

^{1,2}Сердюк В.Н., ¹Клопоцкая Н.Г., ²Устименко С.Б., ²Тарнопольская И.Н.,
²Майденко Е.Н., ¹Клопоцкая Е.П.

¹ ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»; e-mail: klopotskayanatalia@gmail.com

² КУ «Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница», Украина; e-mail: valeriserdiuk2@gmail.com

Влияние эктоина на течение травматического увеита у детей

Резюме. Исследовали эффективность применения эктоина как вещества, способного снижать продукцию интерлейкинов, на течение травматического увеита у детей. Под наблюдением находилось 14 детей основной и 10 контрольной группы с асептическим увеитом после проникающего ранения глаза. Пациентам основной группы дополнительно к комплексной терапии назначали инстилляцию 2%-го эктоина 8 раз в день. Обследование включало общепринятые офтальмологические методы, а также исследование содержания интерлейкина-1 (ИЛ-1) и С-реактивного белка (СРБ) в периферической крови в динамике на 1–2-е и 7–8-е сутки после травмы. В 1-е сутки после первичной хирургической обработки у всех детей отмечали максимальную выраженность воспалительных явлений. Содержание ИЛ-1 в основной и контрольной группе составляло $86,8 \pm 4,1$ и $86,6 \pm 5,5$ пг/мл, содержание СРБ – $9,8 \pm 1,4$ и $9,7 \pm 0,6$ мг/л соответственно. На 8-е сутки лечения выраженность клинических проявлений воспаления уменьшилась в обеих группах. В основной группе содержание ИЛ-1 и СРБ снизилось до $52,8 \pm 9,1$ пг/мл и $4,7 \pm 0,3$ мг/л; в контрольной до $77,2 \pm 1,3$ пг/мл и $7,1 \pm 0,4$ мг/л соответственно. Каких-либо аллергических реакций или побочных эффектов от применения эктоина не наблюдалось ни в одном случае. Таким образом, использование 2%-го эктоина в комплексном лечении детей с проникающими ранениями глаза безопасно, патогенетически обосновано и позволяет повысить эффективность терапии.

Ключевые слова: травматический увеит, проникающее ранение глаза, дети, эктоин.

ВВЕДЕНИЕ

Травмы глаз составляют 35–47 % глазной патологии у детей и занимают 4-е место в структуре заболеваемости, являясь основной причиной монокулярной слепоты в детском возрасте [4]. Серьезное осложнение проникающего ранения глаза – травматический увеит, патогенез которого имеет многофакторную природу: его развитие обусловлено деструкцией клеточных мембран, дефицитом ферментов антиоксидантной системы с накоплением продуктов окисления азота, а также гипоксией тканей глаза [1–3].

Важную роль в развитии воспаления играют такие цитокины, как фактор нек-

роза опухоли (ФНО) и интерлейкины (ИЛ), которые продуцируются клетками моноцитарно-макрофагального ряда. Пусковые механизмы, в т.ч. травма, стимулируют секрецию цитокинов первого ряда – ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6, под воздействием которых вырабатываются цитокины второго ряда (ИЛ-2, 3, 4, 5). Данный механизм усиливает иммунный ответ, вовлекая в патологический процесс все возрастающее количество клеток [2, 3].

ИЛ-1 стимулирует и регулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, повышает фагоцитоз, проницаемость сосудистой стенки, являясь главным медиатором развития как локальной воспалительной реакции, так и на уровне организма. Под действием ИЛ-1 в печени синтезируется С-реактивный белок (СРБ) [1, 2, 5].

Сегодня основным средством патогенетической терапии увеитов остаются кортикостероиды. Некоторые авторы высказывают предположение, что с учетом патогенетических механизмов увеита у пациентов с проникающим ранением глаза целесообразно применение ингибиторов и/или блокаторов ФНО, ИЛ, а также веществ, влияющих на метаболизм азота. Было продемонстрировано [2, 3] эффективность препаратов, способных подавлять избыточную продукцию провоспалительных цитокинов и активных форм оксида азота на глазах с травматическим увеитом в эксперименте и в клинических исследованиях, однако это направление остается пока малоизученным.

