

О специфической и неспецифической иммунологической реактивности у больных с эндогенным увеитом



Х. М. Камилов



Д. Б. Файзиева

Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель. Усовершенствование методов диагностики эндогенного увеита на основе комплексного исследования гуморальной системы иммунитета.

Методы. Обследовано 78 больных (136 глаз) в возрасте от 15 до 56 лет с эндогенным увеитом. В зависимости от этиологии заболевания выделены две группы. 1 группу (52,4%) составили пациенты с увеитом инфекционной этиологии. Во 2 группе (47,6%) увеит развился на фоне ревматических заболеваний. Помимо офтальмологических методов, проводили определение факторов гуморального иммунитета.

Результаты. Отмечено повышение содержания ФНО- β в 1 группе в 2,3 раза и во 2 группе — в 5,4 раза ($P < 0,05$), уровень сывороточного неоптерина повысился в 6 раз у больных инфекционным увеитом и в 7,6 раза — аутоиммунным увеитом. Концентрация С-реактивного белка значительно повышена в обеих группах по сравнению с контролем. Если при анализе уровня IgA и компонента комплемента C3 наблюдается достоверный рост ($P < 0,05$), то достоверных различий в содержании IgM и IgG по сравнению с контролем не выявлено, имела место лишь тенденция к повышению.

Заключение. Использование иммунологических методов позволило получить новые представления о роли иммунно-воспалительных процессов при эндогенном увеите. Результаты по изучению специфических и неспецифических маркеров иммунитета создают реальные предпосылки для прогнозирования исходов эндогенных увеитов.

Ключевые слова: эндогенный увеит, диагностика, иммунологические методы

ABSTRACT

X. M. Kamilov, D. B. Fayzieva

On the specific and nonspecific immune responsiveness in patients with endogenous uveitis

Purpose: To improve the methods of diagnosis of endogenous uveitis in a comprehensive study immune-defense system.

Methods: A total of 78 patients (136 eyes) with different etiology of endogenous uveitis (infectious and rheumatoid). The age of patients ranged from 15 to 56 years. At the time of the first survey in group 1 (52.4%) were diagnosed with uveitis of infectious etiology and in group 2 (47.6%), uveitis in rheumatic disease.

Results: With elevated TNF- β in group 1 and 2.3 times in Group 2-5.4-fold ($P < 0,05$), serum neopterin increased 6 times in patients with infectious uveitis and 7.6 times — autoimmune uveitis. The concentration of C-reactive protein were significantly increased in both groups compared to the control. If the analysis of the level of IgA and complement component C3 showed significant increase ($P < 0,05$), then the dynamics of the content of IgM and IgG significant differences when compared with the control is not revealed, but there was a tendency to increase.

Conclusion: Introduction into clinical practice of new laboratory methods (neopterin, C-reactive protein, CEC) have produced new evidence of the role of endogenous processes in uveitis. The study of specific and nonspecific markers of immunity creates real prerequisites for predicting outcomes of endogenous uveitis.

Key words: endogenous uveitis, diagnostics, immunological methods

Увеиты являются одной из самых тяжелых форм воспалительных заболеваний глаз, характеризующихся широким спектром этиологических факторов,

сложностью патогенеза, высокой частотой осложнений, приводящих к инвалидности по зрению [4, 5]. Социальная значимость проблемы определяется тем, что за-

Таблица. Уровень маркеров воспаления и гуморальных факторов иммунитета у больных эндогенным увеитом

Показатели	Здоровые лица (контроль) n = 26	Больные эндогенным увеитом	
		Увеит инфекционной этиологии (n = 41)	Увеит на фоне ревматических заболеваний (n = 37)
С-реактивный белок (мкг/мл)	5,6±0,34	112,0±7,83*	180,6±11,2*
Фактор некроза опухоли (ФНО-β) (пг/мл)	103,1±11,4	304,2±14,6*	526,4±13,8*
Неоптерин (нмоль/л)	8,2±0,66	49,4±3,36*	62,3±6,01*
Фибриноген (г/л)	3,31±0,21	4,42±0,33*	5,26±0,41*
Циркулирующие иммунные комплексы (мелкие) (%)	12,01±0,89	25,2±1,22*	20,4±0,81*
Циркулирующие иммунные комплексы (крупные) (%)	33,4±2,11	39,6±2,43	96,5±7,01*
С3 компонент комплемента (мг/дл)	168,4±7,02	104,9±7,04*	110,4±7,04
Иммуноглобулин А (мг/дл)	136,9±9,07	258,4±11,4*	276,4±12,8*
Иммуноглобулин М (мг/дл)	204,2±11,9	224,1±14,7	261,3±12,1
Иммуноглобулин G (мг/дл)	1184,3±16,7	1269,1±18,1	1430,4±16,3*

Примечание: * — достоверность различий при сравнении с группой контроля (P<0,05).

болеванью подвергаются в основном лица молодого трудоспособного возраста, а его последствия ограничивают выбор профессии и возможность индивидуальной самореализации [3, 6]. По мнению многих исследователей, в основе патогенеза значительной части воспалительных и дистрофических заболеваний глаз лежат иммунологические нарушения [1, 2, 7, 9].

