

Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца

На правах рукописи

Ю4.200.5 04665 *

ФИЛИЧКИНА

Наталья Сергеевна

**ЛОКАЛЬНАЯ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ АУТОЦИТОКИНАМИ
И СУПЕРЛИМФОМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ЭНДОГЕННЫХ УВЕИТОВ**

14.00.08 – глазные болезни

14.00.36 – аллергология, иммунология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор мед. наук Теплинская Л.Е.

Москва –2004

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| Введение | 5 |
| Глава 1. Обзор литературы..... | 10 |
| 1.1. Иммунологические механизмы в развитии эндогенных увеитов..... | 10 |
| 1.2. Актуальные вопросы иммунотерапии эндогенных увеитов..... | 21 |
| Глава 2. Материал и методы исследования..... | 33 |
| 2.1. Клиническая характеристика больных | 33 |
| 2.2. Иммунологические методы исследования | 34 |
| 2.3. Методы иммунокорригирующего лечения..... | 40 |
| Глава 3. Клинико-иммунологическая характеристика больных с активным увеитом | 45 |
| 3.1. Особенности клинической картины больных увеитами и этиологическая структура увеитов..... | 45 |
| 3.2. Характеристика Т-клеточного, гуморального звеньев иммунитета и неспецифических факторов защиты в активном периоде увеита..... | 56 |
| 3.3. Изучение системного и местного цитокинового статуса при активном увеите..... | 62 |
| 3.4. Характеристика Т-клеточного, гуморального иммунитета, неспецифических факторов защиты и цитокинового статуса больных увеитами в различных этиологических группах | 69 |
| Глава 4. Клинико-иммунологическая эффективность аутоцитокинотерапии больных увеитами..... | 88 |
| 4.1. Клиническая эффективность аутоцитокинотерапии | 88 |
| 4.2. Динамика показателей Т-клеточного, гуморального иммунитета и факторов неспецифической защиты..... | 92 |
| 4.3. Динамика уровней ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 в сыворотке крови и слёзной жидкости..... | 96 |

| | |
|--|-----|
| Глава 5. Клинико-иммунологическая эффективность комбинированного лечения с применением препарата “суперлимф” больных увеитами..... | 105 |
| 5.1 Клиническая эффективность лечения с применением иммуномодулятора “суперлимф” | 105 |
| 5.2 Динамика показателей Т-клеточного, гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты..... | 106 |
| 5.3 Динамика уровней Ил-1 β, ФНО-α, Ил-4 в сыворотке крови и слёзной жидкости..... | 113 |
| Глава 6. Сравнительная оценка эффективности иммуномодулирующей (аутоцитокинотерапия, суперлимф) и традиционной терапии больных увеитами..... | 123 |
| 6.1 Клиническая эффективность терапии аутологичными и гетерологичными (суперлимф) цитокинами | 123 |
| 6.2 Иммуномодулирующий эффект терапии аутологичными и гетерологичными (суперлимф) цитокинами | 128 |
| Заключение..... | 145 |
| Выводы | 161 |
| Литература..... | 164 |

Список используемых сокращений

| | | |
|---------------|---|---|
| ГКГ | – | главный комплекс гистосовместимости |
| Е-РОК | – | Е-розеткообразующие клетки |
| ИЛ-1 β | – | интерлейкин 1 β |
| ИЛ-4 | – | интерлейкин 4 |
| ИРИ | – | иммунорегуляторный индекс |
| ИФА | – | иммуноферментный анализ |
| ИФН | – | интерферон |
| КСФ | – | колониестимулирующий фактор |
| КПЦ | – | комплекс природных цитокинов |
| ЛИФ | – | фактор ингибирующий миграцию лимфоцитов |
| МИФ | – | фактор ингибирующий миграцию макрофагов |
| МНК | – | моноклеарные клетки |
| Т-тфр | – | теофиллинрезистентные Т-лимфоциты |
| Т-тфч | – | теофиллинчувствительные Т-лимфоциты |
| ТФР- β | – | трансформирующий фактор роста β |
| ФГА | – | фитогемагглютинин |
| ФНО- α | – | фактор некроза опухоли α |
| ЦИК | – | циркулирующие иммунные комплексы |

Введение

Актуальность проблемы.

Увеиты являются одной из самых тяжёлых форм воспалительных заболеваний глаз, так как заболевание отличается широким спектром этиологических факторов, сложностью патогенеза, высокой частотой осложнений, приводящих к инвалидности по зрению.

Пациенты с увеитами и их осложнениями занимают 5-18% коек глазных стационаров. Слепота вследствие увеитов и их осложнений, по данным литературы 90-х годов, составляет от 10% до 15%, инвалидность по зрению в среднем наступает у 35% [22, 17, 70].

Социальная значимость проблемы определяется тем, что поражаются, в основном, лица молодого трудоспособного возраста, ограничивается выбор профессии и возможности индивидуальной самореализации. В последние два десятилетия отмечается рост заболеваемости увеитами во всех возрастных группах, расширение их этиологического спектра.

Исследования последних лет показали, что независимо от этиологии в патогенезе увеитов важную роль играет состояние иммунной системы. Работами многочисленных авторов показано наличие дисбаланса иммунорегуляторных клеток с преобладанием или дефицитом Т-клеточных субпопуляций, В-клеток, показана значимость гаммапатий и нарушений в системе комплексообразования в прогнозе заболевания и контроле эффективности терапии [5, 65, 77, 85, 135, 170].

Состояние иммунной системы у больных увеитами в значительной мере определяется выработкой иммунокомпетентными клетками цитокинов, содержанием этих медиаторов в системной циркуляции и в месте внедрения возбудителя. Известно, что содержание и соотношение отдельных цитокинов является одним из ключевых факторов, определяющих развитие, регуляцию и разрешение воспалительной реакции при увеитах [124, 136, 149, 152, 170].

Литературные данные указывают, что цитокины, выполняющие роль факторов роста, дифференцировки и активации иммунокомпетентных клеток,

являются эндогенными иммуномодуляторами. С этой позиции препараты, разработанные на основе цитокинов, можно рассматривать как одно из наиболее перспективных средств для клинического использования [46]. Применение препаратов на основе природных цитокинов является принципиально новым подходом в иммунофармакологии. Основные принципы метода заключаются в местном применении композиции цитокинов, секретируемых лейкоцитами пациента. Анализ механизма иммуномодулирующего действия локальной аутоцитокинотерапии показал, что иммунокорректирующее действие комплекса природных цитокинов (КПЦ) направлено на клетки, участвующие в воспалении, регенерации и развитии иммунного ответа [43]. КПЦ действует по сетевому принципу. Содержащиеся в аутологичном цитокиновом комплексе ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИФН- γ , ТФР- β совместно индуцируют выход нейтрофилов и моноцитов в очаге повреждения, контролируют адгезивное взаимодействие с клетками эндотелия сосудов, стимуляцию кислородного метаболизма и фагоцитоза, таким образом обеспечивая регуляцию процессов воспаления и регенерации [43, 54]. Преимуществами данного метода является применение аутологичных цитокинов, секретируемых лейкоцитами пациента. Это позволяет избежать развития побочных токсических и аллергических эффектов. На сегодняшний день выпускается цитокиновый препарат “Суперлимф”, в состав которого входят основные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ФНО, ТФР- β , МИФ) с широким спектром биологической активности, предложенный Л.В. Ковальчуком и Л.В. Ганковской (1992-2000). Препарат получен из клеточных культур лейкоцитов периферической крови свиньи. Авторы установили, что основные эффекты суперлимфа реализуются через несколько механизмов, включая прямое противомикробное действие, цитотоксичность макрофагов, стимулируя фагоцитоз и другие клетки иммунной системы цитокинового каскада, и направлены на регуляцию воспалительного процесса. Суперлимф восполняет дефицит цитокинов и стимулирует синтез собственных цитокинов клетками организма, обладая при этом антиоксидантной активностью [42]. Лекарственные средства такого рода не оказывают побочных эффектов, так как концентрация отдельных цитокинов в них достаточно мала, а способ их получения обуславливает близкое соответствие

качественного их состава и спектра цитокинов, участвующих в иммунном ответе. На сегодняшний день накоплен опыт по применению эндогенных иммуномодуляторов в составе лечебных схем в онкологии, гематологии, гинекологии. В офтальмологии цитокиноterapia проводилась при проникающих ранениях, ожогах, в послеоперационном периоде после экстракции катаракты, глаукомы, при вирусных заболеваниях глаза [8, 18, 29, 44, 58, 102, 103].

В то же время существуют единичные исследования, посвящённые возможности применения цитокинов у больных увеитами. В эксперименте на обезьянах показан терапевтический эффект ИЛ-13, вводимшегося субконъюнктивально при лечении S-АГ вызванного увеита [176]. ИФН- α также успешно применялся в лечении синдрома Бехчета [132]. Всё вышесказанное свидетельствует об актуальности проведения работы по применению аутологичных и гетерологичных цитокинов (суперлимф) в лечении увеитов.

Цель – Изучение клинической и иммунологической эффективности локального применения аутологичных и суперлимфа (гетерологичных) цитокинов в комплексном лечении больных увеитами.

Задачи:

1. Изучение показателей Т-клеточного, гуморального иммунитета и фагоцитоза при активном увеите.
2. Изучение системного и локального цитокинового статуса при активном увеите.
3. Изучение клинических и иммунологических особенностей отдельных этиологических форм увеитов.
4. Изучение клинической и иммунологической эффективности локальной аутоцитокинотерапии в комплексном лечении увеитов.
5. Изучение клинической и иммунологической эффективности препарата “суперлимф” в комплексном лечении увеитов.
6. Провести сравнительный анализ клинической и иммунологической эффективности иммуномодулирующей (аутоцитокинотерапия, “суперлимф” и традиционной терапии больных увеитами.

Научная новизна.

Впервые:

- установлен системный и локальный дисбаланс цитокинов, медиаторов воспаления: ИЛ-1 β ; ФНО- α ; ИЛ-4 в патогенезе активного увеита;

- установлены прямые корреляционные связи и опосредование клинической симптоматики увеита структурами гуморального иммунитета, провоспалительными цитокинами;

- показана в иммунопатогенезе активного увеита сложная система координаций между иммунокомпетентными клетками Т-иммунитета, гуморальными факторами (IgA, IgE) и медиаторами воспаления;

- выявлена гиперпродукция IgE, что может быть отражением торпидно протекающего аллергического компонента и патогенетически обосновывает применение антигистаминных препаратов;

- показан высокий терапевтический эффект локальной цитокинотерапии в комплексном лечении увеитов;

- показан высокий иммуномодулирующий эффект локальной цитокинотерапии;

Практическая значимость.

Использование иммунокорригирующей терапии цитокинами местно ускоряет купирование воспалительного процесса и способствует повышению эффективности лечения больных увеитами.

Включение цитокинсодержащих препаратов в программу лечения увеитов позволило сократить сроки лечения.

Данный вид терапии имеет преимущество перед традиционными методами лечения. Установленные высокие показатели IgE патогенетически обосновывают использование антигистаминной терапии.

Применение местной цитокинотерапии обеспечивает коррекцию иммунных нарушений у больных увеитами.

Основные положения выносимые на защиту.

1. Системный и локальный дисбаланс цитокинов – регуляторов воспаления – иммунологическое обоснование включения локальной цитокинотерапии в схему этиопатогенетического лечения увеита.
2. Клинический симптомокомплекс первичного активного увеита находится в прямой взаимосвязи с нарушениями иммунореактивности больного.
3. Клиническая эффективность и высокая иммуномодулирующая способность аутологичной цитокинотерапии.
4. Клиническая эффективность и высокая иммуномодулирующая способность гетерологичной (суперлимф) цитокинотерапии.

Внедрение результатов работы в практику:

Результаты работы внедрены в практику 1-го офтальмологического отделения Смоленской областной клинической больницы.

Апробация работы: Основные результаты исследований доложены на XII Европейском конгрессе офтальмологов (SOE'99) (Стокгольм, 1999), на VII Съезде офтальмологов России (Москва, 2000), на юбилейном симпозиуме “Актуальные проблемы офтальмологии”, посвящённом 30-летию ГУ НИИ глазных болезней РАМН (Москва, 2003), на научно-практической конференции “Терапевтические методы лечения” (Саратов, 2003), на VIII Всероссийском форуме “Дни иммунологии в Санкт-Петербурге” (Санкт-Петербург, 2004).

Публикации: По теме диссертации опубликовано 12 работ, 3 в печати.

Структура и объём диссертации: Диссертационная работа изложена на 182 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, состоящего из 105 отечественных и 88 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 49 таблицами и 23 рисунками.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Иммунологические механизмы в развитии эндогенных увеитов

Проблема эндогенных увеитов является одной из наиболее актуальных в офтальмологии в связи со значительной распространённостью, многообразием этиологических факторов, сложностью патогенеза, обуславливающих хроническое и рецидивирующее течение заболевания, высокой частотой осложнений, приводящих к инвалидности по зрению.

Социальная значимость проблемы определяется тем, что поражаются в основном, дети и лица молодого трудоспособного возраста, у которых ограничивается выбор профессии и возможности индивидуальной самореализации.

Данные о распространённости увеитов в различных регионах мира значительно варьируют.

В России в 80-90-х гг. воспаления сосудистого тракта составили, по данным медицинских осмотров, 208,3-269,1 человека на 100000 населения (0,3-0,5%) в структуре глазных болезней, по обращаемости 72,1-121,7 на 100000 (0,4-0,9%) [22, 70].

Пациенты с увеитами и их осложнениями занимают 5-18% коек глазных стационаров, 30-60% больных увеитами нуждаются в хирургическом лечении осложнений. Слепота вследствие увеитов и их осложнений, по данным литературы 70-90-х годов, составляет от 10% до 15%, инвалидность по зрению, в среднем, наступает у 35%, что определяется этиопатогенетической формой увеита, а также возрастом больных. В последние два десятилетия большинство авторов отмечают рост заболеваемости увеитами во всех возрастных группах, расширение их этиологического спектра [22, 59, 70, 17].

Предложен целый ряд классификаций, предполагающий подразделение всех эндогенных увеитов по анатомическому, этиологическому и патогенетическим признакам. Наибольшее распространение получило разделение увеитов по локализации на передние, средние (периферические), задние и генерализованные, а по характеру течения на острые, подострые, хронические,

рецидивирующие, вялотекущие. Более детальные и углублённые классификации предполагают учёт ведущих патогенетических признаков. При этом всеми авторами выделяются инфекционные и инфекционно-аллергические увеиты [112, 22]. Особо выделяется группа при системных заболеваниях. Такое разделение увеитов на практике важно при выборе методов лечения больного [22, 96, 170]. Удельный вес увеитов различной локализации и этиологии, по данным литературы, широко варьирует.

Передний увеит является наиболее частой формой поражения сосудистого тракта, и удельный вес их в структуре увеитов составляет от 27% до 63% [22, 30, 112, 191].

Следует отметить, что хотя почти в каждой этиологической группе описаны наиболее характерные клинические симптомокомплексы, а при некоторых этиологических формах и патогномоничные признаки, например хориоретинальные очаги при токсоплазмозном поражении, сальные преципитаты при туберкулёзном увеите, тем не менее в целом этиологическая диагностика воспалительной патологии только по клинической картине часто бывает затруднительна или невозможна и требует обязательных лабораторных тестов [22, 33, 95, 191]. При этом необходимо обратить внимание на высокий процент заболеваний (от 14% до 35%), этиология которых остаётся неустановленной [85, 90, 170]. Причём этот показатель, хотя и варьирует, но остаётся весьма высоким на протяжении многих лет, в том числе и в последние годы, несмотря на совершенствование лабораторных методов диагностики.

Задние увеиты, по данным различным авторов, составляют от 19% до 40% [22, 133]. Среди них наиболее часто встречаются туберкулёзные, токсоплазмозные, герпетические, цитомегаловирусные и микст формы. Реже встречаются панувеиты и периферические увеиты, по различным источникам от 10% до 20% [19, 170].

Необходимо отметить, что этиологическая структура увеитов разнообразна в различных возрастных и социальных группах, расшифровка этиоло-

гии зависит, в первую очередь, от диагностических возможностей, используемых диагностических критериев и т. д. Анализируя различные литературные источники, можно отметить изменение этиологической структуры увеитов. Появилось много сообщений о возрастающей роли вирусных инфекций, условнопатогенных бактериальных возбудителей, хламидий. Отмечается также увеличение частоты увеитов, связанных с системными заболеваниями [3, 28, 52, 82, 84].

Важными факторами развития увеита является нарушение проницаемости защитных барьеров глаза и сенсibilизация тканей глаза в результате повреждения клеточных структур глаза инфекционными агентами, воздействия адьювантных факторов в условиях нарушения иммунитета [20, 22, 30, 135]. Очень важна роль тканевой сенсibilизации – аутоаллергии в иммунопатогенезе увеитов [5, 77, 89, 114].

Чётко прослеживается тенденция рассматривать «клинический синдром увеита», как проявление иммунологического конфликта в тканях глаза, а механизмы, ведущие к его развитию, считать в значительной мере определяющими тяжесть, характер течения и исходы заболевания [22, 20, 81, 134, 170]. При анализе литературных источников отмечается важная роль инфекционных факторов в генезе увеитов [22, 31, 65, 66, 128, 135, 157].

Антигенный стимул индуцирует воспалительную реакцию, многочисленные медиаторы которой ведут к фагоцитозу и элиминации антигена. Если этого недостаточно, то развиваются реакции, опосредуемые Т- и В-лимфоцитами с образованием иммуноглобулинов, которые связывают антиген с последующим удалением его из организма [32, 33, 156].