В связи с этим привлекает внимание эктоин – вещество с мембраностабилизирующим и противовоспалительным эффектом, которое продуцируется галофильными микроорганизмами, обитающими в океане на большой глубине. Синтезируясь в ответ на экстремальные условия окружающей среды, эктоин защищает структуры клетки от обезвоживания, стабилизирует клеточные мембраны, повышает термостабильность ДНК-полимераз при гипертермии [8, 9]. Эктоин блокирует ядерную транслокацию транскрипционного фактора, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа; снижает продукцию ИЛ и ФНО; угнетает митогенактивируемые протеинкиназы, которые являются так называемой «сигнальной системой», принимающей участие в активации Т-клеток [6, 8, 10]. Другой важный медиатор воспаления, что эффективно снижается до нормальных показателей при применении эктоина, – простагландин-2-альфа, действие которого приводит к формированию воспалительного отека и гиперемии, с одной стороны, и к продукции провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1), с другой [8].

Изученными перспективными направлениями использования эктоина в медицине являются: защита здоровых клеток при проведении химиотерапии; профилактика обострений и лечение нейтрофильной астмы, резистентной к действию кортикостероидов; лечение аллергических ринитов и др. Установлено, что стабилизация биологических мембран под его действием ускоряет заживление ран. Назначение эктоина при экспериментальном колите позволило нормализовать содержание оксида азота в слизистой оболочке кишечника [8–10].

В офтальмологии эктоин преимущественно применяется для лечения пациен-

тов с синдромом сухого глаза [7]. Сведений о результатах использования данного препарата у пациентов с травматическим увеитом в литературе нами не обнаружено.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние эктоина на течение травматического увеита у детей в комплексном лечении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 14 детей (14 глаз) основной группы и 10 детей (10 глаз) контрольной группы с асептическим увеитом после проникающего ранения глаза. Средний возраст детей основной группы $10,6 \pm 2,4$ лет, контрольной – $10,6 \pm 1,7$ лет.

Клиническое обследование включало визометрию, биомикроскопию переднего отдела глаза, оптических сред, офтальмоскопию ежедневно, ультразвуковое исследование и обзорную рентгенографию орбит. Воспалительную реакцию оценивали с учетом выраженности инъекции глаза и светобоязни. Тяжесть инъекции оценивали на основании 3-бальной шкалы: 0 – отсутствие признака, 1 балл – легкая степень, 2 балла – средняя, 3 балла – тяжелая степень. Выраженность светобоязни: 0 – отсутствует, 1 балл – незначительная, 2 балла – умеренно выраженная, 3 – выраженная.

Исследования содержания ИЛ-1 и СРБ крови проводили в динамике на 1–2-е и 7–8-е сутки после травмы в клинической лаборатории. Содержание ИЛ-1 определяли методом иммунохимического анализа с хемилюминесцентной детекцией (CLIA); СРБ – латекс-турбидиметрическим методом по инструкции производителя.

После проведения первичной хирургической обработки всем пациентам назначали антибактериальную и противовоспалительную терапию местно и системно, репаративные препараты, дегидратационную терапию, при необходимости – местные гипотензивные препараты. Больным основной группы назначали закапывание 2%-й эктоин (EYE-t Эктоин Про) 8 раз в день.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением методов вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе по локализации чаще встречалось корнеосклеральное и склеральное ранение – по 5 глаз (35,7 % детей); роговичную локализацию раны наблюдали у 4 детей (28,6 %). При этом у 7 детей (50 %) отмечали повреждение двух структур глаза, у 1 ребенка (7,1 %) – трёх и у 1 – четырёх структур глаза. Ранение радужки и/или цилиарного тела было у 4 пациентов (28,6 %). Гифему в раннем послеоперационном периоде отмечали у 4 больных, полный или частич-

ный гемофтальм – у 8 (57,1 %), травматическую катаракту и внутриглазную гипертензию – у 3 (по 21,4 %), отслойку сетчатки – у 2 (14,3 %). Остроту зрения, равную светоощущению, наблюдали у 3 детей (21,4 %) с отслойкой сетчатки и помутнением хрусталика; 0,01–0,04 – у 5 (35,7 %), 0,05–0,09 – у 3 и 0,1 – у 3 детей (21,4 %).

