешнева, Ю.И. Шилов, О.Н. Баданина и др. – Екатеринбург: УрО РАН, 2001. – 146 с.

6. Петров, А.В. Изучение влияния d-глутамил-l-триптофана (бестима) на дифференцировку и функциональную активность лимфоцитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Петров. – СПб., 2007. – 27 с.

7. Симбирцев, А.С. Основы регионарной иммунотерапии / А.С. Симбирцев, С.В. Колобов. – М.: ГОУ ВУНМЦ НЗ РФ, 2001. – 182 с.

8. Терехова, Т.В. Клинико-иммунологический мониторинг при посттравматическом внутриглазном воспалении. Иммунокоррекция миелопидом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Терехова. – Краснодар, 1996. – 23 с.

9. Черешнева, М.В. Иммунотерапия в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями роговой и сосудистой оболочек глаз: дис. ... д-ра мед. наук / М.В. Черешнева. – Пермь, 2000. – 372 с.

Поступила в редакцию 13 октября 2012 г.