В соответствии с многообразными аспектами иммунного ответа для глаза важны следующие моменты: 1) Распознавание антигена и представление его Т-хелперам 2) Связывание антигена, образование комплекса с собственными антигенами гистосовместимости МНС класса II, проникновение в ткани глаза увеосклеральным путем и представление его Т-хелперам 3) Ак-

тивация Т-клеток, запускающая весь каскад воспалительной реакции с выделением цитокинов, выработкой различных медиаторов воспаления и синтезом NO, активация В-клеток, продуцирующих антиувеальные антитела [31, 73, 89, 134, 136, 170, 172]. Важная роль в процессе воспаления в глазу принадлежит дендритным клеткам, макрофагам зоны лимба, радужки, цилиарного тела, клеткам Мюллера, образующим пептидный комплекс вместе с продуктами МНС класса II, и клеткам пигментного эпителия, которые оказывают про и антипролиферативный эффект на Т-клетки с помощью продукции различных цитокинов [135, 173, 175, 190].

Способность отвечать иммунным ответом на чужеродный агент генетически детерминирована. Главная система гистосовместимости и контролируемые ею антигены (Ia) являются ключевыми факторами в иммунологическом распознавании и взаимодействии клеток в иммунном ответе [27, 178]. Наибольший теоретический и практический интерес для клиницистов представляют данные о связи некоторых заболеваний неизвестной этиологии с наличием в генотипе того или иного человеческого лейкоцитарного антигена (HLA). Относительный риск определённых заболеваний у носителей некоторых генов возрастает в 1,7-90 раз [61, 73, 189].

Установлено, что маркерами генетической предрасположенности передних увеитов являются преимущественно антигены системы HLA – I класса, задних увеитов HLA – класса II. Увеит при болезни Рейтера ассоциируется с HLA – B27, увеит при болезни Бехчета с HLA – B51, синдром Фогта – Коянаги – Харада с HLA-DRB1, HLA-DQB1 [31, 170, 189].

Маркерами генетической предрасположенности являются также антигены системы ABO. Было показано, что при синдроме ФКХ преобладает группа крови 0 (I), при болезни Бехчета А (II), периферическом увеите 0 (I), ревматоидном увеите В (III) [85].

При увеитах страдают различные звенья иммунитета: клеточное, что проявляется изменением активности нейтрофилов, мононуклеаров, угнетени-

ем функциональной активности лимфоцитов, и гуморальное, которое характеризуется снижением уровней и дисбалансом Т и В лимфоцитов [22, 69, 71, 85, 123, 128, 136, 170].

При количественной и функциональной характеристике Т-системы у больных увеитами отмечают наличие дефицита Т-лимфоцитов, изменение иммунорегуляторного индекса, количественный дисбаланс иммунокомпетентных клеток и изменения их функциональных свойств. В целом установлено, что при увеитах различной этиологии чаще всего отмечается синхронное снижение Т-хелперов – индукторов и повышение количества Т-супрессоров – цитотоксических лимфоцитов, а также селективное увеличение Т-супрессоров и селективное снижение Т-хелперов, синхронное снижение количества Т-хелперов и Т-супрессоров [85]. В индукции самых начальных стадий аутоиммунного увеита важнейшая роль принадлежит CD4+ Т-клеткам (Т-хелперам), взаимодействие которых с В-лимфоцитами обеспечивает в конечном итоге инициацию синтеза высокоафинных антиувеальных аутоантител [108]. В период активного увеита концентрация CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови увеличивается, а соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4+/CD8+), или иммунорегуляторный индекс, оказывается выше нормы. По мере снижения клинической активности увеита процентное содержание Т-хелперов уменьшается, а величина иммунорегуляторного индекса приближается к норме, что может служить основанием для сокращения дозовой нагрузки стероидов и/или перехода на иные схемы патогенетически обоснованной терапии [110, 190].

Данные иммуногистохимического анализа у больных острыми и хроническими увеитами широко варьируют. Установлено различие в клеточном составе стекловидного тела и влаги передней камеры у больных острыми и хроническими увеитами: преобладание Т-лимфоцитов при острых и В-лимфоцитов при хронических формах, что, по мнению авторов, может объяснить ряд аспектов течения и хронизации увеитов [156].

Получены данные, что при хронических формах увеитов имеется увеальная инфильтрация Т-хелперами и Т-супрессорами [156].

Несмотря на полиморфизм выявленных отклонений, результаты исследований большинством трактуются как проявление иммунодефицита или дисбаланса и служат основанием для назначения иммунокорректирующей терапии [6, 22, 29, 33, 85, 86, 128, 155].

На фоне единодушного признания изменений в содержании основных классов иммуноглобулинов сыворотки у пациентов с эндогенными увеитами спектр выявленных отклонений широко варьирует. Преимущественным типом отклонений у взрослых больных увеитами считается наличие гаммапатий с увеличением концентрации одного или нескольких классов иммуноглобулинов, чаще А и М [6, 23, 65, 71, 78, 85]. Достаточно часто выявляется дефицит IgA, селективный или сочетанный, что следует рассматривать как признак первичного иммунодефицита, сопровождающийся симптомами общесоматической патологии [5, 17, 78, 65, 85]. Считают также, что следует обращать внимание на необходимость исследования иммуноглобулинов как сыворотки, так и слёзной жидкости [23, 30, 33].

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) – важный компонент целого ряда заболеваний. Литературные данные о их роли в патогенезе увеитов противоречивы. Есть сообщения о повышении уровня ЦИК в сыворотке и влаге передней камеры при активном процессе, однако в ряде случаев их уровни остаются низкими. Дискутабельны мнения о значимости результатов для клиники. Они варьируют от полного отрицания до возможности использования этого теста, как одного из критериев активности увеита и эффективности лечения [24, 67, 122, 144].

Анализ литературных данных о роли аутоантител к собственно тканям глаза говорит о важности её в патогенезе увеитов. Глаз имеет большое количество органоспецифических антигенов. К их числу относятся антигены сетчатки: S-антиген, интерфоторецепторный белок (IRBP), родопсин, реCOVERIN,

антигены увеальной ткани, хрусталика [78, 80, 121, 137]. Обнаружено, что поражение тканей глаза сопровождается развитием системных и местных клеточных и гуморальных иммунных реакций по отношению к вовлекаемым в процесс структурам глаза [81]. Клинико-иммунологические исследования показали наличие сенсibilизированных лимфоцитов к антигенам сетчатки у больных увеитами. “Мишенями“ для Т-клеток являются собственно аутоантигены тканей глаза и идиотипические детерминанты V-области молекулы аутоантител [73], продукция которых индуцируется действием поликлональной активации В – клеток мимикрирующими эпитопами микробной природы [136], что говорит о важной роли увеаретинальных антигенов в развитии аутоиммунного увеита и тесной его связи с первичной инфекцией [13, 181].

Аутоиммунные реакции могут быть следствием «перекрёстных» иммунных реакций между антигенами тканей глаза и других органов или экзогенных антигенов [154]. О.С. Слеповой показано, что нормальной реакцией при поражении глаз является умеренное местное антителообразование, для исследования которого могут быть использованы слёзная жидкость, влага передней камеры, субретинальная жидкость [77].

Длительное поддержание высоких уровней местных органоспецифических аутоантител, по данным автора, отражает хронизацию заболевания, а развитие системных клеточных и гуморальных органоспецифических реакций, циркуляция специфических иммунных комплексов характеризует генерализацию аутоиммунного процесса, способствуя развитию хронических, осложнённых увеитов [77, 80, 81]. В последние годы показано значение ретинального S-антигена, антитела к которому и клеточный ответ выявляются у большого числа больных с увеитами, преимущественно с генерализованными и тяжёлыми формами поражения [5, 77, 137, 169].

В настоящее время выявлены закономерности развития местных и системных реакций к S и другим антигенам глаза. Установлено важное значение уровня местных тканеспецифических антител в слезе в патогенезе увеитов и

развитии осложнений, определены критерии нормального и патологического ответа: протективные уровни аутоантител, неблагоприятные отклонения, выражающиеся как в гиперреакции местной системы, так и в отсутствии адекватной защитной реакции, особенно при наличии аутоантител в сыворотке [5, 77, 127, 134, 137].

Установлена возможность использования результатов исследования для определения прогноза течения увеита, риска развития осложнений, а также как основы для выбора лечебной тактики и контроля за лечением. Наиболее часто встречаются данные о прогностической значимости обнаружения гуморальной и клеточной сенсибилизации к S-антигену, являющейся фактором риска поражения сетчатки, а также хронизации процесса [65, 80, 121, 127, 169]. Так, И.Е. Панова, (1998) [65] в своей работе делает вывод, что состояние общего и местного иммунитета играет ведущую роль в течении заболевания. Высокие титры антител к S-антигену и его длительное обнаружение, дефицит иммуноглобулина А или гипериммуноглобулинемия, нарушение взаимодействия Т- и В-звеньев иммунитета, сенсибилизация к нескольким антигенам являются факторами риска рецидивов увеита.

О.Б. Ченцова [96] приводит следующие иммунологические аспекты прогноза рецидивов:

1. Повышение уровня или дефицит IgA, или дисбаланс иммуноглобулинов А, М.
2. Нарушение взаимодействия Т- и В-звеньев иммунитета, недостаточность Т-лимфоцитов и активация В-лимфоцитов.
3. Высокие титры антител к бактериальным и тканевым антигенам на фоне угнетения клеточного противои инфекционного и неспецифического иммунитета.

Антитела к ДНК, по литературным данным, определялись с высокой частотой у больных с ревматоидными поражениями и болезнью Бехтерева [6, 17, 105, 146, 164].

Таким образом, в литературе накоплено достаточно данных о значительной роли аутоаллергических реакций к тканям глаза в течении увеитов, делаются попытки использования этих реакций как критериев прогноза и выбора лечебной тактики.

В настоящее время в изучении клеточных механизмов иммунопатогенеза увеитов важным является понимание роли цитокинов.

Возрастающий интерес учёных к исследованию состояния цитокиновой сети определяется тем, что цитокины инициируют развитие воспаления в глазу и определяют его выраженность и исходы. Многими авторами подчёркивается, что роль цитокинов в клинической практике требует интенсивного изучения, учитывая их многообразные биологические эффекты и взаимодействия [4, 25, 36, 93, 99, 115, 160].

Цитокины – это белковые продукты активированных клеток иммунной системы, лишённые специфичности в отношении антигенов и служащие медиаторами межклеточных коммуникаций при иммунном ответе, гемопоэзе, воспалении, а также межсистемных взаимодействиях [104, 178]. В настоящее время цитокины принято объединять в 6 суперсемейств.

1. Интерлейкины.
2. Интефероны.
3. Факторы некроза опухоли
4. Колонистимулирующие факторы.
5. Хемокины.
6. Факторы роста [160].

Известно, что состояние цитокиновой сети является ключевым моментом в инициации, развитии, регуляции и разрешении любой воспалительной реакции. Это положение в полной мере касается и воспаления, развивающегося в тканях глаза. Типы иммунного ответа связаны с одним из вариантов активации лимфоцитов с преимущественным участием клонов Тхелперов-1 (Th-1) или Тхелперов-2 (Th-2) типа, которые различаются по продуцируемым

цитокинам и стимулировании развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу [49, 91, 149, 158, 178, 193]. В зависимости от воздействия на воспалительный процесс цитокины делятся на провоспалительные – ИЛ-1 β ; ИЛ-6; ИЛ-8; ФНО- α ; ИФН- α и противовоспалительные – ИЛ-4; ИЛ-10; ТФР [159, 184]. В то же время подчёркивается, что роль цитокинов в патогенезе увеитов до сих пор изучена недостаточно [97, 104, 149, 159, 179].

В настоящее время у исследователей нет единого мнения относительно изменений концентраций цитокинов в сыворотке и слёзной жидкости у больных увеитами. Сводные данные об изменениях концентраций цитокинов в сыворотке и слёзной жидкости представлены в таблице.

Таблица 1

Уровни цитокинов в сыворотке крови и слёзной жидкости при увеитах.

| Цитокин | Характер изменений | | Автор, год |
|---------------|--|--|--|
| | сыворотка | слеза | |
| ИЛ-1 | ↑ | ↑ | Слепова О.С. 2001; Осипова Е.О. и др. 1998; Kijlstra A 1997; Bhattachrjee P.1987 |
| ИЛ-2 | ↑ | ↑ | Ben-Ezra D. 1993; Charteris D. 1994; Lacomba M. 2001. |
| ИЛ-2 | отсутствие достоверных различий по сравн. с контр. | | Kijlstra A.1997; Осипова Е.О. и др. 1998. |
| ИЛ-4 | ↑ | ↑ | Быковская Г.Н.2000; Панова И.Е. 1998; Lacomba M. 2000. |
| ИЛ-6 | ↑ | ↑ | De Vos A.F. 1994. |
| ИЛ-6 | отсутствие достоверных различий по сравн. с контр. | | Kijlstra A. 1997. |
| ИЛ-8 | ↑ | ↑ | Klok A. 1998; Kijlstra A. 1997; De Boer J. 1993. |
| ФНО- α | ↑ | ↑ | Kijlstra A. 1997; Lacomba M. 2001 |
| ФНО- α | ↑ | отсутствие достоверных различий по сравн. с контр. | Слепова О.С. 1998; Осипова Е.О. и др. 1998. |
| ИФН- α | ↑ | ↑ | Быковская Г.Н. 2000; Каспарова Е.А. 2001. |
| ИФН- γ | ↑ | ↑ | Каспарова Е.А. 2001; Das G. 2001; Lacomba M. 2000. |
| ИФН- γ | ↓ | ↓ | Слепова О.С.2001 |

В большинстве исследований у больных увеитами определяются повышенные по сравнению со здоровыми лицами, уровни ИЛ-1 в сыворотке и в слёзной жидкости. ИЛ-1 β является одним из ключевых медиаторов цитокиновой сети, обладает мощным провоспалительным эффектом и регулирует воспалительный процесс на всех его этапах [35, 75, 109, 129, 131].

Известно, что ФНО- α один из основных факторов, осуществляющих регуляцию рекрутирования полиморфноядерных клеток в очаг воспаления. При исследовании содержания ФНО- α в сыворотке и в слёзной жидкости показано повышение концентрации этого цитокина по сравнению со здоровыми лицами [50, 124, 148, 149, 153, 167]. Однако, существуют работы, в которых не выявляются значимые различия в концентрациях ФНО- α в слёзной жидкости у больных увеитами и здоровых лиц [5, 64, 79].

ИЛ-2 – цитокин, который играет важную роль в регуляции клеточных механизмов иммунного ответа. Он участвует в активации и пролиферации Т-клеток, усиливает секрецию ИФН- γ Т-лимфоцитами. У больных увеитами отмечают повышение уровня ИЛ-2 в сыворотке и слезной жидкости [51, 76, 110, 116].

ИЛ-4 продуцируется Th-2 клетками, подавляет освобождение цитокинов воспаления из активированных моноцитов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α), усиливает дифференцировку ТН-0 \rightarrow Th-2 и опосредуют Th-2 иммунный ответ, активируют В лимфоциты и включают синтез IgE. При увеитах выявлялись умеренно повышенные концентрации ИЛ-4 в сыворотке и слезной жидкости [5, 65, 116, 152, 174].

При определении ИЛ-6 у больных увеитом отмечается повышение его уровня во влаге передней камеры и стекловидном теле, хотя повышение уровня ИЛ-6 не характерно для увеита [119, 126, 149, 150, 165].

Цитокин ИЛ-8 важный хемоактиватор и активатор нейтрофилов. Уровень ИЛ-8 увеличивается у 50% больных увеитами [120, 131, 150].

Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 был также обнаружен в сыворотке и влаге передней камеры у больных увеитами. Он регулирует выраженность продукции ФНО- α , активность нейтрофилов и выраженность воспаления [48, 149, 180, 185]. Нейтрализация ИЛ-10 *in vivo* проявляется в усилении продукции провоспалительных цитокинов, повышении бактериального клиренса и увеличении как краткосрочной, так и отдалённой выживаемости экспериментальных животных [182].

ИФН- γ – цитокин, который относится к группе интерферонов, обладает противовирусной, иммуномодулирующей активностью. ИФН- γ активирует макрофаги, кислородный метаболизм, продукцию NO, завершенность фагоцитоза, экспрессию МНС 1 и 2 мембранных белков, подавляет размножение вирусов в клетках, пролиферацию В лимфоцитов и синтез IgE. При увеитах отмечается повышение уровня ИФН- γ в сыворотке крови и слезной жидкости [29, 113, 143, 185]. Другие авторы выявили дефицит ИФН- γ у больных увеитами [78].

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что прогресс в изучении иммунопатогенеза эндогенных увеитов в настоящее время связан с изучением роли цитокинов. Необходимым является дальнейшее исследование спектра системных и локальных цитокинов при увеитах.

1.2 Актуальные вопросы иммунотерапии эндогенных увеитов

В терапии увеитов могут быть выделены 4 направления:

1. этиотропное лечение
2. неспецифическое противовоспалительное, включающее кортикостероиды, антипростагландины, ингибиторы протеаз и др.
3. иммунокорригирующая терапия
4. симптоматическое лечение.

Наиболее точный выбор этиотропных препаратов возможен при изоляции возбудителя из влаги передней камеры или стекловидного тела с иссле-

дованием чувствительности к препарату. Однако это связано с известными трудностями и поэтому далеко не всегда выполнимо [22, 191].

Суммируя данные литературы, можно сказать, что отношение к целесообразности проведения этиотропной терапии и её интенсивности зависит, с одной стороны от уровня и качества диагностики и правильной оценки роли инфекционного фактора в патогенезе заболевания в каждом конкретном случае, с другой от личного опыта офтальмолога, его оценки данных лабораторного и клинического исследования.

Несмотря на успехи в разработке и применении для лечения увеитов препаратов различного типа действия, наибольшее применение в широкой практике получили кортикостероидные препараты. Кортикостероидная терапия подразделяется на системную и местную. Системное назначение кортикостероидов чаще используется при тяжёлых, резистентных к обычной терапии формах, при системных заболеваниях [61, 74, 186, 188]. Можно выделить следующие эффекты кортикостероидов:

1. Вызывают быстрое уменьшение числа лимфоцитов и эозинофилов.
2. Оказывают влияние на иммунные реакции: вызывают лимфоцитолитиз, ускоряют катаболизм иммуноглобулинов, уменьшают синтез интерферона, подавляют выработку антител.
3. Защищают клетки от разрушения веществами, образующимися в результате реакций антиген – антитело (гистамин, серотонин, кинины и др.).
4. Стабилизируют мембраны лизосом, что ведёт к подавлению высвобождения лизосомальных ферментов, повреждающих клетки.
5. Снижают проницаемость капиллярного эндотелия, улучшают микроциркуляцию.
6. Тормозят миграцию лейкоцитов и фагоцитов, что проявляется уменьшением экссудации.
7. Ингибируют синтез простагландинов на ранней стадии.
8. Блокируют пролиферацию.