В контрольной группе склеральная локализация ранения была у 4 детей (40 %), корнеосклеральная и роговичная – у 3 (по 30 %). Повреждение 2 структур глаза встречалось у 3 детей (30 %), 3 и 4 структур – у 1 ребенка (по 10 %). Ранение радужки имелось у 3 больных (30 %), гифема – у 3, гемофтальм – у 6 (60 %), травматическая катаракта – у 2 (20 %), отслойка сетчатки – у 2, повышение внутриглазного давления (ВГД) – у 2 детей. При первом осмотре острота зрения, равная светоощущению, наблюдалась у 3 детей (30 %), 0,01–0,04 – у 4 детей (40 %), 0,1 – у 3 пациентов (30 %). Таким образом, по клинической картине группы были сопоставимы.

В первые сутки после проведения ПХО у всех детей отмечали максимальную выраженность воспалительных явлений (6 баллов по шкале). Несмотря на локальный характер повреждения, мы наблюдали изменения биохимических показателей крови, что отражает системную реакцию организма на травму глаза у детей. Так, содержание ИЛ-1 в крови в основной группе в начале лечения составляло $86,8 \pm 4,1$ пг/мл, в контрольной – $86,6 \pm 5,5$ пг/мл, что более чем в 3,5 раза превышает показатели у здоровых лиц [1]; содержание СРБ в основной группе было $9,8 \pm 1,4$ мг/л, в контрольной – $9,7 \pm 0,6$ мг/л (достоверность различий между группами по обоим показателям $P > 0,5$).

Такие результаты согласуются с данными литературы. Установлено, что в раннем периоде, до начала противовоспалительной терапии, при травмах глаза, несмотря на локальный характер повреждения, выявляются системные изменения: в крови повышается содержание СРБ, лактоферрина и ИЛ-1. При этом выявляются статистически значимые положительные корреляционные связи этих показателей в крови и в слезе. Усиление противовоспалительной терапии проявляется снижением значений биохимических показателей. Повышение продукции СРБ авторы связывают с увеличением его синтеза в печени под действием ИЛ-1 [1].

На 8-е сутки лечения состояние у всех пациентов улучшилось. В основной группе острота зрения повысилась у 9 детей; у 4 пациентов (с отслойкой сетчатки и катарактой) осталась прежней и у 1 больного ухудшилась вследствие прогрессирования помутнения хрусталика. У 3 больных (21,4 %) Vis равнялся светоощущению, у 2 – 0,01–0,04 (14,3 %), у 4 (28,6 %) 0,1–0,3, у 5 (35,7 %) – 0,4 и выше. У 1 ребенка имелась вторичная глаукома. В контрольной группе острота зрения повысилась у 7 детей (70 %) и осталась такой же – у 3 (30 %). Vis, равный светоощущению, отмечался у 3 детей (30 %), 0,1–0,3 – у 5 (50 %), 0,4 и выше – у 2 детей (20 %). Повышение ВГД отмечалось в 1 случае.

Выраженность воспалительной реакции уменьшилась у детей обеих групп и составила в баллах $2,4 \pm 0,2$ в основной группе и $3,2 \pm 0,1$ в контрольной ($P < 0,01$).

Каких-либо аллергических реакций или побочных эффектов от применения эктоина не наблюдалось ни в одном случае.

Содержание ИЛ-1 и СРБ в крови снизилось у всех детей. В основной группе содержание ИЛ-1 снизилось до $52,8 \pm 9,1$ пг/мл, в контрольной – до $77,2 \pm 1,3$ пг/мл. Достоверность различий между группами после проведенного лечения $P < 0,05$. Содержание СРБ снизилось в основной группе до $4,7 \pm 0,3$ мг/л, в контрольной – до $7,1 \pm 0,4$ мг/л. Улучшение показателя в основной группе оказалось достоверно выше, чем в контрольной ($P < 0,001$).

Полученные результаты можно объяснить тем, что механизм действия эктоина влияет на выработку провоспалительных цитокинов в очаге повреждения. Согласно данным литературы, при взаимодействии ИЛ-1 с клеточными рецепторами сигнал передается внутрь клетки, активируются ядерные факторы транскрипции, которые в свою очередь стимулируют синтез молекул, регулирующих воспалительную реакцию [5]. Вместе с тем установлено, что эктоин оказывает ингибирующее влияние на сигнальную систему клетки. По мнению авторов, это может быть обусловлено влиянием эктоина на жидкую составляющую клеточных мембран, что нарушает межклеточные связи в провоспалительной сигнальной системе [6, 10]. Кроме того, эктоин уменьшает продукцию простагландинов, снижает окислительный стресс и стабилизирует структуру биологических мембран, что имеет существенное значение в развитии травматического увеита и оказывает целенаправленное воздействие на патогенетические механизмы данного заболевания.

