

## ІМУНОМАКС В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕТИЧНОГО РЕТИНІТУ

**І.Ю.Собакар**

*Луганський державний медичний університет*

### **Вступ**

Герпетичний ретиніт (ГР) часто викликають стійку непрацездатність із безповоротною втратою зору у хворих молодого працездатного віку [10,13,14]. В більшості випадків при інфікуванні вірусом простого герпесу і його репродукція не викликає захворювання, тому що контролюється імунною системою, тобто відмічаються лише реакції системного імунітету як клітинної, так й гуморальної його ланок у відповідь на інфекцію. Однак при втраті цього контролю, викликаний імунною дисфункцією, вірус стає агресивним, викликає ураження та деструкцію тканини [1,7]. Причиною розвитку ГР може бути пригнічення імунітету, а також важливе значення у підвищенні проникливості гематофтальмологічного бар'єру мають хронічні стреси, алкоголь, переохолодження, тощо [5,12]. Частота рецидивування ГР часто пов'язана не з реінфекцією, а й реактивацією патогенного вірусу, що спонукає на пошук ефективних препаратів з виразною противірусною активністю [8,9].

В нашому дослідженні представлені результати застосування нового лікарського препарату імуномакс в комплексній терапії ГР. Імуномакс відноситься до групи імуномодуляторів і є кислим пептидогліканом, який виділено з рослин [3,4]. Імуномодулюючий ефект препарату виявляється у посиленні механізму захисту від бактеріальних та вірусних інфекцій за рахунок активації ланцюгів імунної системи. Препарат здібний посилювати цитолітичну активність НК-клітин, тканинних макрофагів, інтенсифікує процес утворення антитіл проти чужинних антигенів [2,11].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження є фрагментами НДР "Імунологічні ме-

ханізми патогенезу хронічних та рецидивуючих інфекцій, імуннокорекція та імунореабілітація" (№ держреєстрації 0105U002307) та "Імунні порушення при хоріоретинітах у хворих з вторинними імунодефіцитними станами, імуннокорекція та імунореабілітація" (№ держреєстрації 0109U008842).

**Метою** дослідження було вивчення ефективності імуномаксу у хворих на герпетичний ретиніт.

### **Матеріали та методи дослідження**

Під наглядом знаходилося 65 хворих на ГР (30 чоловіків та 35 жінок), віком від 23 до 59 років. У 15 хворих на ГР відмічалася первинна форма захворювання, у 50 (76,9%) осіб було діагностовано рецидиви хвороби, з яких у 27 (41,5%) - рідкі (до 5 разів на рік) та у решти (23 осіб - 35,4%) - часті (більш 6 разів на рік). При рецидивному перебігу ГР середня тривалість ГР складала  $8,1 \pm 1,4$  років. У всіх обстежених хворих на ГР було виявлено зниження показників імунного статусу, які корелювали з частотою виникнення рецидивів хвороби. Вторинна імунна недостатність проявлялася наявністю хронічної патології - у 39 (60,0%) хворих було діагностовано хронічний некалькульозний холецистит та дискінезії жовчовивідних шляхів, у 33 (50,8%) пацієнтів - хронічний тонзиліт, у 24 (39,2%) пацієнтів - в анамнезі часті рецидивуючі респіраторні інфекції.

Всі обстежені розподілені на дві групи - основну (32 хворих) та групу зіставлення (33 осіб), які рандомізовані за віком, статтю, частотою виникнення рецидивів хвороби. Всі хворі в гострий період хвороби отримували лікування противірусні, симптоматичні засоби. При частих рецидивах ГР одночасно із противірусним та симптоматичним лікуванням призначали кортикостероїди системно (пульс-терапія 0,5 мг/кг дексаметазону в 200 мл ізотонічного розчину NaCl внутрішньовенно крапельно 1-3 рази при необхідності). Хворим основної групи додатково призначали імуномакс: препарат розводили ізотонічним розчином NaCl і вводили по 2-3 краплі у кожне око 6 разів на день, 6 днів поспіль і через 4 дні ще три дні.

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного дослідження, проводилося вивчення рівня цитокінів із застосуванням

імуноферментних тест-систем виробництва "ProCon" ("Протеиновый контур", СПб, Росія) за допомогою обладнання фірми "Эфос 9305" (РФ). Визначення ФНП $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-4 у сльозовій рідині проводили при загостренні хвороби та через 2 тижня (після закінчення лікування). Здоровим особам (донорам) проводили однократне визначення рівня цитокінів. Дослідження проводились за методиками виробника. Отримані дані обробляли математично із застосуванням прикладних програм, розрахованих на обробку імунологічної інформації [6].