9. Стимулируют глюконеогенез из белков и подавляют утилизацию глюкозы в периферических тканях.

10. Приводят к катаболизму белка с отрицательным азотистым балансом.

11. Липолитическое действие в области конечностей, с одновременным липогенезом в области туловища.

12. Действуют на обмен кальция (уменьшают всасывание кальция и усиливается его выделение, в результате блокирования активности витамина Д).

Наряду с этим, отмечаются негативные эффекты применения кортикостероидов, такие как подъём внутриглазного давления, реактивация вторичной инфекции, поздние роговичные изъязвления. Кортикостероидная катаракта также относится к осложнениям, но этот вопрос остаётся спорным.

При системном применении кортикостероидов встречаются следующие побочные эффекты: потеря калия, гипокалиемический ацидоз, задержка натрия, нарушение роста у детей, кушингоидный эффект, гирсутизм, торможение секреции АКГГ, функциональная недостаточность коры надпочечников или их атрофия, мышечная слабость, остеопороз, стероидная миопатия, повышение аппетита, тошнота, пептические язвы, панкреатит, головные боли, судороги, плохое заживление ран, атрофия кожи. Ряд авторов показали супрессирующий эффект кортикостероидов на иммунологические показатели: депрессия функциональной активности Т-лимфоцитов, гипоиммуноглобулинемия, чаще класса G, дефицит Ia и LFA-1 позитивных антиген презентирующих клеток [85].

Также в лечении увеитов используются цитостатические иммуносупрессивные препараты, такие как циклофосфан, хлорбутин и антимеропримиды, такие как азатиоприн и метатрексат [142, 155, 128].

В последние годы в лечении эндогенных увеитов, стал применяться циклоспорин А [31, 128, 168, 187].

Кроме названных основных направлений консервативной терапии также получили развитие экстракорпоральные методы лечения, такие как гемосорбция, плазмаферез, квантовая аутогемотерапия [14, 83], а также хирургическое

лечение осложнений увеита, таких как вторичная глаукома, катаракта, отслойка сетчатки [17, 33]. Определённое место в лечении увеитов (хориоретинитов) занимает лазерная коагуляция. Она может быть применена при очаговых хориоретинитах, пролиферативных изменениях вследствие хориоретинита, ангиитах и тромбозах вен сетчатки воспалительной этиологии. Кроме того, лазерная коагуляция показана при ряде осложнений увеита (дырчатые разрывы центральной зоны сетчатки, субретинальные неоваскулярные мембраны, экссудативная отслойка сетчатки, ретинальная неоваскуляризация) [33].

В межрецидивный период и при развитии осложнений нашли применение средства, стимулирующие регенеративные процессы, мембранопротекторы, ферментные, витаминные и некоторые другие препараты.

В связи с достижениями клинической иммунологии наибольшее внимание в последние годы привлекли вопросы иммуотропного лечения, включающего ряд направлений:

1. заместительная терапия – при снижении активности гипофизарно-адреналовой системы, при недостаточности Т- и В-иммунитета (иммуноглобулины, глюкокортикоиды, лимфокины, интерферон).

2. иммуносупрессивная – неспецифическое подавление функциональной гиперактивности иммунной системы или её отдельных звеньев (глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, антилимфоцитарная сыворотка, – АЛС и антилимфоцитарный глобулин, – АГ, облучение, антикомплементарное воздействие, применение анти IgG и анти IgM.

3. иммуностимулирующая (специфическая или неспецифическая) функциональную активность иммунной системы или её отдельных звеньев – вакцины против герпеса, токсоплазм, БЦЖ и др, активаторы фагоцитоза, интерфероногены, лазерстимуляция местной резистентности, стимуляция Т-супрессоров.

4. специфическая и неспецифическая гипосенсибилизация – вакцины, бактериальные аллергены, антигистаминные и десенсибилизирующие препараты.

5. фармакологическая коррекция (иммунофармакология) – изыскание и применение химиопрепаратов, корригирующих нарушение конкретных звеньев функционирования иммунной системы [7, 33, 128, 186].

Учитывая сложность патогенеза увеита, новые достижения в его понимании, появились новые направления в лечении этих заболеваний, такие, как цитокиноterapia, антимоноклональные Т-клеточные антитела [145, 155, 177]. Другая стратегия касается применения моноклональных антител против индивидуальных цитокинов [130, 163, 171, 183]. Новые исследования включают разработку генной цитокинотерапии. Цитокиновые гены могут быть введены в лимфоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки. Однако не исключено при этом получение парадоксальных эффектов, учитывая множество цитокинов, ответственных за нарушение цитокиновой сети [149].

Установление природы, структуры, механизмов действия многих цитокинов открыло возможности для их широкого применения в практической медицине не только в плане диагностики заболеваний, но и лечения больных с нарушением иммунной системы [54, 68, 117].

В качестве лечебных препаратов на сегодняшний день используют рекомбинантные и природные цитокины. Рекомбинантные цитокины получают генноинженерным путём, природные – путём стимуляции иммунокомпетентных клеток.

В настоящее время в литературе накопилось большое количество данных, свидетельствующих о высокой эффективности рекомбинантных и природных цитокинов при ряде инфекционных заболеваний [1, 2, 54], септических состояниях, онкопатологии, в клинической гематологии [2, 16, 48, 62, 117]. В офтальмологии было показано, что ИЛ-10 блокирует эндотоксин вызванный увеит [180].

IFN- α применяется для лечения больных с глазными проявлениями болезни Бехчета [111, 131]. ИЛ-13 применялся в лечении увеита индуцированного ретинальным S – антигеном у обезьян [176].

Как известно, действие комплексных природных препаратов цитокинов в корне отличается от рекомбинантных, поскольку оно реализуется по сетевому принципу, т. е. передаваемая клеткой информация содержится не в индивидуальном пептиде, а в их наборе. В связи с этим считают, что комплексные препараты цитокинов оказывают совершенно иные эффекты, чем применение отдельных пептидов, входящих в этот комплекс, а достижение клинического эффекта при их применении возможно при более низких дозах [48].

В то же время наличие в их составе разнообразных высокоактивных медиаторов иммунной системы позволяет использовать комплексные препараты цитокинов при самых разнообразных патологических состояниях. В частности, известно, что применение комплексного препарата цитокинов (лейкинферона) неоднократно показало его иммуномодулирующее действие при ряде инфекционных, гнойно-воспалительных и некоторых онкологических заболеваниях [26, 55, 92]. Кроме того, продемонстрировано, что использование в качестве лечебного препарата смеси натуральных цитокинов (JRX-2), содержащих ИЛ-1, 2, 6, 8, 10, ИФН- γ , ФНО- α , GM-CSF, оказывает иммуностимулирующий эффект не только у мышей, предварительно получавших массивный курс гидрокортизона, но и у онкобольных при перилимфотическом введении накануне оперативного вмешательства [140, 162]. Особый интерес представляет использование комплекса природных цитокинов (КПЦ), представляющего собой естественную комбинацию природных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, ФНО- α , ИФН- γ , МИФ, ЛИФ, TGF- β и др.), вырабатываемые МНК аллогенными мононуклеарными клетками в ответ на стимуляцию ФГА [38, 48]. Применение препаратов на основе природных цитокинов является принципиально новым подходом в иммунофармакологии. Считают, что лекарственные средства такого рода не оказывают побочного действия, так как концентрация отдельных цитокинов в них достаточно мала, а способ их получения обуславливает близкое соответствие качественного их состава со спектром цитокинов, участвующих в иммунном ответе [46]. На сегодняшний

день известны разнообразные пути введения цитокинов. Причём отмечено, что хорошие результаты наблюдаются как при системном, так и местном их введении в виде суппозиторий, ингаляций, мазей интра- и паратуморального способов введения, аппликационного на раневую поверхность, инстилляций в конъюнктивальную полость глаза и полость носа [41, 54, 106].

Однако, парентеральные пути введения имеют ряд существенных недостатков. Например, они довольно часто сопровождаются появлением ранних побочных эффектов в виде гриппоподобного синдрома (Flu-like), реже поздних: тошнота, рвота, расстройство центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной [21, 106], развитием воспалительных осложнений в месте введения, болезненностью, а также значительными затратами на инструментарий и материалы [9].

В последнее время многие исследователи уделяют пристальное внимание локальной цитокинотерапии, считая, что это наиболее оправданный способ введения цитокинов, поскольку цитокины – короткоживущие медиаторы близкодистантного действия, оказывающие желаемый эффект при высокой локальной концентрации [50, 41].

Известно, что проблема локального иммунитета в офтальмологии имеет особое значение из-за феномена “иммунологической привилегированности глаза”. Одним из нарушений в его системе при увеитах является дисбаланс в системе цитокинов, содержащихся в слезной жидкости [5, 7, 78, 98, 124, 134, 170], что определяет возможность локального применения цитокинотерапии при увеитах.

Интересные результаты получены при изучении локального применения КПЦ и его фракций при различной иммунопатологии, способ получения которых разработан и запатентован на кафедре иммунологии РГМУ города Москвы [10, 38, 39]. Как известно, КПЦ представляет собой естественную комбинацию природных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, ФНО- α , ИФН- γ , МИФ, ЛИФ,

трансформирующий фактор роста /TGF/ и др.), вырабатываемых МНК в ответ на стимуляцию ФГА.

В зависимости от источника мононуклеарных клеток (МНК) выделяют комплекс гетерологичных, аутологичных и гомологичных цитокинов и его фракции. Фракция «М» представлена комбинацией кислых полипептидов с активностью ИЛ-1, 2, 6, ФНО- α , ИФН- γ , МИФ и высоко активна в тесте подавления миграции макрофагов, Л-фракция представлена ИЛ-1, ЛИФ и другими цитокинами, высоко активна в тесте подавления миграции лейкоцитов [12].

Использование донорских МНК позволяет получить препарат в достаточном количестве с относительно стабильной концентрацией цитокинов, но применение его ограничено из-за возможного риска инфицирования потенциальных доноров вирусами гепатита, ВИЧ, цитомегаловирусами, сифилисом и т.п., а также ростом стоимости препарата в связи с затратами на тестирование крови [21].

Аутологичный КГЦ лишён выше перечисленных недостатков, что позволяет широко использовать его для иммунокорригирующей терапии при различной иммунопатологии. Опыт клинического применения локальной цитокинотерапии показал её высокую эффективность при раневом процессе различной локализации [11, 37, 60, 138], обширных, длительно незаживающих кожных дефектах у женщин после кесаревого сечения [40], при эпителизации ран на слизистой оболочке после операции по поводу гнойного пародонтита [43], меланоммах у мышей [48], острой пневмонии [72], хронической патологии ЛОР-органов, папилломатозе шейки матки. В офтальмологии цитокинотерапия проводилась: при проникающих ранениях, вирусных заболеваниях глаза, в послеоперационном периоде после экстракции катаракты, глаукомы [18, 29, 56, 58, 94, 138].

Положительный эффект отмечает Е.А. Каспарова [29] при использовании локальной экспресс-аутоцитокинотерапии (ЛЭАЦКТ) в лечении вирусных заболеваний глаз, особенно в сочетании с полуданом. Воздействие, веро-

ятно обусловлено усилением продукции интерферонов и интерлейкинов, в частности, ИЛ-8 в цельной крови и лейкоцитах, при этом продукция ключевого медиатора ФНО в цельной крови не усиливалась.

Интересные данные получены при изучении цитокинового статуса слёзной жидкости у больных после операции по поводу экстракции катаракты и инстилляций аутологичного КЩЦ в конъюнктивальную полость глаза [44]. Авторами отмечено, что спустя 7 суток после операции в слёзной жидкости у больных значительно повышается уровень ФНО- α и ИЛ-1 β , а концентрация TGF- β снижается, возможно, как результат послеоперационного воспаления. Однако у больных, получавших инстилляции аутологичного КЩЦ в конъюнктивальную полость глаза уровень ФНО- α в слёзной жидкости достоверно снижается, что свидетельствует об иммуномодулирующем действии локальной аутоцитокинотерапии и вероятно, как считают авторы, это является одним из механизмов, объясняющих её положительный эффект.

Анализ иммуномодулирующего действия локальной аутоцитокинотерапии показал, что в зависимости от характера и выраженности нарушения целостности ткани (кожные покровы, слизистые оболочки, сосудистый эпителий) иммунокорригирующее действие КЩЦ может быть направлено на клетки, участвующие в воспалении, регенерации и развитии иммунного ответа. Причём независимо от локализации тканевого дефекта КЩЦ способствует быстрому исчезновению признаков воспаления, ранней эпителизации, анальгезирующему эффекту, ограничению применения антибиотиков и продлению сроков ремиссии при хронических процессах [43].

Как известно, КЩЦ действует по сетевому принципу, то есть передаваемая клеткой информация содержится не в индивидуальном пептиде, а в их наборе [43, 44]. В частности, синергизм действия ИЛ-1 β и ФНО- α проявляется при индукции синтеза коллагена. ИЛ-1, 6, ФНО- α , ИФН- γ и TGF- β совместно регулируют выход нейтрофилов и моноцитов в очаге повреждения, контролируют адгезивное взаимодействие с клетками эндотелия сосудов. МИФ,

ЛИФ, ИФН- γ , ФНО- α обеспечивают локализацию клеток в очаге воспаления, стимуляцию кислородного метаболизма и фагоцитоза.

Локальная аутоцитокинотерапия запускает цитокиновый каскад, который контролирует также пролиферацию фибробластов, эндотелия, нервных образований, созревание грануляционной и разрастание соединительной ткани [43, 54].

Использование гетерологичных МНК, как источника КПЦ позволяет получить препарат в больших количествах, однако, его применение связано с риском развития аллергических реакций. Кроме того, отсутствие видоспецифичности установлено не для всех цитокинов, поэтому иммунобиологические эффекты, вызываемые гетерологичными цитокинами, могут отличаться от эффектов, вызываемых аутологичными цитокинами.

На сегодняшний день выпускается цитокиновый препарат "Суперлимф", в состав которого входят основные цитокины с широким спектром биологической активности (ИЛ-1, 2, 6, ФНО- α , МИФ, ТФР- β). Препарат получен из лейкоцитов периферической крови свиньи. Основной механизм действия "Суперлимфа" связан с активацией клеток фагоцитарного ряда, фибробластов и усилением взаимодействий между этими клеточными элементами. Препарат стимулирует фагоцитоз макрофагов и нейтрофилов, выработку ими активных форм кислорода и азота, продукцию клетками собственных цитокинов. В то же время "Суперлимф" регулирует функциональную активность фибробластов, синтез ими коллагена и гликозаминогликанов. Кроме того, под влиянием экзогенных цитокинов происходит изменение собственного цитокинового фона тканей, что индуцирует приток в очаг в основном мононуклеарных фагоцитов, в связи с чем воспалительная реакция приобретает локальный и менее выраженный характер. Усиление функциональной активности макрофагов способствует более быстрой резорбции продуктов распада и усилению репаративных процессов. В настоящее время продемонстрировано прямое антибактериальное действие препарата (противостафилококковое), а также опосредованное – через активацию выхода

лизосомальных ферментов, в частности катепсина Д из лизосом лейкоцитов. Противовирусное действие "Суперлимфа" обусловлено, как прямым действием цитокинов ФНО и ИЛ-1, входящих в его состав, так и опосредованным через активацию цитотоксических клеток-эффекторов (макрофагов, натуральных киллеров и др.) [42].

"Суперлимф" в офтальмологии применялся в терапии ожоговой травмы глаз [8], после антиглаукоматозных операций [42], в терапии герпетических поражений роговицы [103].

И.Р. Варданян [8] при лечении больных с ожогами глаз препаратом "суперлимф" отмечает, что использование «суперлимфа» способствовало нормализации цитокинового статуса на местном и системном уровнях. Умеренная стимуляция ФНО- α приводила к стойкому снижению концентрации наиболее активного ИЛ-1 за счёт конкуренции за общие для этих белков клеточные рецепторы.

В экспериментальных исследованиях *in vivo* показано, что создание высокой концентрации цитокинов в патологическом очаге методом аппликаций сопровождается активацией воспаления, быстрым очищением раневой поверхности, ускорением фазы регенерации и препятствует грубому рубцеванию [41].

Как уже было сказано выше, цитокины в комбинации дают количественно и функционально иные эффекты, чем при изолированном их применении, поэтому считают, что комплекс цитокинов заданной специфичности можно использовать более разнообразно, чем отдельные пептиды. Кроме того, поскольку действие локальной аутоцитокинотерапии, также как и гетерологичных цитокинов (суперлимф), максимально приближено к физиологическому и лишено нежелательных реакций, применение этого метода лечения, по мнению авторов оправдано в тех случаях, когда использование других лекарственных средств ограничено или неэффективно [45, 53]. В частности, они считают, что проведение локальной иммунокоррекции аутоцитокинами и гетерологичными цитокинами (суперлимф) показано при ранениях,

термических ожогах, трофических язвах, некрозах, нарушениях заживления раны в группах повышенного риска (люди пожилого возраста, больные диабетом, нарушения иммунитета и т.д.), воспалительных заболеваниях слизистой полости рта, желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей и пазух, мочеполовых органов, кожи, костной ткани [40, 34].

Таким образом, выявленная высокая противовоспалительная активность аутологичного КПЦ и гетерологичного (суперлимф), отсутствие побочных реакций при его применении, ингибирующее действие на локальную продукцию провоспалительного цитокина ФНО предопределяет возможность применения КПЦ при увеитах.