ВЫВОДЫ

Использование 2%-го раствора эктоина повышает эффективность терапии травматического увеита, является безопасным, патогенетически обоснованным и может быть рекомендовано к применению в комплексном лечении детей с проникающими ранениями глаза.

^{1,2}Сердюк В.М., ¹Клопоцька Н.Г., ²Устименко С.Б., ²Тарнопольська І.М.,
²Майденко К.М., ¹Клопоцька К.П.

¹ ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»;

² КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня ДОР», Україна

ВПЛИВ ЕКТОІНУ НА ПЕРЕБІГ ТРАВМАТИЧНОГО УВЕЇТУ У ДІТЕЙ

Резюме. Досліджували ефективність застосування ектоїну як засобу, здатного знижувати продукцію інтерлейкінів, на перебіг травматичного увеїту у дітей. Під спостереженням знаходилось 14 дітей основної групи та 10 контрольної групи з асептичним увеїтом після проникаючого поранення ока. Пацієнтам основної групи додатково до комплексної терапії призначали інстиляції 2%-го ектоїну 8 разів на добу. Обстеження включало загальноприйняті офтальмологічні методи, а також дослідження вмісту інтрелейкіну-1 (ІЛ-1) та С-реактивного білка (СРБ) у перифе-

ричній крові в динаміці на 1–2-гу та 7–8-му добу після травми. За 1-шу добу після первинної хірургічної обробки у всіх дітей відмічали максимальну вираженість запальних явищ. Вміст ІЛ-1 в основній і контрольній групі становив $86,8 \pm 4$ і $86,6 \pm 5,5$ пг/мл, а вміст СРБ – $9,8 \pm 1,4$ і $9,7 \pm 0,6$ мг/л відповідно. На 8-му добу лікування вираженість клінічних проявів запалення зменшилась в обох групах. В основній і контрольній групі вміст ІЛ-1 знизився до $52,8 \pm 9,1$ і $77,2 \pm 1,3$ пг/мл, а СРБ – до $4,7 \pm 0,3$ і $7,1 \pm 0,4$ мг/л відповідно. Будь-які алергійні реакції чи побічні ефекти від застосування ектоїну не спостерігалися в жодному випадку. Отже, застосування 2%-го ектоїну в комплексному лікуванні дітей з проникаючими пораненнями ока є безпечним, патогенетично обґрунтованим і дає змогу підвищити ефективність терапії.

Ключові слова: травматичний увеїт, проникаюче поранення ока, діти, ектоїн.

^{1,2}Serdyuk V.N., ¹Klopotskaya N.G.; ²Ustimenko S.B., ²Tarnopol'skaya I.N.,
²Maydenko E.N., ¹Klopotskaya E.P.

¹SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine»;

²CE «Dnipropetrovsk Regional Clinical Ophthalmologic Hospital», Ukraine

THE EFFECT OF ECTOINE ON TRAUMATIC UVEITIS COURSE IN CHILDREN

Summary. Traumatic uveitis after penetrating eye injury is known to have multifactorial nature: its development is caused by cell membrane destruction, antioxidant enzymes deficiency, accumulation of nitrogen oxidation products, eye hypoxia, release of cytokines in particular interleukins (IL), etc. So use of cytokines inhibitors or blockers is considered to be a perspective way of traumatic uveitis treatment. Researches in recent years showed ability of ectoine to stabilize biological membranes, reduce the IL and prostaglandins production, normalize the nitric oxide level and inhibit cell signaling system.

Aim of the work. To study the effectiveness of ectoine use in the complex treatment of children with traumatic uveitis.

Methods. We observed 14 children of the main group and 10 of the control group with aseptic uveitis after penetrating eye injury. The groups were identical in patients' age and clinical manifestations. Besides of routine clinical examination we examined the blood level of IL-1 and C-reactive protein (CRP) that is known to be released in liver under the action of IL-1. All the examinations were performed at the 1st and 8th day after trauma. All the children got complex treatment but patients of the main group were prescribed additionally instillations of 2% solution of ectoine (EYE-t Ectoine Pro) 8 times per day.