#### Отримані результати та їх обговорення

У результаті проведених імунологічних досліджень до початку лікування були встановлено однотипові порушення в обох групах обстежених з боку показників як прозапальних, так і протизапального цитокінів (табл.).

Таблиця

**Вплив імуномаксу на рівень цитокінів у сльозовій рідині хворих на ГР (M $\pm$ m)**

Показники	Норма (n=12)	Основна група (n=32)		Група зіставлення (n=33)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФНП $\alpha$ , пг/мл	90,5 $\pm$ 10,3	169,9 $\pm$ 7,4	94,7 $\pm$ 6,9**	171,4 $\pm$ 7,9	118,2 $\pm$ 8,2*
ІЛ-2, пг/мл	93,5 $\pm$ 11,7	251,1 $\pm$ 8,1	91,2 $\pm$ 7,3**	249,9 $\pm$ 7,4	146,7 $\pm$ 8,8*
ІЛ-6, пг/мл	127,5 $\pm$ 11,3	162,7 $\pm$ 9,3	129,7 $\pm$ 8,3*	165,3 $\pm$ 9,2	142,7 $\pm$ 7,4
ІЛ-4, пг/мл	24,8 $\pm$ 3,7	20,9 $\pm$ 2,8	31,7 $\pm$ 3,6	22,1 $\pm$ 2,7	24,7 $\pm$ 3,0
ІЛ-2/ІЛ-4	3,64 $\pm$ 0,8	8,13 $\pm$ 0,9	3,0 $\pm$ 0,3	7,75 $\pm$ 0,8	5,94 $\pm$ 1,1

**Примітка:** Р розраховано між показниками до і після лікування: \* - P < 0,05, \*\* - P < 0,01, \*\*\* - P < 0,001.

В результаті проведених досліджень було також встановлено, що у всіх хворих на ГР в період загострення вірусної інфекції виявлено підвищення рівня прозапальних цитокінів у сльозовій рідині (див. табл.). Концентрація ФНП $\alpha$  була підвищена в обстежених основної групи в 1,88 рази відносно рівня цитокіну у практично здорових осіб і в групі зіставлення -

1,89 рази, що складало 169,9 $\pm$ 7,4 пг/мл та 171,4 $\pm$ 7,9 пг/мл відповідно (при нормі 90,5 $\pm$ 10,3 пг/мл; P<0,05) Вміст ІЛ-2 у сльозовій рідині в хворих із герпетичної інфекцією сітківки основної групи складав 251,1 $\pm$ 8,1 пг/мл, тобто був підвищений в середньому в 2,69 рази в порівнянні з референтною нормою (P<0,01), а в групі зіставлення - 249,9 $\pm$ 7,4 пг/мл, тобто в 2,67 рази (P<0,01). Рівень ІЛ-6 зростав у середньому в 1,3 рази (в основній групі - 162,7 $\pm$ 9,3 пг/мл та в групі зіставлення - 165,3 $\pm$ 9,2 пг/мл; при нормі 127,5 $\pm$ 11,3 пг/мл). До початку лікування вміст протизапального (ІЛ-4) цитокіну у сльозовій рідині становив 20,9 $\pm$ 2,8 пг/мл в основній групі обстежених та 22,1 $\pm$ 2,7 пг/мл у групі зіставлення, що було нище показників отриманих у здорових донорів у середньому на 15,7% та 10,9% (P>0,05). Коефіцієнт співвідношення в основній групі складав 8,13 $\pm$ 0,9 і в групі зіставлення - 7,75 $\pm$ 0,8. Отже, у хворих на ГР в гострий період хвороби до лікування встановлено достовірну перевагу цитокінів із прозапальною активністю ІЛ-2 при недостатності протизапального - ІЛ-4.