Глава 2. Материал и методы исследования

Настоящая работа выполнена на клинической базе специализированного глазного отделения (зав. отделением И.П.Кумерданк) областной клинической больницы г. Смоленска (главный врач проф., докт.мед.наук Е.И. Каманин). Иммунологические исследования проведены в лаборатории клинической иммунологии Центра по профилактике СПИДа (зав. лабораторией врач высшей категории Н.И. Федотова), аутоцитокнины готовились по методике, разработанной Л.В. Ковальчуком и Л.В. Ганковской на кафедре клинической иммунологии и аллергологии СГМА (зав. кафедрой проф. докт. мед. наук Р.Я. Мешкова). При написании работы использованы собственные клинические наблюдения.

2.1 Клиническая характеристика больных

Под наблюдением находилось 103 больных (114 больных глаз) первичным активным увеитом в возрасте от 18 до 64 лет. Мужчин 52, женщин 51.

Все пациенты, в зависимости от способа терапии, были разделены на 3 группы. Группы были составлены произвольно, без учета этиологии и локализации процесса, однородны по полу, возрасту и активности увеита.

1-я группа (61 пациент) – больные, которые получали традиционную терапию.

2-я группа (25 пациентов) – больные, получавшие наряду с традиционной терапией местно комплекс природных цитокинов (КПЦ).

3-я группа (17 пациентов) – больные, в терапии которых использовались традиционные препараты и местно суперлимф.

У всех больных тщательно собирали анамнез и проводили комплексное общеклиническое обследование, включающее осмотр терапевта, стоматолога, отоларинголога, по показаниям другими специалистами (ревматолог, фтизиатр, невропатолог, гинеколог, уролог). Лабораторные исследования включали общеклинические анализы крови и мочи, ревматические пробы, биохимические

мические исследования, а также рентгенограмму грудной клетки и придаточных пазух носа.

Офтальмологическое обследование.

Офтальмологическое обследование включало: определение остроты зрения, исследование полей зрения, определение внутриглазного давления, биомикроскопию, прямую офтальмоскопию, осмотр с линзой Гольдмана.

Определение остроты зрения, периметрия, тонометрия проводились по общепринятым методикам. По показаниям использовали ультразвуковое исследование / В-метод/ Echoscan фирмы Nidek.

Клиническое наблюдение за пациентами проводилось в динамике в процессе лечения.

2.2 Иммунологические методы исследования

Для оценки изменений в иммунной системе больных увеитами нами исследовано состояние клеточного, гуморального иммунитета, эффекторных факторов защиты и цитокинового статуса (цитокины ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 в сыворотке крови и слёзной жидкости).

Контрольной группой служили 50 клинически здоровых доноров обоего пола в возрасте 18-49 лет и слёзная жидкость 20 глаз, лиц без офтальмопатологии.

Забор крови для проведения иммунологических исследований проводили при поступлении больных в стационар (1-5 сутки болезни) и на 21-28 день заболевания с соблюдением правил асептики и антисептики. Взятие крови производилось в утренние часы, натощак. С целью предупреждения свёртывания в пробирку для взятия крови добавляли гепарин 5000 ЕД / мл из расчёта 0,5 мл на 10 мл крови.

В работе использованы общепринятые методики иммунологического обследования и оценки иммунного статуса (Р.В. Петров, 1984), адаптированные для массового применения.

Оценку клеточного звена иммунитета проводили по следующим параметрам: содержание Т-лимфоцитов в реакции спонтанного розеткообразования эритроцитами барана /Е-РОК/, субпопуляций теофиллин-резистентных, теофиллин – чувствительных клеток /Е-тфр-РОК и Е-тфч-РОК / с вычислением иммунорегуляторного индекса /ИРИ/ (Федосеева В.Н. 1993, Bergmann K-Ch. 1981).

Определение уровня сывороточных иммуноглобулинов основных изотипов проводили с использованием реакции радиальной иммунодиффузии (по Mancini G., 1965; Fahey Y., 1965) с использованием моноспецифических антисывороток (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея).

Уровень циркулирующих иммунных комплексов определяли методом преципитации в полиэтиленгликоле (ПЭГ-6000) – 4% с учётом результатов на спектрофотометре СФ-26, результаты выражали в условных единицах оптической плотности.

Функцию фагоцитирующих клеток оценивали по фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови в тесте с латексом (Федосеева В. Н., 1993). Об активности фагоцитоза судили по числу фагоцитированных частиц латекса (ФЧ) и учитывали процент фагоцитирующих нейтрофилов (ФИ).

Количественная оценка уровня ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 в сыворотке крови и слезе осуществлялась методом ИФА с помощью набора реагентов ProCon-IL-1 β , ProCon-TNF α , ProCon-IL4 (Санкт-Петербург, ТОО “Протеиновый контур”). Учёт и обработка результатов реакции проводились на фотометре для микропланшетов фирмы “Дупех” – Германия, со встроенным микропроцессором.

Для этиологической диагностики применяли следующие методы:

1. Иммуноферментный анализ (ИФА) с целью изучения уровня специфических антител в сыворотке крови классов IgG и IgM к вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, токсоплазмам, микобактериям туберкулёза с помощью тест-систем “Хромоген – ТМБ” ЗАО “Вектор-Бест“ г. Новосибирск.

2. Метод флюоресцирующих антител (МФА) для выявления антигенов вируса простого герпеса, аденовируса в соскобах конъюнктивы.
3. Внутривенная проба с туберкулином (ВКП) и последующим
4. Наблюдением за очаговой реакцией в глазу в течение 24-72 часов.
5. Серологические, реакция микрогеммагглютинации (РМА) с набором лептоспир и реакция Хеддельсона с бруцеллезным антигеном.

2.2.1 Количественная оценка Т-лимфоцитов методом Е-розеткообразования /Е-РОК/

Для определения уровня Т-лимфоцитов использовали метод Е-розеткообразования Е-РОК и нагрузочные тесты с теофиллином.

С этой целью кровь барана набирали в пробирку, содержащую раствор Олсвера (1:1). Хранили не более 2 недель при $t +4-8^{\circ}\text{C}$. Для постановки реакции брали 1-1,5 мл. взвеси, добавляли 8-10 мл фосфат забуферного физиологического раствора (ФЗФ), центрифугировали 10 мин. при 300-400 g. Процедура повторялась трижды. Супернатант отбрасывали и, принимая осадок за 100%, готовили 0,5% суспензию эритроцитов барана на среде 199.

К 0,1 мл взвеси мононуклеаров (МНК) добавляли 0,1 мл 0,5% взвеси эритроцитов барана. Инкубировали 10 мин. при $t 37^{\circ}\text{C}$. Центрифугировали 10 мин. при 1000 об/мин. с последующей инкубацией в течение 1 часа при 4°C . Фиксировали, добавляя 0,05 мл 3% глутарового альдегида и инкубировали 20 мин. при комнатной температуре. Отмывали, добавив 1 мл дистиллированной воды, и центрифугировали 10 мин. при 1000 об/мин. Высушивали, фиксировали метанолом, окрашивали по Романовскому, промывали проточной водой. Подсчёт розеток проводился в камере Горяева.

При постановке нагрузочных тестов с теофиллином готовили 0,01M раствор теофиллина: 18 мг растворяли в 10 мл среды 199. Перед использованием смесь прогревали на водяной бане при $45-50^{\circ}\text{C}$ до полного растворения кристаллов. Затем охлаждали до 37°C и использовали в реакции.

К 0,1 мл суспензии мононуклеаров (МНК) добавляли 0,1 мл 0,01М раствора теофиллина или 0,1 мл среды 199 как опыт и контроль соответственно. Приготовленную суспензию МНК (контроль и опыт) инкубировали при 37 °С в течение 60 мин. Затем обе пробы клеток (МНК + теофиллин и МНК + среда 199) без отмывки использовали в реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана. В пробе с МНК и теофиллином подсчитывали число теофиллин-резистентных Е-РОК, в другой пробе с интактными клетками в среде 199 также подсчитывали число Е-РОК. Число теофиллин-чувствительных Е-РОК определяли как разность между числом Е-РОК без теофиллина и числом Е-РОК в пробе с теофиллином.

2.2.2 Определение изотипов иммуноглобулинов в сыворотке крови и слезе

Определение уровня IgA, M, G в сыворотке крови и слезе проводили с помощью метода радиальной иммунодиффузии с использованием моноспецифических антисывороток к IgA, M, G (НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалея).

На поверхность стекла наносили тонкий слой агара (Bacto Agar Тур USA), содержащий моноспецифические антитела против одного из классов иммуноглобулинов. В агаре вырезали лунки диаметром 2 мм на расстоянии 15 мм друг от друга. В лунки 1-го ряда вносили по 2 мл стандартной сыворотки, не разведённой и в разведении 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8. Исследуемую сыворотку или слезу вводили по 2 мл в каждую лунку, затем стёкла с агаром инкубировали во влажной камере при 4 °С. Учёт результатов IgA и IgG проводили через 24 часа, IgM через 48 часов. Количество иммуноглобулинов в сыворотке и слезе выражали в г/л.

2.2.3. Определение содержания общего IgE в сыворотке крови

Концентрация общего Ig E в сыворотке крови определяли твёрдофазным иммуоферментным методом, основанном на принципе “Сэндвича”, с помощью тест систем “IgE общий ИФА Диаплюс”. Исследуемые образцы и

реактивы за 15-20 минут до проведения анализа размораживали, а перед использованием встряхивали. Подготавливали пробирки, маркируя их следующим образом: С1-С5 – калибровочные пробы, К – контрольная сыворотка, И – исследуемые пробы, Ф – фоновая проба для калибровки фотометра. В пробирки С1-С5 вносили по 50 мкл калибровочной пробы, К – 50 мкл контрольной сыворотки, И – 50 мкл исследуемой сыворотки. Добавляли по 250 мкл раствора конъюгата и по 1 шарик, покрытому антителами к IgE. Тщательно перемешивали и инкубировали 15 минут при температуре 37 °С и постоянном встряхивании. Трижды промывали дистиллированной водой. Примерно за 10 минут до окончания иммунологической реакции готовили рабочий раствор субстрата: 1 объём субстратного раствора смешивали с 4 объёмами субстратного буфера и добавляли его в каждую пробирку. Тщательно перемешивали, инкубировали в течение 15 минут при температуре 37 °С и постоянном встряхивании в темноте, во все пробирки вносили по 1 мл серной кислоты. В течение одного часа после остановки ферментативной реакции измеряли поглощение калибровочных проб, контрольной сыворотки и исследуемых образцов относительно фоновой пробы, пользуясь фотометром (МКХ «Dynatek») при длине волны 450 нм.

2.2.4 Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови

Находящиеся в сыворотке иммунные комплексы определялись при помощи преципитации полиэтиленгликолем 6000 (ПЭГ 6000) определённой концентрации – 4% путём сравнения величины светопропускания опытного (сыворотка в среде ПЭГ) и контрольного (сыворотка в среде без ПЭГ) образцов (1, 2).

При проведении анализа использовались 2 раствора «Буфер 1» и «Буфер 2».

1. «Буфер 1» – 0,1 М натрий-боратный буферный раствор, рН 8,4, содержащий 0,1% азид натрия – 2 флакона по 60 мл. 2. «Буфер 2» – 0,1 М на-

трий-боратный буферный раствор, рН 8,4, содержащий 4,17% ПЭГ 6000 и 0,1% азид натрия – 2 флакона по 50 мл. Перед началом определения образцы сывороток крови центрифугировали, разводили в 3 раза «Буфером 1». Для этого к 400 мкл «Буфера 1» добавляли 200 мкл сыворотки и тщательно перемешивали. По 200 мкл разведённой сыворотки переносили в 2 пробирки (пробирка 1 и пробирка 2), добавляли в первую 1,8 мл «Буфера 1» (п. 1), во вторую 1,8 мл «Буфера 2» (п. 2). Реакционная смесь в пробирке 1 служила контролем. Инкубировали обе пробирки при комнатной температуре 60 минут. Содержимое пробирок переносили в 1 см кювету спектрофотометра СФ-26 и проводили измерения при длине волны 480 нм.

2.2.5 Определение фагоцитарной активности клеток крови (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число).

Фагоцитарный индекс (ФИ) используется для оценки функциональной активности лейкоцитов, т.е. их способности поглощать и переваривать микробы. Для этого к 0,05 мл крови добавляли 0,05 мл раствора латекса. Помещали их в термостат 37 °С на 30 минут, встряхивали каждые 10 минут, затем центрифугировали при 1000 об / мин в течение 5 минут. Пипеткой забирали надосадочную жидкость, осадок пипетировали, наносили каплю на стекло, подсушивали, фиксировали в этаноле 20-30 минут, окрашивали азур-эозином по Романовскому в течение 30 минут. Подсчёт вели при увеличении $\times 90$, на каждом стекле просчитывали 200 клеток, определяя процент нейтрофилов с фагоцитированным латексом – фагоцитарный индекс (ФИ) и количество поглощённых частиц из расчёта на один нейтрофил – фагоцитарное число (ФЧ).

2.2.6 Определение уровня ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 в сыворотке крови и слезе

Количественная оценка уровней ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 в сыворотке крови и в слезе проводилась с помощью набора реагентов ProCon-II-1 β , ProCon-TNF α , ProCon-II-4 (Санкт – Петербург, ТОО "Протеиновый контур").

Для постановки тестов использовался твёрдофазный иммуноферментный метод с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Один тип моноклональных антител – 100 мкл иммобилизовался на внутренних поверхностях ячеек планшетов для микротитрования. Другой тип моноклональных антител к независимому эпитопу молекул ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4 – 100 мкл находился в наборе в виде конъюгата с биотином. Индикаторным компонентом являлся конъюгат пероксидазы хрена со стрептавидином, имеющим высокое сродство к биотину. После инкубаций и промывок в ячейки вносили конъюгат пероксидазы (маркер) со стрептовидином, разбавленный 1:20 буфером (100 мкл), вновь инкубировали, промывали, вносили субстрат и измеряли активность связанной пероксидазы с использованием автоматизированного фотометра с длиной волны 450 нм. Результаты измерений выражали в пикограммах на 1 мл сыворотки или слезы.

2.3 Методы иммунокорректирующего лечения

Как уже говорилось выше, все пациенты были разделены на 3 группы. I группа больных получала традиционную терапию, которая включала: 1) антибактериальные препараты (гентамицин, линкомицин системно и местно в виде подконъюнктивальных и парабульбарных инъекций), по показаниям противовирусные препараты (ацикловир в таблетках, зовиракс в виде глазной мази, полудан в виде подконъюнктивальных инъекций), противотуберкулезные (фтивазид, изониазид, салюзид системно и местно в виде парабульбарных инъекций) 2) нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, ибупрофен, ортофен), 3) антигистаминные средства (димедрол, тавегил, диазолин, хлористый кальций), 4) при тяжёлом течении увеита – инфузионная терапия (дексаметазон 125 мг – 250 мг, в качестве растворителя реополиглюкин или гемодез 200 мл + лазикс), 5) местно парабульбарные, подконъюнктивальные инъекции дексаметазона, мезатона, атропина, инстилляций дексаметазона, наклофа, препаратов для расширения зрачка

(растворы скополомина, атропина, мидриацила), б) физиотерапевтические методы (электрофорез с хлористым кальцием и атропином, парафиновые аппликации с атропиновой мазью, сухое тепло с помощью лампы “Соллюкс”).

II группа больных наряду с традиционной терапией получала комплекс аутологичных цитокинов местно в виде инстилляций по 2 капли 5 раз в день в течение 10 дней.

2.3.1 Получение аутоцитокинов

Аутологичные цитокины получали по методике, разработанной и запатентованной Л.В. Ковальчуком и Л.В. Ганковской (патент 2118159, 1998 г., приоритет от 27. 12. 98). Для получения аутоцитокинов в стерильную силиконизированную пробирку, содержащую 0,5 мл гепарина (Гедеон Рихтер, Венгрия) забирали из кубитальной вены больных 20 мл крови. Затем выделяли МНК (моноклеарные клетки) путём центрифугирования на градиенте плотности фиколл-верографина (Ficoll-400, “Serva“, ФРГ) ($\rho = 1,077$ г/см). Выделенные МНК трижды отмывали средой 199 и готовили взвесь клеток с концентрацией 5×10^6 мл в среде 199 с добавлением 80 мкг/мл гентамицина. К полученной взвеси добавляли ФГА (Difko, USA) из расчёта 20 мкг/мл и инкубировали в течение 3 –х часов при температуре 37 °С. Бесклеточный супернатант, содержащий ФГА отделяли путём центрифугирования взвеси МНК в течение 10 минут при 1500 об./мин. Затем МНК трижды отмывали средой 199 в течение 10 минут.

К полученному клеточному осадку МНК добавляли среду 199 и гентамицин до первоначального объёма и инкубировали при температуре 37 °С в течение 24 часов, затем бесклеточный супернатант получали центрифугированием взвеси МНК в течение 10 минут при 1500 об/мин.

2.3.2 Определение биологической активности КЩЦ

Согласно официальной методике биологическая активность цитокинов определялась в тесте подавления миграции макрофагов или лейкоцитов и в тесте фагоцитарной активности нейтрофилов с латексом. Для постановки ре-

акции частицы латекса (НИИ “Биоприбор“) отмывали 3 раза физиологическим раствором и разводили в среде 199 до концентрации 100-150 тыс. в 1 мкл. В контрольную и опытную пробирки вносили по 0,1 мл цельной крови здорового донора и добавляли по 0,1 мл суспензии латекса. В опытную пробирку вносили 0,1 мл КПЦ, в контрольную – 0,1 мл среды 199. Обе пробирки помещали в термостат при температуре 37 °С на 30 минут, затем центрифугировали при 1000 оборотах в минуту в течение 5 минут. Из осадка на предметном стекле готовили мазки, подсушивали, фиксировали в этаноле и окрашивали азур эозином по Романовскому. Подсчёт результатов проводили при увеличении $\times 90$, причём на каждом стекле просчитывали не менее 200 клеток, определяя процент нейтрофилов с фагоцитированным латексом – фагоцитарный индекс (ФИ) и количество поглощённых частиц из расчёта на один нейтрофил – фагоцитарное число (ФЧ). Повышение ФЧ в опытной пробирке на 20-40% по сравнению с контролем свидетельствовало о биологической активности препарата.