Исследованиями последних лет доказано, что наиболее тяжелое течение увеитов имеет место при угнетении реакций клеточного и гуморального иммунитета или при нарушении взаимодействия Т- и В-систем иммунитета, т.е. при дисбалансе клеточного и гуморального звеньев иммунитета. В этих условиях организм больного не способен локализовать и обезвредить чужеродные антигены [8, 9, 10].

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что еще недостаточно изучены особенности иммунопатогенеза, характер и тип иммунных нарушений при эндогенном увеите, иммунологические критерии прогнозирования хронического течения и рецидивов увеитов, клиническая значимость и критерии иммунологической диагностики эндогенного увеита, а также роль инфекционных агентов и выбор методов лечения. В целом механизм реализации воспалительного процесса в глазу при эндогенном увеите остается до конца не выясненным.

Цель работы — усовершенствование методов диагностики эндогенного увеита на основе комплексного исследования иммунной системы организма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 78 больных (136 глаз) в возрасте от 15 до 56 лет с эндогенным увеитом инфекционной и ревматоидной этиологии. 1 группу (52,4%) составили больные увеитом инфекционной этиологии. Во 2-й

группе (47,6%) увеит диагностирован на фоне ревматических заболеваний. Исследование органа зрения включало визометрию, периметрию, тонометрию, тонографию, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию и электрофизиологическое исследование. Больных увеитами консультировали врачи следующих специальностей: оториноларинголог, стоматолог, терапевт и ревматолог. По назначению оториноларинголога и стоматолога осуществляли рентгенографию придаточных пазух носа и зубов. Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц без какой-либо соматической патологии.

Оценка иммунологической реактивности больных с эндогенным увеитом включала исследование сывороточных показателей гуморального иммунитета. Использовали тесты, позволяющие охарактеризовать состояние различных звеньев иммунитета на системном уровне. Концентрацию С-реактивного белка, неоптерина определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА: тест-системы «Biomerica», IBL, представленной компанией «БиоХимМак», Россия). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК, концентрация и размер) исследовали, используя полиэтиленгликоль-600 в концентрации 7 и 3-5%. Иммуноглобулины классов А, М и G, а также С3 компонент комплемента определяли с помощью биохимического анализатора фирмы «HUMAN» с применением реактивов этой же фирмы.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы «Statistica». Для каждой выборки вычисляли средние значения (M) и стандартную ошибку среднего (m). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов многочисленных исследований позволяет высказать следующую концепцию патогенетического механизма билатерализации эндогенного увеита. Известно, что увеиты любой этиологии ассоциируются с инфильтрацией сред глаза воспалительными и иммунокомпетентными клетками, а также развитием местного иммунного ответа, спровоцированного пусковым фактором (инфекция, аутоантигены, интоксикация и т.д.). Нарушение гематоофтальмического барьера больного глаза сопровождается выходом в циркуляцию тканеспецифических антигенов, появлением аутоантител. Важную роль при этом играет системная гиперпродукция цитокинов, обладающих способностью вызывать изменения на уровне сосудистого эндотелия гематоофтальмического барьера, повышая его проницаемость, активируя молекулы клеточной адгезии [8, 11, 12]. Усиленный синтез молекул межклеточной адгезии под действием ИЛ-1 способствует появлению в очагах воспаления хемоаттрактантов и синтезу гепатоцитами медиаторов воспаления, в частности, С-реактивного белка, фибриногена,

С3 компонента системы комплемента и ингибиторов протеиназ.

Как следует из представленных результатов исследования (таблица), на ранних стадиях эндогенного увеита имеет место достоверный рост уровня С-реактивного белка: в 1-группе в 20 раз, во 2 группе в 32,2 раза по сравнению с контрольной группой. Следует указать, что максимальные значения С-реактивного белка при повреждении тканей отмечаются на 1-4 сутки. В последние годы большое внимание уделяют изучению более стабильных лабораторных показателей, которые отражают динамику зависимого от цитокинов воспаления. Наряду с уровнем С-реактивного белка к таким показателям относят уровень неоптерина. Увеличение уровня неоптерина в сыворотке крови отражает активацию клеточного иммунитета. Основным продуцентом неоптерина являются моноциты/макрофаги, а важнейшими индукторами его синтеза — интерферон гамма и фактор некроза опухоли альфа (Th1-цитокины).

Как видно из представленных результатов (Таблица), у больных эндогенным увеитом отмечено повыше-



Неосинефрин-ПОС®

капли глазные 5 и 10%

- быстрое наступление мидриаза
- лекарственное средство десятилетиями применяемое для диагностики в офтальмологии
- низкое содержание консервантов
- превосходная переносимость, гарантированная физиологическим уровнем pH

ние уровня ФНО- β в 1 группе в 2,3 раза и во 2 группе в 5,4 раза ($P<0,05$), что, по-видимому, приводит к повышению уровня неоптерина в сыворотке крови, в 6 раз — у больных инфекционным увеитом и в 7,6 раза — аутоиммунным увеитом, соответственно. Наблюдаемая прямая зависимость между содержанием неоптерина и ФНО- β при эндогенном увеите свидетельствует об активации Th-иммунного ответа. Недавно появились данные о корреляции уровня неоптерина с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, уровнем гомоцистеина, мочевой кислоты и фибриногена. В наших исследованиях мы также наблюдали прямую зависимость между повышением уровня неоптерина и фибриногена в плазме крови у обследуемых больных.