В результаті проведеної імунокрекції із застосуванням імуномаксу виявилось вірогідне зменшення концентрації прозапальних цитокінів. Було встановлено, що в основній групі, які отримували імуномакс відмічалось вірогідне зниження рівня ФНП $\alpha$  у сльозовій рідині в 1,79 рази і складав 94,7 $\pm$ 6,9 пг/мл (при нормі 90,5 $\pm$ 10,3 пг/мл; P<0,01), тобто досягав меж референтної норми. В той же час, в групі зіставлення, яка отримувала лише загальноприйняте лікування, вміст цитокіну знижався повільніше і на момент повторного дослідження залишався вищим за норму (118,2 $\pm$ 8,2 пг/мл; P<0,05), тобто залишався підвищеним в 1,3 рази концентрації цитокіну у здорових осіб (P<0,05). Поряд з цим відбувалося зниження концентрації прозапального цитокіну ІЛ-2 у хворих в обох групах обстежених. Після завершення курсу імунокрекції (основна група) спостерігалась нормалізація цього показника - 91,2 $\pm$ 7,3 пг/мл (P<0,01). Однак, концентрація ІЛ-2 у сльозовій рідині пацієнтів групи зіставлення залишалось істотно збільшеним

146,7±8,8 пг/мл (при нормі 93,5±11,7 пг/мл; P<0,05), хоча і зменшувалося відповідно початкового рівня.

В групі пацієнтів, яким призначали імуномакс спостерігалось вірогідне зменшення рівня ІЛ-6 у середньому до 129,7±8,3 пг/мл (P<0,05), тобто кратність його зниження складала 1,25 рази відповідно вихідного рівня і досягало референтної норми (P>0,05). У пацієнтів групи зіставлення відмічалось достовірне зменшення концентрації вивченого цитокіну в 1,16 рази і становив 142,7±7,4 пг/мл.

Отже, додаткове включення імуномаксу в комплекс лікування хворих на ГР в гострий період вірусної інфекції забезпечує імунорегуляторний ефект стосовно продукції прозапальних цитокінів у сльозовій рідині хворих на ГР.

Концентрація ІЛ-4 в основній групі під впливом лікування з включенням імуноактивного препарату зростала в середньому в 2,2 рази і досягав, однак залишався дещо вище референтної норми (29,7±2,3 пг/мл; P<0,05). Водночас у групі зіставлення на кінець завершення традиційного лікування кратність зниження концентрації ІЛ-4 дорівнювала 1,5 рази і досягав лише референтної норми (P>0,05). Отже, на локальному рівні відбуваються зміни, які можна охарактеризувати як зсув у бік переважання продукції протизапальних медіаторів [7,9].

Однак, коефіцієнт співвідношення цитокінів, які характеризують клітинну та гуморальну ланку імунної відповіді (ІЛ-2/ІЛ-4) мали лише тенденцію до поліпшення в групі зіставлення, тоді як в основній групі у всіх обстежених цей коефіцієнт нормалізувався. В клінічному плані це забезпечує більш швидкому зворотньому розвитку місцевих ознак герпесвірусної інфекції та зникненню симптомів загальної інтоксикації.

Застосування імуномаксу в гострому періоді ГР сприяло скороченню частоти виникнення рецидивів та подовшення тривалості періоду клініко-лабораторної ремісії хвороби. При диспансерному спостереженні у 27 (84,4%) реконвалесцентів основної групи, які застосовували імунокорекцію тривалість ремісії складала 9-12 місяців, а у решти обстежених цієї групи - до 6

місяців. Причому у жодного хворого з первинною формою захворювання рецидиву ГР не відмічалось. В групі зіставлення у 10 (30,3%) хворих на протязі 1-го місяця було зареєстровано загострення ГР, у 14 (42,4%) осіб - до 3-х місяців і лише у 9 (27,3%) пацієнтів тривалість ремісії складала 4-6 місяців.

Таким чином, комплексна терапія з включенням імуноактивного препарату імуномаксу дозволила значно поліпшити результати лікування хворих з рецидивним перебігом ГР.

### Висновки

1. У хворих на ГР відзначається дисбаланс вмісту про- та протизапальних ЦК у сльозовій рідині, що характеризувався суттєвим підвищенням концентрації прозапальних (ФНП $\alpha$ , ІЛ-2 та 6) при недостатності протизапального (ІЛ-4) цитокіну, а коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-4 в обстежених хворих зростав в 1,3 рази.

2. При застосуванні в комплексі лікування імуномаксу відбувалось зниження вмісту в крові прозапальних цитокінів з підвищенням синтезу протизапального (ІЛ-4) цитокіну у сльозовій рідині, що підтверджує імунорегуляторний ефект препарату.

3. Призначення імунокорекції сприяло скорочення терміну лікування та подовшенню тривалості клініко-лабораторної ремісії герпетичного ретиніту майже втричі.