2.3.3 Методика стандартизации КПЦ по уровню белка

Перед введением полученного препарата больным определяли уровень общего белка в первой и второй порциях комплекса природных цитокинов. Концентрацию белка определяли по Лоури спектрофотометром СФ-26 при длине волны 750 нм.

III – группа, больные, которые наряду с традиционной терапией получали препарат “суперлимф” местно в виде инстилляций по 2 капли 5 раз в день в течение 10 дней.

Суперлимф является стандартизированной лекарственной формой комплекса цитокинов (регистрационный номер № Р № 000516/01 – 2001), включающих факторы роста, про и противовоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ТФР, МИФ), секретируемых лейкоцитами периферической крови свиньи. Основным механизмом действия суперлимфа связан с активацией фагоцитоза. Препарат стимулирует фагоцитоз макрофагов и нейтрофилов, выработку ими

активных форм кислорода и азота. Кроме того, под влиянием экзогенных цитокинов происходит изменение собственного цитокинового фона тканей, что индуцирует приток в очаг мононуклеарных фагоцитов, в связи с чем воспалительная реакция приобретает локальный и менее выраженный характер. Усиление функциональной активности макрофагов способствует более быстрой резорбции продуктов распада и усилению репаративных процессов.

2.3.4 Методика оценки клинической эффективности терапии больных увеитами

Оценка клинической эффективности лечения увеитов проводилась с помощью шкалы баллов с учётом выраженности симптомов до и после лечения. Эта шкала баллов использовалась при построении графиков динамики клинической симптоматики на фоне лечения (Табл. 2).

0 баллов – симптом не выражен

1 балл – симптом слабо выражен

2 балла – симптом умеренно выражен

3 балла – симптом сильно выражен

Статистическая обработка.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью критерия Стьюдента, критерия χ^2 , корреляционного анализа (r – коэффициент корреляции).

Таблица 2.

Оценка эффективности проводимого лечения увеитов
(клинические наблюдения)

Ф.И.О. _____

Клинический диагноз _____

День лечения _____

| симптомы \ День лечения | До назначения препарата | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | При выписке |
|--|-------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-------------|
| 1. Острота зрения | | | | | | | | | | | | |
| 2. Светобоязнь, слёзотечение | | | | | | | | | | | | |
| 3. Боль в глазу | | | | | | | | | | | | |
| 4. Инъекция глазного яблока | | | | | | | | | | | | |
| 5. Преципитаты на роговице | | | | | | | | | | | | |
| 6. Состояние передней камеры (прозрачность, глубина) | | | | | | | | | | | | |
| 7. Состояние радужной оболочки (цвет, рисунок структура) | | | | | | | | | | | | |
| 8. Зрачок (ширина, форма, характер синехий) | | | | | | | | | | | | |
| 9. Наличие и характер экссудата стекловидного тела | | | | | | | | | | | | |
| 10. Сосуды сетчатки | | | | | | | | | | | | |
| 11. Очаги, геморрагии сетчатки | | | | | | | | | | | | |
| 12. Поля зрения (сужены, выпадения, скотомы) | | | | | | | | | | | | |
| 13. ВГД | | | | | | | | | | | | |
| 14. Исход (выздоровление, улучшение, без изменений) | | | | | | | | | | | | |

Глава 3. Клинико-иммунологическая характеристика больных с активным увеитом

В данной главе представлена клинико-иммунологическая характеристика 103 больных увеитами, находившихся под нашим наблюдением.

3.1 Особенности клинической картины больных увеитами и этиологическая структура увеитов.

Все обследованные больные были с первичным процессом в активном периоде, преимущественно с односторонним увеитом. Независимо от этиологии, типа, течения, локализации процесса все больные жаловались на снижение остроты зрения.

Таблица 3

Острота зрения у больных увеитами

| Острота зрения | Число больных глаз – 114 | |
|----------------|--------------------------|------|
| | Абс | % |
| 0,01-0,04 | 9 | 7,9 |
| 0,05-0,09 | 10 | 8,8 |
| 01-0,3 | 47 | 41,2 |
| 0,4-0,5 | 24 | 21,1 |
| 0,6-1,0 | 24 | 21,1 |

Как видно из таблицы, число больных с низкой остротой зрения (Vis. 0,01-0,09) было достаточно высоким и составляло 16,7%.

Поля зрения были сужены у 26,2% (27) больных в 24,6% (28) глаз. Относительная скотома наблюдалась в 12,3% (14) глаз, абсолютную скотому можно было видеть в 1,8% (2) глаз.

В зависимости от локализации процесса были выделены группы с передним, задним и генерализованным увеитом (Табл. 4).

Таблица 4

Структура увеитов по локализации процесса

| Локализация | N Число больных | OD | | OU | |
|------------------|--------------------|-----|------|-----|------|
| | | Абс | % | Абс | % |
| Передний | 85 | 77 | 90,6 | 8 | 9,4 |
| Задний | 11 | 11 | 100 | 0 | 0 |
| Генерализованный | 7 | 4 | 57,1 | 3 | 42,9 |
| Всего | 103 | 92 | 89,3 | 11 | 10,7 |

В структуре увеитов преобладали пациенты с **передним** увеитом, – 82,5% (85 больных – 93 глаза), с односторонним процессом – 90,6% (77 человек). В клинической картине больных с **передним** увеитом присутствовали все характерные признаки поражения переднего отдела сосудистого тракта глаза. У 88,2% (75) пациентов в 82,7% (77) глаз был выражен болевой синдром, у 97,6% (83) больных в 92,5% (86) глаз – светобоязнь, слёзотечение. Инъекция глазного яблока наблюдалась у 96,4% (82) больных в 90,3% (84) глаз. Практически у всех больных отмечалось снижение остроты зрения в различной степени. Слабовидение и слепота определялись у 15,3% (13) больных в 15,0% (14) больных глаз (Табл. 5).

Таблица 5

Острота зрения у больных передними увеитами

| Острота зрения | Число больных глаз – 93 | |
|----------------|-------------------------|------|
| | Абс | % |
| 0,01-0,04 | 7 | 7,5 |
| 0,05-0,09 | 7 | 7,5 |
| 0,1-0,3 | 39 | 41,9 |
| 0,4-0,6 | 21 | 22,6 |
| 0,6-1,0 | 19 | 20,4 |

Увеиты сопровождались наличием преципитатов на задней поверхности роговицы (Табл. 6).

Виды преципитатов у больных передними увеитами

| Тип преципитатов | Число больных глаз – 93 | |
|-----------------------|-------------------------|------|
| | абс | % |
| Мелкие множественные | 68 | 73,1 |
| Крупные множественные | 14 | 15,1 |
| Крупные единичные | 11 | 11,8 |

Преимущественно мы наблюдали мелкие множественные преципитаты – у 74,1% (63) больных в 73,1% (68) глаз, из них 26 больных (41,3%) – 28 глаз (41,2%) с вирусными заболеваниями, 21 больной (33,3%) – 23 глаза (33,8%) с увеитом на фоне системных заболеваний и 16 больных (25,4%) – 17 глаз (24,9%) с неустановленной этиологией увеита.

Крупные множественные, сальные преципитаты мы наблюдали у 14,1% (12) больных, в 15,1% (14) глаз, из них 2 больных с односторонним увеитом сифилитического происхождения, 3 больных, (5 глаз) с офтальмотуберкулезом, 1 больной с односторонним увеитом, развившемся на фоне ветряной оспы, 5 больных (5 глаз) с системными заболеваниями и 1 больной (1 глаз) с аллергическим синдромом.

У 8,2% (7) больных – 11,8% (11) глаз были единичные крупные преципитаты, среди этих больных у 4-х (6 глаз) увеит развился на фоне системных заболеваний, у 3-х больных (5 глаз) этиология увеита осталась не ясна.

Клеточная реакция различной степени: от единичных клеток до гипопиона наблюдалась в передней камере 55,9% (52) глаз. Гипопион отмечался в 4,3% (4) глаз у 4,7% (4) больных с системными заболеваниями (ревматоидный артрит) и гломерулонефритом.

Задние синехии можно было видеть в 96,5% (90) глаз. Стромальные синехии были в 18,3% (17) глаз. У всех больных отмечалась реакция со стороны радужки в виде её отёка, сглаженности рисунка. У 98,8% (84) больных, (96,8% – 90 глаз) процесс сопровождался реакцией со стороны стекловидного

тела. В стекловидном теле обнаруживались воспалительные клетки в различных количествах (1+-3+), реже циклитические мембраны и отслойка задней пластинки стекловидного тела. Помимо воспалительной симптоматики было зарегистрировано у 13% (12) больных – 13,9% (13) глаз повышение ВГД, преимущественно у больных с увеитом при системных заболеваниях – 5 больных (5,9%), 6 глаз (6,5%), неизвестной этиологии – 3 больных (3,5%), 3 глаза (3,2%), вирусной этиологии 4 больных (4,7%), 4 глаза (4,3%).

Задние увеиты наблюдались у 11 больных (10,7%). У всех пациентов процесс был односторонним со снижением остроты зрения.

У 4-х больных, (4 глаза – 36,4%) острота зрения была ниже 0,1, т.е. отмечалось слабовидение. Острота зрения 7 больных колебалась от 0,4 до 0,9.

У 3-х больных (3 глаза) в воспалительный процесс вовлекалось стекловидное тело, наблюдались рыхлые воспалительные клетки 2++. При офтальмоскопии выявлялись очаги на глазном дне, активные, свежие и старые. Очаги располагались центрально, парамакулярно и по всему глазному дну. Центральный хориоретинит с наличием единичных, свежих очагов, окружённых отёком сетчатки, зафиксирован у 4-х больных (4 глаза). Парамакулярное и периферическое расположение мелких очажков жёлтого цвета с пигментом наблюдалось у 2-х больных (2 глаза). Диссеминированный процесс отмечался у 4-х больных (4 глаза) и при этом по всему глазному дну было рассеяно множество хориоретинальных полиморфных очагов различной формы, свежих и старых пигментированных. У одного больного с лёгочным туберкулёзом помимо светло-серых, ватообразных очагов на глазном дне, имелись выраженный отёк диска зрительного нерва, геморрагии, экссудативные фокусы, муфты вдоль сосудов по ходу ниже-височной аркады.

Больных с **генерализованной** формой увеита было 7 человек (6,8%), (10 больных глаз), из них с двусторонним процессом 3-е больных.

У всех больных наблюдались преципитаты различной формы и размеров на роговице, экссудат в стекловидном теле, на глазном дне хориорети-

нальные очаги. Надо отметить, что у 5 (7 глаз) из 7 больных была определена туберкулёзная этиология процесса, у 4-х больных процесс протекал с расположением свежих крупных очагов парамакулярно и на периферии. У одной больной двусторонний диссеминированный хориоретинит.

Этиологическая структура увеитов.

Этиологическая диагностика увеитов строилась на основе совокупности данных анамнеза, клиники, инструментальных и лабораторно-иммунологических исследований. Этиологическая диагностика с помощью методов ИФА, МФА проводилась 49 больным, так как у 54 больных этиология была определена ранее другими методами, а именно, 36 больных с верифицированными системными заболеваниями соединительной ткани, у 3-х больных был диагностирован сифилис, у 10 установлена туберкулёзная этиология. У 5 больных в сроки от 1 до 3-х дней увеит развился на фоне гриппа (4 больных) и ветряной оспы (1 больной). Туберкулёзная этиология увеита установлена на основании совокупности данных анамнеза, рентгенологического, клинико-лабораторного исследования, иммунологических тестов у 10 больных. Положительная внутрикожная проба с туберкулином с 2 Т.Е. и 5 Т.Е. наблюдалась у 9 больных. Очаговая реакция с отрицательным эффектом в виде увеличения количества преципитатов, усиления экссудации в стекловидном теле, отека вокруг очагов и падения остроты зрения отмечалось у 8 больных. Очаговая реакция с положительным эффектом в виде повышения остроты зрения, уменьшения экссудации в стекловидном теле была выражена у 1 больного. У 1 больного диагноз туберкулёзного увеита был поставлен на основании рентгенологической картины органов грудной клетки, где была выявлена туберкулёзная инфильтрация S1, S2, S6 правого лёгкого в стадии распада. У другого пациента в семье был отец с лёгочной формой туберкулёза.

Сифилитическая этиология увеита была установлена на основании положительной реакции Вассермана у 3-х больных.

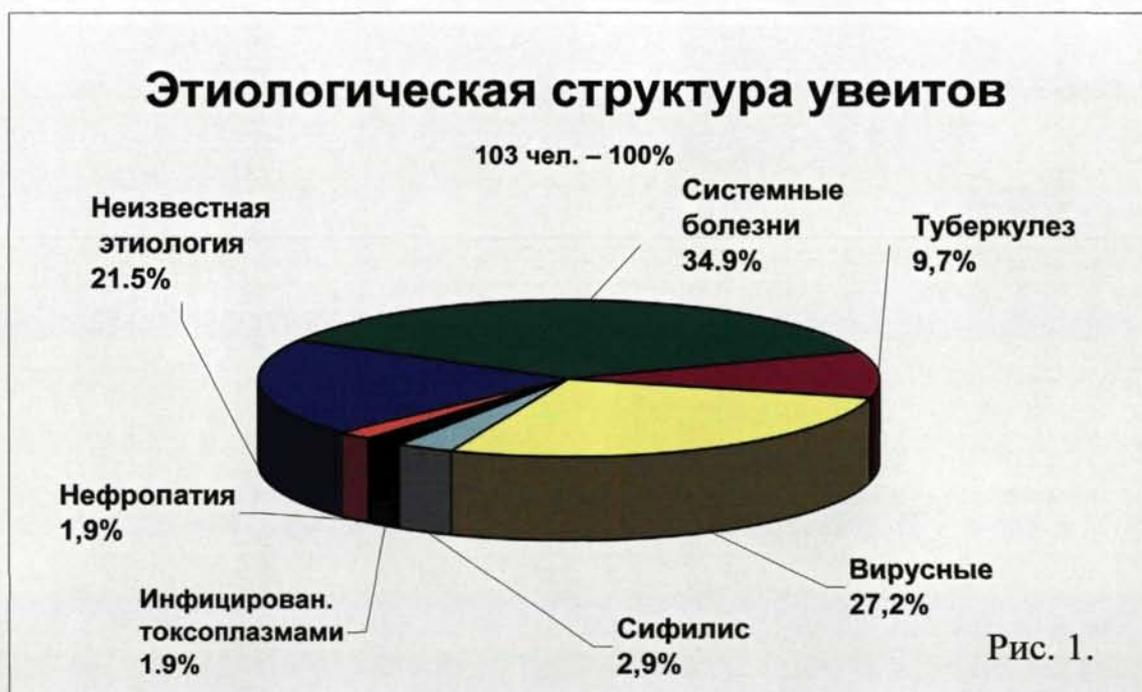
Результаты обследования 49 больных ИФА и МФА показали, что 96,8% (46 больных) инфицированы вирусами простого герпеса. У одного больного (2,1%) определялись антитела IgM в титре 1:400 и антитела IgG в титре 1:800. Эти данные позволили расценить этиологию процесса, как герпетическую. Высокие уровни (1:800 – 1:1200) антител класса IgG отмечались у 24,5% (12) больных. У 67,3% (33 больных) титр антител был невысоким, до 1:400.

Антитела к цитомегаловирусу выявлялись у 61% (30 больных) только класса IgG. Повышенные уровни антител в титре 1:400 – 1:800 определялись у 24,5% (12) больных, у остальных 36,7% (18) больных уровни антител были ниже 1:400.

При исследовании соскобов с конъюнктивы у 12 (24,5%) из 49 обследованных больных выявлялся антиген вируса простого герпеса. Антиген к цитомегаловирусу в соскобе конъюнктивы не определялся ни в одном случае. Таким образом, герпесвирусная этиология увеита была установлена у 13 больных на основании выявления антигена вируса герпеса в соскобе конъюнктивы, высоких титров антител IgG и анамнестических данных (частые, обильные внеглазные герпетические высыпания). Повышенные уровни антител к цитомегаловирусу 1:400 – 1:800 не имеют диагностической значимости и свидетельствуют лишь об инфицированности. Следует отметить, что в группу больных увеитами вирусной этиологии мы отнесли 10 больных, у которых увеит развился на фоне острого респираторного заболевания в сроки 3-4 дня после начала заболевания, сопровождался высоким подъемом температуры до 39,2° С. Также в эту группу были включены 4 больных с постгриппозным увеитом и 1 больной с увеитом на фоне ветряной оспы. Таким образом, группу увеитов вирусной этиологии составили 28 больных. В структуре вирусных увеитов значительное место занимает вирус простого герпеса – 46,4% (13 больных), острые недифференцированные респираторные инфекции – 35,7% (10 больных), грипп – 14,3% (4 человека) и ветряная оспа в единичном случае (3,6%).

При исследовании сывороток 49 больных антитела к токсоплазмам выявлялись только класса IgG у 30,6% (15 больных), в титрах от 50 МЕ/мл до 780 МЕ/мл, что указывает на инфицированность этих больных токсоплазмами. К сожалению, не удалось использовать другие методы этиологической диагностики для выявления токсоплазмозной инфекции в качестве этиологического фактора. Вместе с тем 2-м больным с титром 780 МЕ/мл при отрицательных результатах других методов этиологической и дифференциальной диагностики при отсутствии клинических признаков общесоматической патологии был поставлен диагноз заднего увеита на фоне токсоплазмозной инфицированности.