Известно, что инфекция и аутоантигены являются пусковым фактором в развитии эндогенного увеита, который ассоциируется с инфильтрацией сред глаза воспалительными и иммунокомпетентными клетками с развитием местного иммунного ответа. Нарушение гематоофтальмического барьера больного глаза сопровождается выходом в циркуляцию тканеспецифических антигенов, появлением в крови аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Как следует из представленных результатов исследования, у больных эндогенным увеитом имеет место повышение ЦИК малых и крупных размеров в зависимости от этиологии заболевания. Так, при увеите воспалительной этиологии отмечен достоверный рост ЦИК в среднем в 2,1 раза ($P<0,05$), тогда как при увеите ревматической этиологии повышается количество ЦИК крупного размера в среднем в 2,9 раза ($P<0,05$). В данной ситуации мелкие иммунные комплексы могут проникать через гематоофтальмический барьер и вызывать изменения на уровне сосудистого эндотелия с повышением его проницаемости и активацией моле-

кул клеточной адгезии. Причиной повышения уровня провоспалительных цитокинов в крови могут быть аутоантигены, инфекционные токсины, которые, в свою очередь, являются одной из причин увеличения концентрации антител класса А при увеите воспалительной этиологии и класса М и G при увеите ревматической этиологии. Увеличение уровня ЦИК и антител различных классов способствует активации системы комплемента, что в свою очередь, стимулирует хемотаксис нейтрофилов и фагоцитоз клеток.

Таким образом, внедрение в клиническую практику лабораторных методов с определением неоптерина, С-реактивного белка, ЦИК позволило получить новые данные об этиопатогенезе эндогенного увеита и вовлечении в этот процесс клеточного иммунитета. Изучение специфических и неспецифических маркеров иммунитета создает реальные предпосылки для прогнозирования исходов эндогенных увеитов.

ВЫВОДЫ

1. Иммунные нарушения при эндогенном увеите, ассоциированном с ревматическими заболеваниями, характеризуются не только изменениями иммунных показателей крови, но и повышением уровня ФНО- β в 5,4 раза, что приводит к повышению уровня неоптерина в 7,6 раза. Наблюдаемая прямая зависимость между содержанием неоптерина и ФНО- β при эндогенном увеите свидетельствует об активации Th-иммунного ответа.

2. В патогенезе увеита при ревматических заболеваниях играют роль иммуноопосредованные механизмы, инициируемые различными триггерными агентами, при наличии определенных иммунологических маркеров, что в совокупности приводит к нарушениям регуляции иммунного гомеостаза организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бездетко П.А., Панченко Н.В. Нарушения клеточного звена иммунной системы при увеитах, осложненных повышением внутриглазного давления // Офтальмол. журнал. 2000. №4. С. 56-59.
2. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Цитокины в клинической офтальмологии (монография). Уфа, 2008. 154 с.
3. Габдрахманова А.Ф., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х. Клинико-иммунологические сопоставления уровня сосудистого эндотелиального фактора роста при ревматоидном увеите // Матер. научн.-практ. конф. «Офтальмоиммунология. Итоги и перспективы. М., 2007. С. 352-356.
4. Мальханов В.Б., Марванова З.Р., Зайнутдинова Г.Х. Прогнозирование клинического течения воспалительных заболеваний глаз // Метод. рекомендации. Уфа, 2008. 20 с.
5. Ермакова Н. Классификация и клиническая оценка увеитов // Клиническая фармакология (б-ка РМЖ). 2003. №4. С. 146-149.
6. Теплова С.Н., Дроздова Е.А. Роль нарушения процессов регуляции иммунного ответа в патогенезе увеита, ассоциированного с ревматическими заболеваниями // Вестн. офтальмол. 2008. №3. С. 23-26.
7. Шкребец Г.В., Должич Г.И. Взаимосвязь клинических и лабораторных показателей при периферическом увеите // Вестн. офтальмол. 2008. №4. С. 19-21.
8. Masahiko U., Kusuki N., Tomohiro K., Masaru Takeuchi. Proteomic surveillance of retinal autoantigens in endogenous uveitis: implication of esterase D and brain-type creatine kinase as novel autoantigens //J. Molecular Vision. 2008. Vol.14. P.1094-1104.
9. Sun M., Yang P., Du L. et al. Contribution of CD4+CD25+ T cells to the regression phase of experimental autoimmune uveoretinitis //Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 2010. Vol.51. P.383-389.
10. Yun S.L., Ahjoku A.O., Cheng-Rong Y., Charles E. Retinal cells suppress intraocular inflammation (uveitis) through production of interleukin-27 and interleukin-10 //Immunology. 2011. Vol.132. P.492-502.