Results. Before treatment the blood levels of IL-1 and CRP in our patients were more than 3.5 times worse than in healthy persons both in the main and the control group. In a week after the therapy had started we observed clinical improvement in the both groups. In the main group IL-1 level decreased from $86,8 \pm 4,1$ to $52,8 \pm 9,1$ pg/ml ($P < 0,005$), in the control one from $86,6 \pm 5,5$ to $77,2 \pm 1,3$ ($P < 0,2$). Reliability of difference between the groups was $P < 0,05$. CRP level decreased in the main group from $9,8 \pm 1,4$ to

4,7 ± 0,3 mg/l, in the control one from 9,7 ± 0,6 to 7,1 ± 0,4 (P<0,005). Difference between the groups was reliable (P<0,001). Any allergic reactions and side effects were not observed.

Conclusions. Use of ectoine 2% solution lets improve effectiveness of traumatic uveitis treatment, is safe, pathogenetically reasonable and can be recommended in complex therapy of children with penetrating eye injury.

Keywords: traumatic uveitis, penetrating injury of eye, children, ectoine.

REFERENCES

1. Gavrilova T.V., Shilov J.I., Chuprina V.V., Lobanova N.L., Cheresheva M.V., Cheresheva V.A. Mechanisms of immune alterations and immunocorrection by myelopeptides under penetrating eye injury. *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya* [Refractive Surgery and Ophthalmology]. 2009; (4): 29–35. [in Russian].
2. Dikinov Z.H., Bashtanenko A.F., Shkalev M.V. Pathogenetic therapy of infectious complications of penetrating eye injury. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* [Immunopathology, Allergology, Infectology]. 2014; (3): 70–74. [in Russian].
3. Neroev V.V., Chesnokova N.B., Davydova G.A., Davydova N.G., Perova T.S., Stoliarova E.P., Beznos O.V. Effect of the nitric oxide donors NA nitroprusside and L-arginine on the course of uveitis, the antioxidative and antiproteolytic potential of tear and blood in the experiment. *Vestnik Oftal'mologii* [Messenger of Ophthalmology]. 2007; (3): 22–25. [in Russian].
4. Rykov S.A., Tumanova O.V., Goncharuk D.V. Analysis of severe eye injuries in children. *Ukr. med. chasopis* [Ukr. Med. J.]. 2012; (4): 136–139. [in Russian].
5. Suprun E.V. Perspective of clinical use of interleukin-1 receptor antagonist. *Arkhiv klinichnoi ta eksperimental'noi meditsini* [Arch. Clin. and Exp. Med.]. 2008; (2): 232–238. [in Russian].
6. Buommino E., Schiraldi Ch., Baroni A., Paoletti I., Lamberti M., Rosa M., Tufano M.A. Ectoine from halophilic microorganisms induces the expression of hsp70 and hsp70B' in human keratinocytes modulating the proinflammatory response. *Cell Stress Chaperones*. 2005; (10): 197–203.
7. Dwivedi M., Brinkkotter M., Harishchandra R.K., Galla H.J. Biophysical investigations of the structure and function of the tear fluid lipid layer and the effect of ectoine. Part B: artificial lipid films. *Biochim. et Biophys. Acta*. 2014; (10): 2716–2727.
8. Heba A.A., Wadie W., Abdallah D.M., Lentzen G., Khayyalb M.T. Novel effects of ectoine, a bacteria-derived natural tetrahydropyrimidine, in experimental colitis. *Phytomedicine*. 2013; (20): 585–591.
9. Pastor J.M., Salvador M., Argandoña M., Bernal V., Reina-Bueno M., Csonka L.N., Iborra J.L., Vargas C., Nieto J.J., Cánovas M. Ectoines in cell stress protection: Uses and biotechnological production. *Biotechnology Advances*. 2010; (28): 782–801.
10. Sydlik U., Gallitz I., Albrecht C., Abel J., Krutmann J., Unfried K. The compatible solute ectoine protects against nanoparticle-induced neutrophilic lung inflammation. *Am. J. Respirat. and Critic. Care Med*. 2009; (1): 29–35.

Стаття надійшла в редакцію 21.10.2016

Рецензія на статтю надійшла 23.11.2016