Обобщение результатов этиологической диагностики с помощью иммунологических, рентгенологических и анамнестических данных позволило определить этиологическую структуру увеитов у обследованных нами больных. Самой многочисленной группой оказалась группа больных увеитами, развившихся на фоне системных заболеваний – 34,9% (36 больных) и увеиты вирусной этиологии – 27,2% (28 человек), офтальмотуберкулез – 9,7% (10 больных), в единичных случаях сифилитический увеит – 2,9% (3 больных), на фоне токсоплазмозного инфицирования и гломерулонефрита по 1,9% (по 2 человека). Нерасшифрованной этиология оказалась у 21,5% (22) больных (Рис. 1).



Нами был проведен анализ клинической симптоматики в 4-х этиологических группах (1 – увеиты на фоне системных заболеваний; 2 – увеиты вирусной этиологии; 3 – офтальмотуберкулёз; 4 – увеиты невыясненной этиологии) с целью выявления клинических особенностей в каждой группе. Анализ показал, что для увеитов на фоне системных заболеваний (36 больных – 41 глаз; 32 пациента – передний – 36 глаз; 2 пациента – задний – 2 глаза; 2 пациента – генерализованный – 3 глаза) была характерна передняя локализация (88,9% – 32 человека, 87,8% – 36 глаз). Все 36 больных страдали системными заболеваниями соединительной ткани в течение 5-15 лет, наблюдались у ревматолога, но увеит развился впервые на фоне ремиссии основного заболевания. У всех больных передним увеитом наблюдались – инъекция глазного яблока, цилиарная болезненность, слёзотечение, светобоязнь у 83,3% (30) больных 83,9% (34 глаза), мелкие множественные преципитаты у 55,6% (20) больных 56,1% (23) глаз, клетки в передней камере у 72,2% – 26 больных 68,3% (28) глаз, у 86,1% – 31 больной 82,9% (34 глаза) в процесс вовлекалась радужка, сосуды её были расширены, рисунок сглажен, формировались задние синехии, причём у 27,8% – 10 человек 26,8% (11) глаз сформировались стромальные, плохо поддающиеся рассасыванию синехии. Частичное помутнение хрусталика при осмотре было выявлено у 13,8% (5) больных 12,2% (5 глаз). У 100% (36) больных 90,2% (37) глаз в воспалительный процесс вовлекалось стекловидное тело в виде появления воспалительных клеток, циклитических мембран. Подъем ВГД был зафиксирован у 13,8% – 5 больных 14,6% (6) глаз. При офтальмоскопии на глазном дне у больных с задней и генерализованной локализацией процесса 4 больных (5 глаз) определялись единичные очаги светло-серого цвета, с нечёткими границами, расположенные парамакулярно и по периферии.

Для увеитов вирусной этиологии (28 больных 30 глаз) наиболее характерными оказались – передняя локализация процесса, слёзотечение, светобоязнь у 100% – 28 больных (30 глаз), выраженная инъекция глазного яблока, мелкие множественные преципитаты на роговице у 92,8% – (26) больных 90,0% (27 глаз),

клеточная реакция в передней камере у 64,3% (18) больных 63,3% (19) глаз. Отёк, гиперемия радужки, формирование задних, пигментированных синехий наблюдалось у 71,4% (20) больных 73,3% (22 глаза), но симптомы у этих больных были менее выраженными, чем у больных с увеитами на фоне системных заболеваний, и синехии быстро разрывались после применения мидриатиков. Хрусталик у этих больных в процесс вовлечен не был. У 78,6% (22) больных 76,7% (23) глаз в процесс вовлекалось стекловидное тело, появлялись воспалительные клетки. Подъём ВГД зафиксирован у 4-х больных (14,3%).

При увеитах туберкулёзной этиологии – 10 больных (13 глаз), учитывая малое количество наблюдений, нам было очень трудно выделить какие-либо характерные клинические особенности. Следует отметить, что у 50% (5) больных (7 глаз) процесс был генерализованным с полиморфными преципитатами на роговице, экссудатом в стекловидном теле, крупными единичными очагами на глазном дне у 4-х больных (5 глаз), а у 1-ой больной офтальмоскопировались диссеминированные мелкие светло-желтые очаги.

Среди больных с невыясненной этиологией увеита – 22 больных (24 глаза) у 19 передний увеит (21 глаз), у 3 – задний (3 глаза) преобладали пациенты с односторонним увеитом (20 больных) и передней локализацией процесса с полиморфной клинической симптоматикой, без каких-либо ярких характерных черт.

Интерес представляет клиническая картина 3-х больных сифилитическим увеитом, 2 из них с передним, 1 с задним увеитом. Увеит развился у этих больных на фоне вторичного сифилиса. Симптомы при переднем увеите были одинаковыми для обоих больных; выраженное слёзотечение, светобоязнь, цилиарная болезненность, на роговице множественные крупные сальные преципитаты, в передней камере клетки 1+, радужка гиперемирована, отёчна, отмечалось образование мощных задних синехий, которые с большим трудом удалось разорвать. Хрусталик в процесс не вовлекался. В стекловидном теле воспалительные клетки ++, на глазном дне без видимой патологии. Задний увеит сопровождался клеточной реакцией в стекловидном теле +, на глазном дне в центральной

области офтальмоскопировался свежий очаг сероватого цвета, с нечёткими границами, окружённый отёчной сетчаткой, который также можно было видеть у диска зрительного нерва. В поле зрения отмечалась центральная скотома, что говорит о расширении слепого пятна.

Изучение клинических признаков иммунологической недостаточности.

Из 103 обследованных больных анализ анамнестических данных и результатов осмотра специалистов разного профиля выявил клинические признаки иммунологической недостаточности у 81,6% (84 человека) больных с преобладанием двух типов иммунологической недостаточности – инфекционного синдрома (1 тип) 41,7% (43 человека) и аутоиммунного синдрома (3 тип) 33% (34 человека). Аллергический синдром (2 тип) встречался у 3,9% (4) больных. У 2,9% (3) больных отмечались смешанные формы (1 и 2), (2 и 3), 18,4% (19) больных были соматически здоровы (табл. 7).

Таблица 7

Типы иммунологической недостаточности у больных увеитами.

| Типы иммунологической недостаточности | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|------|------|-----|------|----|------|-----|--------|-----|---------------------|------|-------|-----|
| I | | II | | III | | I+II | | II+III | | Соматически здоровы | | Всего | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 43 | 41,7 | 4 | 3,9 | 34 | 33 | 1 | 1,0 | 2 | 1,9 | 19 | 18,4 | 103 | 100 |

В структуре инфекционного синдрома преобладали больные с ОРВИ, 41% (16 человек), лабиальный герпес – 23% (9 человек), патология ЛОР органов – 12,8% (5 человек), бронхолёгочная патология – 10,3% (4 человека), хронический гепатит – 2,6% (1 человек), один больной после ветряной оспы – 2,6 %, нефропатии различного генеза были у 7,7% (3) больных.

Среди аутоиммунных заболеваний выделялись следующие нозологические формы: ревматоидный артрит – 25,0% (9 человек), ревматизм – 22,2% (8 человек), синдром Рейтера – 19,4% (7 человек), болезнь Бехтерева – 13,9% (5 человек), артропатии неизвестного генеза – 11,1% (4 человека), синдром

Фогта-Койянаги – Харада, рассеянный склероз, склеродермия, в единичных случаях по 2,8%. Таким образом, высокая частота общесоматической, инфекционной, аутоимунной патологии свидетельствуют об изначальной иммунокомпроментированности большей части обследованных больных, что послужило фоном для развития воспаления в глазу.

Резюме. В клинической структуре 103 обследованных больных преобладали увеиты с односторонним процессом (90,6%), преимущественно передней локализации (82,5%), задние увеиты были у 10,7% больных, с генерализованной формой у 6,8% больных. Признаки раздражения цилиарного тела (светобоязнь, боль, инъекция глазного яблока) определялись с высокой частотой (97,6%; 88,2%; 96,4% глаз) у большинства больных. Передние и генерализованные увеиты сопровождались наличием преципитатов на задней поверхности роговицы с преобладанием мелких множественных преципитатов в 73,1% больных глаз, формировались задние синехии в 96,5% больных глаз, отмечалась реакция со стороны стекловидного тела в 96,8% больных глаз. В 11,4% (13) больных глаз у 13% (12) больных был зафиксирован подъем ВГД, преимущественно у больных с системными заболеваниями, 5 больных (6 глаз).

В этиологической структуре увеитов определялись системные заболевания – 34,9%; увеиты вирусной этиологии – 27,2%; офтальмотуберкулёз – 9,7%; увеиты сифилитической природы – 2,9%; на фоне инфицированности токсоплазмозом и гломерулонефрита по 1,9%. Неустановленной этиология осталась у 21,5%.

Определены особенности клинической симптоматики увеитов при системных заболеваниях и вирусной природы. Общими симптомами для этих этиологических групп явились: – передняя локализация (88,9% при системных заболеваниях и 100% больных при вирусной этиологии), одностороннее поражение (91,7% и 92,8% соответственно), выраженные субъективные признаки заинтересованности цилиарного тела (83,3% и 100% больных), подъем ВГД (13,8% и 14,3% больных соответственно). Различия выражались: – при

увеитах на фоне системных заболеваний развитием мощных, плохо поддающихся рассасыванию синехий (27,8% больных), высокой частотой вовлечения в процесс стекловидного тела (100% больных); для вирусных увеитов характерными были: – высокая частота мелких множественных преципитатов (92,8% больных) ($p < 0,01$); – наличие «нежных» синехий, легко поддающихся действию мидриатиков (71,4% больных).

Анализ анамнеза, результатов осмотра специалистов разного профиля установил наличие клинических признаков иммунологической недостаточности у 81,6% (84) больных с преобладанием 2-х типов: 1 типа – инфекционного синдрома у 37,9% больных и аутоиммунного синдрома (3 тип) – 33% больных. Полученные данные свидетельствуют об изначальной иммунокомпromетированности больных увеитами, что может служить фактором, предрасполагающим к развитию увеита.

3.2 Характеристика Т-клеточного, гуморального звеньев иммунитета и неспецифических факторов защиты в активном периоде увеита

Изучение Т-клеточного звена иммунитета показало, что сдвиги в общем содержании Т-лимфоцитов выявлялись в 77,9%, в субпопуляциях Т-тфр лимфоцитов в 55,7%, Т-тфч лимфоцитов в 65,2% случаев. Наиболее часто отмечалось повышенное содержание Т-лимфоцитов (Е-РОК) и Т-тфр лимфоцитов (52,6% и 41% соответственно), количество Т-тфч лимфоцитов чаще было пониженным (48,4%). Соотношение иммунокомпетентных клеток (коэффициент ИРИ) было повышенным у 47,4% больных и средний его показатель был несколько выше контроля. При сравнении средних показателей числа Т-лимфоцитов у больных и доноров, как видно из данных, приведенных в таблице, достоверных различий не выявлено (Табл. 8).

Таблица 8

Характеристика Т-клеточного звена иммунитета у больных активным увеитом

| Показатели | Средние уровни | | Частота встречаемости | | | | Контроль | |
|------------|-----------------------|-----------|-----------------------|------|-------|------|---------------------|-----------|
| | Н число больных | M±m | Абс.↑ | % | Абс.↓ | % | Н число людей | M±m |
| Е рок (%) | 95 | 63,1±1,67 | 50 | 52,6 | 24 | 25,3 | 16 | 60,9±2,38 |
| Т тфр (%) | 95 | 56,8±1,27 | 39 | 41,0 | 14 | 14,7 | 14 | 55,0±4,45 |
| Т тфч (%) | 95 | 7,6±0,63 | 16 | 16,8 | 46 | 48,4 | 14 | 8,6±1,22 |
| ИРИ | 95 | 8,7±0,75 | 45 | 47,4 | 14 | 14,7 | 14 | 6,95±1,22 |

Примечание: При сравнении исходных показателей до лечения с контролем по t-критерию Стьюдента достоверных различий не обнаружено.

Таким образом, у больных увеитами наблюдается тенденция к повышенному содержанию Т-лимфоцитов, дефицит Т-тфч клеток, повышенный ИРИ, что наиболее характерно для аутоиммунных заболеваний.

Изучение гуморального иммунитета у больных активным увеитом по содержанию иммуноглобулинов (Ig) основных классов (А, М, G) установило наличие гаммапатий у подавляющего числа больных (97 из 103) – 94,2% (Табл. 9).

Таблица 9

Структура гаммапатий у больных активным увеитом

| Гаммапатии | Абс. | % |
|---|------|------|
| I. Гипоиммуноглобулинемия (селективная +комбинированная) | 51 | 49,5 |
| - класса А | 11 | 10,7 |
| - класса М | 50 | 48,5 |
| - класса G | 35 | 33,9 |
| II. Гипериммуноглобулинемия (селективная +комбинированная) | 36 | 35,0 |
| - класса А | 35 | 33,9 |
| - класса М | 6 | 5,8 |
| - класса G | 4 | 3,9 |
| III. Дисиммуноглобулинемия | 10 | 9,7 |

Как видно из таблицы, гаммапатии встречались, преимущественно, по типу гипои иммуноглобулинемии (49,5% больных), в основном, за счёт гипои иммуноглобулинемии класса М. Наибольший удельный вес составляла моноклональная и биклональная гипои иммуноглобулинемия класса IgM (26,2% и 9,6% соответственно). Гипериммуноглобулинемия встречалась реже – у 35,0% больных, обусловленная гиперконцентрациями IgA (33,9%). Дисиммуноглобулинемия в различных комбинациях наблюдалась в 9,7% (10 человек) случаев.

Изучение средних показателей концентраций иммуноглобулинов показало достоверно ($p < 0,05$) повышенный средний уровень IgA и пониженный ($p < 0,01$) уровень IgM в сравнении с контролем (Табл. 10).

Таблица 10

Средние концентрации иммуноглобулинов в активном периоде увеита

| Показатели | Средние уровни | | Контроль | |
|-------------|-----------------------|------------------|---------------------|------------|
| | N число больных | M±m | N число людей | M±m |
| IgA (г/л) | 95 | 2,1±0,24* | 16 | 1,4±0,4 |
| IgM (г/л) | 95 | 1,24±0,16 * * | 16 | 2,3±0,43 |
| IgG (г/л) | 95 | 10,39±0,81 | 16 | 12,30±2,39 |
| IgE (МЕ/мл) | 73 | 168,25±38,14 * * | | <50 |

Примечание: *- $p < 0,05$, **- $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения с контролем.

Интересные данные получены при изучении содержания IgE в сыворотке крови у больных увеитами. Высокие концентрации IgE определялись у 78,0% (57 из 73) больных даже при отсутствии выраженных аллергических проявлений. Средние показатели IgE у больных достоверно ($p < 0,01$) превышали показатели контроля. У большинства больных (63,8%) определялись умеренно повышенные (50-200 МЕ/мл) концентрации IgE, очень высокая (400-600 МЕ/мл) концентрация IgE выявлялась у 13,8% больных. В доступной нам литературе такие данные не встречались. При изучении соотноше-

ния уровней IgE и симптомов увеита нам не удалось установить какой-либо достоверной связи между клинической симптоматикой и гиперконцентрациями IgE. Вместе с тем, анализ показал, что высокое содержание IgE определялось одинаково часто в каждой этиологической группе.

Наибольшая частота гиперконцентраций IgE достоверно чаще установлена при увеитах вирусной этиологии (95%), чем при офтальмотуберкулезе (55,6%, $p < 0,05$), что позволяет предположить развитие поствирусного аллергического компонента.

Таблица 11

Уровень IgE в сыворотке крови больных увеитами
различных этиологических групп

| Показатели IgE (МЕ/мл) | N Число больных | Средние уровни | Частота встречаемости | |
|---------------------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|------|
| | | M±m | Абс. | % |
| Увеиты при системных бо- лезнях | 23 | 178,35±81,61*** | 15 | 65,2 |
| Вирусная этио- логия | 20 | 200,16±71,52 **** | 19 | 95 |
| Туберкулёз | 9 | 183,05±140,89 * | 5 | 55,6 |
| Неизвестная этиология | 14 | 180,86±103,4 ** | 12 | 85,7 |
| Контроль | | ≤ 50 | | |

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$ по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения с контролем.

Среди больных увеитами у 3-х пациентов с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом концентрации IgE имели значительный разброс в диапазоне от 39,6 до 672,4 МЕ/ мл, указывая на то, что высокие концентрации IgE не всегда в должной степени отражают аллергический компонент. Интерпретация полученных данных довольно сложна. С одной стороны можно думать об аллергическом фоне больных увеитами, и с этих позиций маркёром аллергических состояний может служить также эозинофилия. Однако у наших больных эозинофилия зарегистрирована лишь в единичных случаях.

Как показывают литературные данные, роль IgE не ограничивается участием лишь в клинически проявляющейся симптоматике аллергии. Помимо гельминтозов, при которых IgE обеспечивает противопаразитарный иммунитет, имеется целый ряд состояний, при которых возникают существенные изменения продукции IgE (коклюш, нефротический синдром, болезни печени, ожоги, ревматоидный артрит и др.).

Молекула IgE, по данным литературы, выполняет запусковую и организующую роль в вовлечении в реакцию всего разнообразия клеточных участников, их цитокинов и провоспалительных медиаторов [15, 87]. Известно также, что продукция IgE находится во взаимосвязи с ИЛ-4, в секреции которого принимают участие Th2 клетки, обуславливая Th2 тип иммунного ответа. При изучении корреляционных связей IgE с показателями T, гуморального иммунитета и цитокинов нами установлены прямые корреляционные зависимости между IgE – ИЛ-4 ($r=0,3$ $p<0,05$), IgE – Tтфч ($r=0,32$ $p<0,01$), IgE – ФНО- α ($r=0,27$ $p<0,02$), подтверждая, таким образом, литературные данные о тесном взаимодействии Th2, ИЛ-4 и IgE [15, 49, 88, 124, 149].

Таким образом, наши данные позволяют думать либо о доклинической аллергии, либо об аллергическом фоне и о своеобразной иммунологической особенности – гипер IgE реакции при увеитах, особенно вирусных и при системных болезнях [15].