### Література

1. Анджелов В.О. Лабораторная диагностика офтальмоинфекции / В.О. Анджелов, Г.И.Кричевская // Русский офтальмологический журнал.- 2001. - № 1. - С. 5-9.
2. Буданов П.В. Принципы лечения папилломавирусной инфекции / П.В. Буданов, С.В. Вороной, А.Г. Асланов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005. - Т. 3, № 4. - С.70-75.
3. Імуномакс: зміцнює імунітет, захистить від інфекцій. - Київ, 2007. - 16 с.
4. Імуномакс: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена Наказом МОЗ України № 834 від 15.12.2006 р.

5. Каспаров А.А. Офтальмогерпес / А.А.Каспаров. - М., 1994. - 224 с.
6. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.
7. Мальханов В.Б. Цитокиновый профиль больных офтальмогерпесом / В.Б.Мальханов, Н.Е.Шевчук, З.Р.Марванова // Вопросы вирусологии. - 2004. - № 1. - С. 28-30.
8. Принципы та результати корекції вторинних імунодефіцитних станів при ускладнених формах увертів / М.В.Панченко, Т.О. Кудіна, К.О.Внукова [та інші.] // Клінічна фармакологія та фармакотерапія. - 2007. - Т11, № 1. - С. 15-17.
9. Провоспалительные и иммунорегуляторные цитокины у больных с синдромом вторичного иммунодефицита при рецидивирующей герпетической инфекции / Н.Ю.Соловьева, Ю.А.Сенникова, Л.В. Гришина, Н.М.Старостина // Медицинская иммунология. - 2003. - № 5-6. - С.583-590.
10. Савко В.В. Основные этиологические формы эндогенных увеитов: клиника, диагностика, лечение / В.В. Савко, Н.И.Нарицына, Н.В. Коновалова //Офтальмологический журнал. - 2006.- № 1. - С. 58-62.
11. Тищенко А.Л. "Иммуномакс" в терапии рецидивирующей генитальной папилломавирусной инфекции / А.Л. Тищенко, Н.С. Сергеева, М.Ю. Кралин // Русский медицинский журнал. - 2003. - Т. 11. , № 27. - С. 1526-1527.
12. Хаитов Р.М. Современные представления о защите реакций организма от инфекций / Р.М.Хаитов, Б.В.Пинегин // Иммунология. - 2000. - № 1. - С.61-64.
13. Хахалин Л.Н. Герпесвирусные заболевания человека / Л.Н. Хахалин, Е.В. Соловьева // Клин. фармакология и терапия. - 1998. - № 5. - С. 34-39.
14. Liesegang T.J. Epidemiology of ocular herpes simplex / Liesegang T.J, Thomas J., Kangot S. // Arch.Ophthalmol. - 1998. - Vol.107. - P.1160-1165.

## Резюме

**Собакар І.Ю.** Імуномакс в комплексній терапії герпетичного ретиніту.

У хворих на герпетичний ретиніт відмічалось суттєве зростання прозапальних цитокінів - ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП та недостатність протизапального цитокіну ІЛ-4 у сльозовій рідині. Включення імуномаксу до комплексного лікування сприяло відновленню імунологічних показників та швидкому досягненню клініко-лабораторної ремісії герпетичного ретиніту.

**Ключові слова:** герпетичний ретиніт, цитокіни, лікування, імуномакс.

## Резюме

**Собакар И.Ю.** Иммуномакс в комплексной терапии герпетического ретинита.

У больных герпетическим ретинитом отмечался существенный рост провоспалительных цитокинов - ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП и недостаточность противовоспалительного цитокина ІЛ-4 - в слезной жидкости. Включение иммуномакса в комплексную терапию способствовало восстановлению иммунологических показателей и скорому достижению клинико-лабораторной ремиссии герпетического ретинита.

**Ключевые слова:** герпетический ретинит, цитокины, лечение, иммуномакс.

## Summary

**Sobakar I.Yu.** Immunomax in complex therapy of herpetic retinitis.

Patients with herpetic retinitis had the substantial growth proinflammatory cytokines - ІЛ-2, ІЛ-6, TNF and the insufficiency antiinflammatory cytokine ІЛ-4 in lacrimal liquid. The inclusion of immunomax in complex therapy was instrumental in renewal of immunological indexes and quick achievement of clinicolaboratory remission of herpetic retinitis.

**Key words:** herpetic retinitis, cytokines, treatment, immunomax.

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