Корреляционные связи IgE с показателями T, гуморального иммунитета и цитокинов.

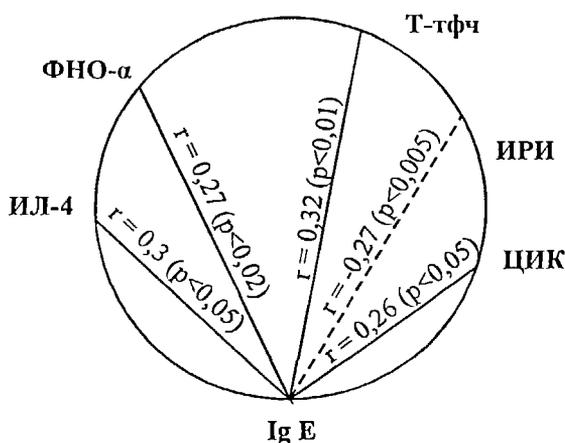


Рис.2

При исследовании ЦИК не было выявлено достоверных различий их средних показателей ($5,42 \pm 0,95$) в сравнении с донорами ($p > 0,05$). У наших больных с увеитами, в отличие от данных литературы, нарушения комплексообразования в активном периоде увеита были определены лишь в 28,4% случаях [5, 64, 84, 120, 142].

Таблица 12

Показатели фагоцитоза при активном увеите

| Показатели | Средние уровни | | Частота встречаемости | | | | Контроль | |
|------------|-----------------------|------------------|-----------------------|------|-------|------|---------------------|-----------------|
| | Н число больных | $M \pm m$ | Абс.↑ | % | Абс.↓ | | Н число людей | $M \pm m$ |
| ФИ (%) | 94 | $63,87 \pm 1,69$ | 27 | 28,7 | 40 | 42,6 | 16 | $64,9 \pm 4,05$ |
| ФЧ | 94 | $6,86 \pm 0,29$ | 32 | 34 | 53 | 56,4 | 16 | $7,5 \pm 0,29$ |

Примечание: При сравнении данных до лечения с контролем по t-критерию Стьюдента достоверных различий не обнаружено.

При изучении фагоцитарной системы защиты организма нами выявлено, что почти у половины больных при активном увеите сниженными оказались фагоцитарный индекс (42,6% больных) и фагоцитарное число (56,4% больных), хотя, как видно из таблицы 12, статистически достоверных различий средних значений фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа в сравнении с контролем выявлено не было. Низкие показатели фагоцитарного звена иммунитета, свидетельствующие о сниженной поглотительной и переваривающей способности фагоцитов, почти у половины больных, могут указывать на недостаточность фагоцитарной защиты, инфекционную неустойчивость и уязвимость больных увеитами.

Резюме: Проведенное нами исследование подтвердило и расширило данные о изменениях иммунитета при увеитах. Выявлены нарушения в Т-клеточном (дефицит Т-тфч клеток, повышенный ИРИ), гуморальном звене (гиперконцентрации IgA), которые являются характерными для системных

заболеваний соединительной ткани. Установленные гиперконцентрации IgE у 78% больных позволяют думать об аллергическом фоне, своеобразной гипер IgE реакции при эндогенных увеитах. Выявленная низкая фагоцитарная активность почти у половины больных (42,6% и 56,4%) указывает на недостаточность фагоцитарной защиты и инфекционную уязвимость больных увеитами. Всё вышесказанное заставляет говорить о больных увеитами, как иммунокомпрометированных, что диктует необходимость иммунокорригирующей терапии.

3.3 Изучение системного и местного цитокинового статуса при активном увеите

Таблица 13

Частота гиперпродукции и средний уровень цитокинов сыворотки крови при активном увеите

| Показатели пкг\мл | Средние уровни | | Частота встречаемости | | Контроль | |
|----------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|------|---------------------|-------------|
| | N Число больных | M±m | Абс↑ | % | N Число людей | M±m |
| ИЛ-1β | 83 | 294,5±79,5 * | 73 | 87,9 | | <50 |
| ФНО-α | 83 | 303,5±66,5 * | 60 | 72,3 | | <50 |
| ИЛ-4 | 66 | 138,4±32,6 * | 46 | 69,7 | 10 | 27,73±18,26 |

Примечание: * – p< 0.000001 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения с контролем.

В результате исследования сывороточных цитокинов ИЛ-1β, ФНО-α, Ил-4 установлены значительные изменения в их содержании у большинства больных активным увеитом (87,9%, 72,3%, 69,7% соответственно) (Табл. 13). Отмечается достоверное повышение уровней всех изучаемых цитокинов, в сравнении с контролем. Повышение уровня ИЛ-4 на фоне повышенных уровней провоспалительных цитокинов можно расценивать, как компенсаторное антагонистическое. Однако число больных с гиперсекрецией ИЛ-4

(69,7%) достоверно меньше числа больных с гиперсекрецией ИЛ-1 β (87,9%) ($p < 0,01$). Полученные данные указывают на дисбаланс про и противовоспалительных цитокинов, который определяется не только различием в концентрациях цитокинов, но и, как уже говорилось, различием числа больных с повышенной секрецией этих цитокинов. Мы полагаем, что недостаток секреции ИЛ-4 у обследованных больных может быть связан с дефицитом Т-тфч лимфоцитов (48,4% случаев), которые считаются одним из основных продуцентов ИЛ-4. В целом это согласуется с литературными данными о свойствах ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 как ключевых медиаторов воспаления [47, 49, 152]. Вместе с тем наши результаты отличаются от результатов Г.Н. Быковской (2000) [5], показавшей меньшую частоту обнаружения этих цитокинов при активном увеите в сыворотке (ИЛ-1 β в 23,6%, ФНО- α в 63,8%, ИЛ-4 в 38,9% случаев), но совпадают с результатами И.Е. Пановой (1998) [65] при офтальмотуберкулёзе. Автор указывает на максимально высокие уровни ИЛ-4 при передней локализации процесса, в отличие от задней локализации процесса.

При сопоставлении показателей Т-клеточного, гуморального иммунитета и цитокинового статуса выявлены следующие корреляционные зависимости (Рис. 3).

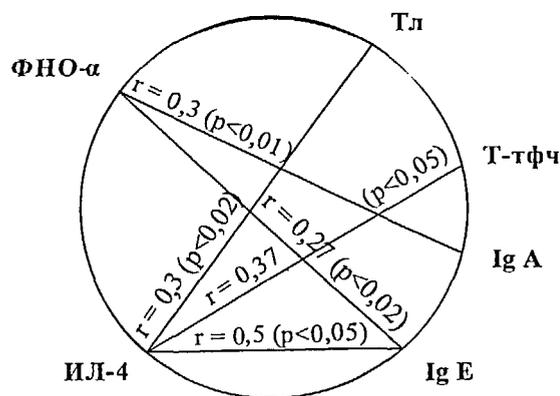


Рис. 3. Схема корреляционных связей иммунологических показателей сыворотки крови

Полученные нами прямые корреляционные связи между показателями Т-тфч клеток и ИЛ-4 подтверждают положение о Т-тфч лимфоцитах (Th 2), как источнике ИЛ-4, и наши данные о недостаточности для баланса продук-

ции ИЛ-4, обусловленного дефицитом Т-тфч клеток. Прямые корреляции между ИЛ-4 и IgE согласуются с литературными данными о доминирующей роли ИЛ-4 при включении синтеза IgE [15, 47, 88, 116, 149, 152]. Взаимосвязь между ФНО- α и IgA, вероятно, можно расценивать как признак активности воспаления. Несколько сложнее для трактовки выявленная взаимосвязь между ФНО- α и IgE, опосредованная связью с ИЛ-4. Можно полагать, что продукция IgE, индуцированная ИЛ-4, в свою очередь, инициирует секрецию ФНО- α . С другой стороны, ФНО- α , согласно литературным данным, усиливая дифференцировку В клеток, косвенно способствует выработке IgE.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что локальное воспаление в глазу сопровождается дисбалансом цитокинов, регулирующих воспалительный процесс на системном уровне.

Изучение показателей локального гуморального и цитокинового иммунного статуса. Особое значение придавалось нами показателям местного гуморального иммунитета и секреции цитокинов по содержанию в слезной жидкости Ig классов А, М, G и цитокинов Ил-1 β , ФНО- α , ИЛ-4. Полученные данные свидетельствуют о том, что активный увеит протекал в 77,1% глаз на фоне гиперконцентраций IgA ($p < 0,05$) в отличие от парного глаза (18,4%). Также по нашим данным, активный увеит в 56,3% глаз сопровождался гиперконцентрациями IgM ($p < 0,05$), который, как правило в здоровом глазу обнаруживался редко и в минимальных концентрациях (Табл. 14). Средние концентрации IgA и IgM, в больном глазу достоверно превышали таковые в контроле ($p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно).

Повышение уровня IgG отмечалось в 16,7% глаз. Средние концентрации IgG в слезе больного глаза резко превышали таковые в сравнении с парным глазом ($p < 0,01$), но не отличались от контрольных данных.

Таким образом, наши результаты свидетельствуют об активизации местного гуморального иммунитета в остром периоде увеита.

Таблица 14

Средний уровень иммуноглобулинов А, М, G в слезной жидкости больных увеитами (г/л)

| Показатели | Больной глаз | | | | | | (Парный) здоровый глаз | | | | | | Контроль | |
|------------|----------------|---------------|-----------------------|------|-------|-----|------------------------|--------------|-----------------------|------|-------|------|----------|-----------|
| | Средние уровни | | Частота встречаемости | | | | Средние уровни | | Частота встречаемости | | | | | |
| | N | M±m | Абс ↑ | % | Абс ↓ | % | N | M±m | Абс ↑ | % | Абс ↓ | % | N | M±m |
| IgA | 48 | 0.93±0.07 * | 37 | 77.1 | 4 | 8.3 | 38 | 0.50±0.01 * | 7 | 18.4 | 22 | 57.9 | 8 | 0.70±0.14 |
| IgM | 48 | 0.13±0.04 *** | 27 | 56.3 | | | 38 | 0.02±0.02 | 3 | 7.9 | | | 8 | 0.04±0.04 |
| IgG | 48 | 3.05±0.45 | 8 | 16.7 | | | 38 | 1.58±0.22 ** | 0 | | | | 8 | 3.54±0.70 |

Примечание: * – p<0.05, ** – p<0.01, *** – p<0.005 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения с контролем.

Таблица 15

Средний уровень цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 в слёзной жидкости больных увеитами (пкг/мл)

| Показатели | Больной глаз | | | | (Парный) здоровый глаз | | | | Контроль | |
|---------------|----------------|------------------------|-----------------------|------|------------------------|-----------------------|-----------------------|------|----------|-------------------|
| | Средние уровни | | Частота встречаемости | | Средние уровни | | Частота встречаемости | | | |
| | N | M \pm m | Абс \uparrow | % | N | M \pm m | Абс \uparrow | % | N | M \pm m |
| ИЛ-1 β | 48 | 170.99 \pm 38.32 *** | 47 | 97.9 | 38 | 66.89 \pm 13.12 *** | 34 | 89.5 | 13 | 19.14 \pm 6.15 |
| ФНО- α | 48 | 246.02 \pm 32.27 *** | 48 | 100 | 38 | 82.22 \pm 12.07 *** | 34 | 89.5 | 13 | 25.89 \pm 5.85 |
| ИЛ-4 | 48 | 182.21 \pm 58.36 ** | 47 | 97.9 | 38 | 70.31 \pm 8.35 * | 24 | 63.2 | 13 | 44.30 \pm 12.72 |

Примечание: * – p<0.01, ** – p<0.001, *** – p<0.000001 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения с контролем.

Изучение местного цитокинового статуса показало гиперпродукцию изучаемых цитокинов почти в 100% больных глаз, и средние концентрации достоверно превышали контрольные показатели (Табл. 15). Полученные нами результаты достоверно превышали контрольные показатели ИЛ-1 β – 170,9 \pm 38,3; ФНО- α – 246,0 \pm 32,2; ИЛ-4 – 182,2 \pm 58,3 ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,01$ соответственно). В парном (здоровом) глазу повышенные концентрации цитокинов отмечались также с высокой частотой, и средние уровни были выше контрольных, но ниже показателей больного глаза: ИЛ-1 β – 66,8 \pm 13,1; ФНО- α – 82,2 \pm 12,0; ИЛ-4 – 70,3 \pm 8,3 ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,01$ соответственно). Несколько реже в парном (здоровом) глазу в сравнении с больным определялись высокие уровни ИЛ-4 ($p < 0,01$). Выявленный синергизм гиперпродукции цитокинов в слезе парного (здорового) глаза свидетельствует о его содружественной реакции. Наши данные согласуются с данными И.Е. Пановой (1998) [65] о высоком содержании ИЛ-4 в слезной жидкости при переднем увеите туберкулезной этиологии, но не совпадают с данными других исследователей, выявлявших цитокины в слезной жидкости больного глаза значительно реже (ИЛ-1 β не обнаруживался, ФНО- α – в 18% проб,) [5, 79].

При сопоставлении показателей иммуноглобулинов и цитокинов слезной жидкости больного глаза определены прямые корреляции между гиперсекрецией ФНО- α и гиперпродукцией IgA и IgG ($r = 0,38$ $p < 0,01$ и $r = 0,29$ $p < 0,02$ соответственно), характеризующие участие обоих компонентов иммунитета в патогенезе увеита и развитии активного воспаления в глазу.

Анализ корреляционных связей локального иммунного ответа и клинической симптоматики увеита свидетельствует об опосредованности провоспалительными цитокинами ИЛ-1 β и ФНО- α болевого симптома и изменений в передней камере, как показателя воспалительной реакции. Гиперпродукция IgM отражает клинические изменения в радужке. Связей между ИЛ-4 и клиническими параметрами не обнаружено, что соответствует иммунобиологическим свойствам этого цитокина.



Рис. 4. Схема корреляционных связей иммунологических показателей слезной жидкости с клинической симптоматикой

Резюме. Сумма полученных результатов указывает на иммунокомпрометированность 83,5% больных увеитами с клиническими признаками иммунологической недостаточности в виде инфекционного (37,9%) и аутоиммунного (33%) типов.

Активный увеит почти у половины больных сопровождался дефицитом Т-тфч лимфоцитов (48,4% больных), повышенным ИРИ (47,4%), гиперконцентрациями IgA (52,6% больных). Проведенные нами исследования подтвердили известные литературные данные (Н.С. Зайцева с соавт. 1984, О.С. Слепова, 1991, Л.Е. Теплинская 1992, Г.Н. Быковская 2000) о нарушениях иммунитета при увеитах, регистрируемых в Т-клеточном, гуморальном звене, фагоцитарной защите, а также цитокиновом статусе. Данные изменения являются характерными для системных заболеваний соединительной ткани и увеитов, развивающихся на фоне этих заболеваний. Таким образом, результаты наших исследований подтверждают наличие у 33% больных верифицированных системных заболеваний и предполагают у части больных скрытое, торпидное течение этих болезней без проявления симптомов со стороны других органов.

Впервые нами установлены высокие концентрации сывороточного IgE у 78% больных, не имеющих выраженных клинических признаков аллерги-

ческих заболеваний. Эти данные патогенетически обосновывают применение гипосенсибилизирующей терапии.

Выявленная низкая фагоцитарная активность почти у половины больных (42,6% и 56,4%) свидетельствует о недостаточной фагоцитарной защите и инфекционной уязвимости больных увеитами.

Изменения системного цитокинового статуса выражались в гиперконцентрации цитокинов, регулирующих воспаление (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4), практически у всех больных и одновременно указывали на дисбаланс в цитокиновом статусе за счёт недостатка секреции ИЛ-4.

Изменения локального иммунного ответа проявлялись в виде гиперпродукции IgA (77,1% больных глаз), IgM (56,5% больных глаз) и гиперсекреции цитокинов ИЛ-1 β (97,9% больных глаз), ФНО- α (100% больных глаз), ИЛ-4 (97,9% больных глаз). Аналогичные, но менее выраженные изменения зафиксированы в парном (здоровом) глазу, что свидетельствует о синергизме иммунного ответа.

Картина корреляционных связей позволяет говорить о задействованности и сложных взаимоотношениях Т-клеточного, гуморального и цитокинового звеньев системного и местного иммунитета, опосредующих воспалительную реакцию и клиническую симптоматику активного увеита, Совокупность выявленных нарушений иммунитета обосновывает необходимость использования иммунокорректирующей терапии.

3.4 Характеристика Т-клеточного, гуморального иммунитета, неспецифических факторов защиты и цитокинового статуса больных увеитами в различных этиологических группах

Представляло интерес изучение иммунного статуса больных в зависимости от этиологии увеита с целью выявления характерных иммунологических особенностей каждой этиологической группы. Исследование иммунного статуса проводилось в следующих группах: 1 – увеиты на фоне системных заболева-

ний (32 человека), 2 – увеиты вирусной этиологии (28 человек), 3 – офтальмотуберкулёз (10 человек), 4 – увеиты неизвестной этиологии (20 человек).

Результаты исследований иммунного статуса больных **увеитами при системных заболеваниях** показали, что в Т-клеточном звене иммунитета определялся дефицит Т-фч клеток у 59,4% больных и повышенный ИРИ тоже у 59,4% больных (Табл. 16).

В гуморальном звене иммунитета наблюдались гиперконцентрации IgA у 50% больных.

Концентрации IgE были повышенными у 65,2% больных, из них умеренно высокие у 56,6% больных, и очень высокие у 8,6% больных. Обнаруженные высокие концентрации Ig E могут служить индикатором аллергического компонента и обосновывают применение десенсибилизирующей терапии.

Высокие ЦИК установлены у 28,1% больных, но средние уровни не отличались от показателей доноров.

При анализе показателей фагоцитоза отмечено увеличение фагоцитарного индекса, характеризующее поглотительную активность фагоцитов у 40,6% больных и снижение фагоцитарного числа, характеризующего интенсивность фагоцитоза у 46,9% больных, но средние показатели не отличались от показателей контроля, что указывает на дисбаланс поглотительной и переваривающей способности фагоцитов.

При изучении цитокинового статуса установлено резкое повышение концентраций цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 у 88,4%, 70,4%, 85% соответственно ($p < 0,05$), опосредующих активный воспалительный процесс в глазу, т.к. увеит на момент обследования протекал на фоне ремиссии системных заболеваний. Выявленный комплекс изменений в Т-клеточном и гуморальном звеньях иммунитета соответствует типологическим иммунным особенностям, свойственным системным заболеваниям.

Таблица 16

Показатели иммунного статуса больных увеитами на фоне системных заболеваний.

| Показатели | Средние уровни | | Частота встречаемости | | | | Контроль | |
|----------------|----------------|-------------------|-----------------------|------|------|------|----------|-------------|
| | N | M ± m | Абс↑ | % | Абс↓ | % | N | M ± m |
| Е-рок (%) | 32 | 61.64±2.63 | 11 | 34.4 | 9 | 28.1 | 16 | 60.9±2.38 |
| Т-хелп (%) | 32 | 56.09±2.25 | 12 | 37.5 | 7 | 21.9 | 14 | 55.0±4.45 |
| Т-супр (%) | 32 | 6.78±0.97* | 4 | 12.5 | 19 | 59.4 | 14 | 8.6±1.22 |
| ИРИ | 32 | 9.59±1.4* | 19 | 59.4 | 2 | 6.25 | 14 | 6.95±1.22 |
| IgA (г/л) | 32 | 1.96±0.38* | 16 | 50,0 | 8 | 25 | 15 | 1.4±0.4 |
| IgM (г/л) | 32 | 1.16±0.30** | 1 | 3.1 | 23 | 71.9 | 16 | 2.3±0.43 |
| IgG (г/л) | 32 | 10.07±1.32* | 3 | 9.4 | 17 | 53.1 | 16 | 12.30±2.39 |
| IgE (МЕ/мл) | 23 | 178.35±81.61*** | 15 | 65.2 | | | | <50 |
| ЦИК (г/л) | 32 | 5.58±1.83 | 9 | 28.1 | 16 | 50,0 | 16 | 6.30±1.59 |
| ФИ (%) | 32 | 64.56±3.17 | 13 | 40.6 | 11 | 34.4 | 16 | 64.9±4.05 |
| ФЧ | 32 | 7.12±0.46 | 12 | 37.5 | 15 | 46.9 | 16 | 7.5±0.29 |
| ИЛ-1β (пкг/мл) | 26 | 334.77±166.70**** | 23 | 88.4 | | | | <50 |
| ФНО-α (пкг/мл) | 27 | 270.17±117.12**** | 19 | 70.4 | | | | <50 |
| ИЛ-4 (пкг/мл) | 20 | 158.91±57.59** | 17 | 85 | | | 10 | 27.73±18.26 |

Примечание: * – p<0.05, ** – p<0.005, *** – p<0.001, **** – p<0.00005 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения с контролем.

У больных увеитами на фоне вирусных заболеваний определялись нарушения в Т-клеточном, гуморальном звеньях иммунитета, фагоцитарной системе, цитокиновом статусе (Табл. 17).

В Т-клеточном звене отмечалось повышенное содержание Т-лимфоцитов у 60,7%, Т-тфр клеток у 42,8% больных, но средние показатели не превышали показателей контроля. Обращает на себя внимание дефицит Т-тфч клеток у 53,6% больных. ИРИ также был повышенным у 53,6% больных, с достоверным превышением показателей контроля в сравнении с нормой ($p < 0,05$).

В гуморальном звене иммунитета наблюдались резко повышенные уровни IgA у 60,7% больных увеитами.

Высокие концентрации IgE определялись у 95,0% больных и средние показатели были достоверно выше показателей здоровых людей ($p < 0,01$), что согласуется с литературными данными о том, что роль IgE не ограничивается участием лишь в клинически проявляющейся симптоматике аллергии [15].

Высокие уровни ЦИК отмечались лишь у 35,7% больных.

Иммунологической особенностью вирусных увеитов явилось снижение фагоцитарного индекса у 62,9% больных и фагоцитарного числа у 70,4% больных с достоверно низкими показателями ($p < 0,05$), что позволяет думать о значительном супрессивном эффекте вирусов на фагоцитарный компонент иммунитета.

В цитокиновом статусе больных увеитами вирусной этиологии зафиксированы значительные превышения концентраций цитокинов, особенно провоспалительных ИЛ-1 β и ФНО- α у 82,6%, 77,3% больных соответственно ($p < 0,001$; $p < 0,001$).

Приводим выдержки из истории болезни пациента, находившегося под наблюдением по поводу герпетического увеита.

Больной Г., 38 лет. В анамнезе перенесенное ОРЗ, через 4 дня заболел левый глаз.

Острота зрения левого глаза = 0,2 не корригируется.

В клинической картине увеита наблюдался умеренный отёк роговицы с множественными крупными преципитатами. Радужка гиперемирована, отёчна. Зрачок неправильной формы из-за задних синехий. В стекловидном теле клеточная взвесь (+++). Глазное дно офтальмоскопируется за флёром.

Острота зрения правого глаза 1,0. Изменений в переднем отделе и на глазном дне не отмечено.

Процесс сопровождался обширными герпетическими высыпаниями на губах. При исследовании крови методом ИФА у больного были обнаружены антитела IgM к вирусу простого герпеса в титре 1:400, указывающие на активность инфекции и IgG в титре 1:800, что позволило считать этиологию увеита герпетической. Другие инфекции не обнаруживались. Иммунограмма (Т-лимф. (Е-РОК) – 76%, Т-тфр – 60%, Т-тфч – 8%, ИРИ – 7,5; IgA – 5,47 г/л, IgM – 1,31 г/л, IgG – 13,04 г/л, IgE – 11,3 МЕ/мл, ЦИК – 4,2 г/л; ФИ – 70%, ФЧ – 8; ИЛ-1 β – 409,2 пкг/мл, ФНО- α – 1001,0 пкг/мл; слёзная жидкость больного глаза: IgA – 0,31 г/л, IgM – 0,25 г/л, IgG – 0,8 г/л; ИЛ-1 β – 97,5 пкг/мл, ФНО- α – 257,3 пкг/мл, ИЛ-4 – 94,4 пкг/мл). По данным иммунограммы отмечается повышенное количество лимфоцитов (Е-РОК), повышенное содержание IgA и высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α . В слёзной жидкости определялся дефицит IgA при повышенном IgM и IgG, а также высокие уровни цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4. Больному была проведена противовирусная терапия (ацикловир в таблетках по 1000 мг в сутки в течение 5 дней, подконъюнктивальные инъекции полудана по 0,5 мл, одновременно проводились парабульбарные инъекции дексазона по 0,5 мл, внутривенно 10% раствор хлористого кальция, иммуномодулирующая терапия – комплекс аутоцитокинов в течение 8 дней).

В результате лечения на 10 день наблюдался эффект в виде повышения остроты зрения до 0,8. Преципитаты на роговице практически рассосались, зрачок правильной, округлой формы, задние синехии разорвались. В стекловидном теле экссудат практически рассосался, оставались единичные плавающие по-

мутнения, циклитические мембраны. На глазном дне изменений не отмечено. При повторном исследовании крови методом ИФА антител IgM к вирусу простого герпеса обнаружено не было, титр антител IgG снизился и стал 1:400. Повторная иммунограмма (Т-лимф. (Е-РОК) – 78%, Т-тфр – 52%, Т-тфч – 6,0%, ИРИ – 8,7; IgA – 1,7 г/л, IgM – 1,03 г/л, IgG – 10,96 г/л, ЦИК – 3,3г/л; ФИ – 64%, ФЧ – 7,8; ИЛ-1 β – 46,4 пкг/мл, ФНО- α – 52,2 пкг/мл; слёзная жидкость больного глаза – IgA – 0,2г/л, IgM – 0,1 г/л, IgG – 0,45 г/л; ИЛ-1 β – 4,6 пкг/мл, ФНО- α – 95,0 пкг/мл, ИЛ-4 – 31,3 пкг/мл). В иммунограмме зафиксированы нормализация показателей IgA, резко повышенные уровни ИЛ-1 β , ФНО- α пришли к норме. В слёзной жидкости больного глаза отмечается снижение уровней IgM и IgG, хотя они оставались повышенными относительно контроля и снижение уровня всех исследуемых цитокинов, причём для ИЛ-1 β и ИЛ-4 до контрольных цифр, остаётся дефицит Т-тфч клеток, дефицит IgA и повышенное содержание ФНО- α в слезе больного глаза, что свидетельствует о неполной нормализации системного и местного иммунного ответа и предполагает пролонгированное лечение.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при вирусных увеитах изменения в клеточном и гуморальном иммунитете аналогичны изменениям при системных заболеваниях, что позволяет предположить триггерную роль вирусной инфекции в развитии системных аутоиммунных нарушений. Вместе с тем при вирусных увеитах определялись более выраженная гиперпродукция IgE, цитокинов, ИЛ-1 β , ФНО- α , угнетение фагоцитарной защиты и меньшая секреция противовоспалительного цитокина ИЛ-4. Высокие уровни IgE указывают на высокую вероятность развития аллергического компонента. Данные о дефиците Т-тфч клеток, низких показателях фагоцитоза отражают супрессирующий эффект вирусной инфекции. Активный вирусный увеит сопровождался активизацией цитокинов, регулирующих воспалительные реакции.

Таблица 17

Показатели иммунного статуса больных увеитами (вирусная этиология).

| Показатели | Средние уровни | | Частота встречаемости | | | | Контроль | |
|----------------|----------------|-------------------|-----------------------|------|------|------|----------|-------------|
| | N | M ± m | Абс↑ | % | Абс↓ | % | N | M ± m |
| Е-рок (%) | 28 | 62.86±3.36 | 17 | 60.7 | 8 | 28.6 | 16 | 60.9±2.38 |
| Т-хелп (%) | 28 | 56.89±2.35 | 12 | 42.8 | 3 | 10.7 | 14 | 55.0±4.45 |
| Т-супр (%) | 28 | 7.34±1.25 | 3 | 10.7 | 15 | 53.6 | 14 | 8.6±1.22 |
| ИРИ | 28 | 9.18±1.42* | 15 | 53.6 | 4 | 14.3 | 14 | 6.95±1.22 |
| IgA (г/л) | 28 | 2.56±0.71** | 17 | 60.7 | 4 | 14.3 | 15 | 1.4±0.4 |
| IgM (г/л) | 28 | 1.36±0.35*** | 4 | 14.3 | 21 | 75,0 | 16 | 2.3±0.43 |
| IgG (г/л) | 28 | 11.34±1.67 | 3 | 10.7 | 15 | 53.6 | 16 | 12.30±2.39 |
| IgE (МЕ/мл) | 20 | 200.16±71.52**** | 19 | 95,0 | | | | <50 |
| ЦИК (г/л) | 28 | 5.99±1.48 | 10 | 35.7 | 13 | 46.4 | 16 | 6.30±1.59 |
| ФИ (%) | 27 | 62.3±2.64 | 5 | 18.5 | 17 | 62.9 | 16 | 64.9±4.05 |
| ФЧ | 27 | 6.68±0.57* | 7 | 25.9 | 19 | 70.4 | 16 | 7.5±0.29 |
| ИЛ-1β (пкг/мл) | 23 | 361.12±97.50***** | 19 | 82.6 | | | | <50 |
| ФНО-α (пкг/мл) | 22 | 327.68±121.50**** | 17 | 77.3 | | | | <50 |
| Ил-4 (пкг/мл) | 17 | 123.72±9.99 * | 12 | 70.6 | | | 10 | 27.73±18.26 |

Примечание: * – p<0.05, ** – p<0.005, *** – p<0.001, **** – p<0.00001, ***** – p<0.000001 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения с контролем.

При офтальмотуберкулёзе значительных нарушений в Т-клеточном звене иммунитета не выявлено, но определялись тенденции к повышению Т-гфр клеток у 40% больных (Табл. 18). Изменений в гуморальном звене иммунитета не отмечалось, за исключением резко сниженных концентраций IgG у 50% больных. Несколько реже, чем в других этиологических группах, при офтальмотуберкулёзе определялось высокое содержание IgE (55,6% больных, $p < 0,01$ в сравнении с вирусными увеитами).

Обращают на себя внимание низкие показатели фагоцитарного числа, характеризующего поглотительную активность фагоцитов. Оно было снижено у 80% больных и его средние показатели были достоверно ниже показателей контроля ($p < 0,01$). Полученные данные указывают на резкое снижение фагоцитарной защиты при офтальмотуберкулёзе.

При изучении цитокинового статуса отмечалось достоверное повышение уровня ИЛ-1 β у 88,9% больных ($p < 0,05$). Несколько реже, чем при аутоиммунных и вирусных увеитах, отмечалась гиперпродукция ФНО- α (66,7% больных). Особенностью иммунного ответа явилось довольно редкое (33,3%) обнаружение высоких уровней ИЛ-4 со средними показателями, не превышающими контрольных, вероятно за счёт специфичности самой инфекции, указывая на слабость противовоспалительной защиты.

Приводим выдержки из истории болезни пациентки, находящейся под наблюдением по поводу офтальмотуберкулёза.

Больная А., 28 лет. В анамнезе контакт с больным туберкулёзом лёгких (отец).

При поступлении:

Острота зрения правого глаза = 0,2 не корригируется. Глаз практически спокоен. На эндотелии роговицы в нижних отделах мелкие множественные преципитаты. Зрачок правильной, круглой формы, задних синехий нет. В стекловидном теле клеточная взвесь (++++). Глазное дно за флёротом, детально офтальмоскопировать не удаётся.

Таблица 18

Показатели иммунного статуса больных увеитами (туберкулёз)

| Показатели | Средние уровни | | Частота встречаемости | | | | Контроль | |
|----------------|----------------|----------------|-----------------------|------|------|------|----------|-------------|
| | N | M ± m | Абс↑ | % | Абс↓ | % | N | M ± m |
| Е-рок (%) | 10 | 64.5±4.74 | 5 | 50,0 | 3 | 30,0 | 16 | 60.9±2.38 |
| Т-хелп (%) | 10 | 58.48±3.56 | 4 | 40,0 | 1 | 10,0 | 14 | 55.0±4.45 |
| Т-супр (%) | 10 | 8.1±1.38 | 2 | 20,0 | 4 | 40,0 | 14 | 8.6±1.22 |
| ИРИ | 10 | 7.70±1.40 | 4 | 40,0 | 2 | 20,0 | 14 | 6.95±1.22 |
| IgA (г/л) | 10 | 1.48±0.31 | 2 | 20,0 | 2 | 20,0 | 15 | 1.4±0.4 |
| IgM (г/л) | 10 | 1.22±0.39*** | 0 | 0 | 8 | 80,0 | 16 | 2.3±0.43 |
| IgG (г/л) | 10 | 10.24±1.57 | 1 | 10,0 | 5 | 50,0 | 16 | 12.30±2.39 |
| IgE (МЕ/мл) | 9 | 183.05±140.89* | 5 | 55.6 | | | | <50 |
| ЦИК (г/л) | 10 | 3.0±1.36** | 0 | 0 | 8 | 80,0 | 16 | 6.30±1.59 |
| ФИ (%) | 10 | 62.3±2.8 | 1 | 10,0 | 4 | 40,0 | 16 | 64.9±4.05 |
| ФЧ | 10 | 6.25±0.73** | 2 | 20,0 | 8 | 80,0 | 16 | 7.5±0.29 |
| ИЛ-1β (пкг/мл) | 9 | 196.80±128.12* | 8 | 88.9 | | | | <50 |
| ФНО-α (пкг/мл) | 9 | 244.90±220.82 | 6 | 66.7 | | | | <50 |
| ИЛ-4 (пкг/мл) | 6 | 87.11±73.59 | 2 | 33.3 | | | 10 | 27.73±18.26 |

Примечание: * – p<0.05, ** – p<0.01, *** – p<0.001 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения с контролем.

Острота зрения левого глаза =1,0. Изменений в переднем отделе и на глазном дне не отмечено.

Исследования на вирусные инфекции, токсоплазмоз, ревматизм дали отрицательный результат. Клинических и рентгенографических признаков туберкулёза не найдено. Реакция Манту с 2 Т.Е. оказалась резко положительной, с положительной очаговой реакцией в виде усиления экссудации в стекловидном теле, что определило туберкулёзную природу увеита.

При первичном иммунологическом обследовании определялось: (Т-лимф. (Е-РОК) – 68%, Т-тфр – 62%, Т-тфч – 6%, ИРИ – 10%; IgA – 1,3 г/л, IgM – 1,68 г/л, IgG – 10,25 г/л, IgE – 218,3 МЕ/мл, ЦИК – 2,5 г/л; ФИ – 58%. ФЧ – 6; ИЛ-1 β – 80,99 пкг/мл, ФНО- α – 85,8 пкг/мл, ИЛ-4 – 211,3 пкг/мл; слёзная жидкость больного глаза: IgA – 0,89 г/л, IgM – 0,08 г/л, IgG – 3,9 г/л; ИЛ-1 β – 57,6 пкг/мл, ФНО- α – 126,4 пкг/мл, ИЛ-4 – 211,3 пкг/мл.)

По данным иммунограммы определялся дефицит Т-тфч клеток, соответственно высокий ИРИ, высокое содержание IgE, характеризующие развитие аутоиммунного и аллергического компонентов, умеренно повышенные уровни цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α при высоком уровне ИЛ-4. В слёзной жидкости больного глаза отмечались высокие уровни IgA и IgM при умеренно повышенных уровнях ИЛ-1 β , ФНО- α , но высокие концентрации ИЛ-4.

Лечение: изониазид внутримышечно по 300 мг 2 раза в день, стрептомицин 0,5 г 2 раза в день внутримышечно, внутривенно 10% хлористый кальций. Одновременно проводились парабульбарные инъекции дексаметазона и салюзиды по 0,5 мл. На 18 сутки наблюдался эффект в виде повышения остроты зрения до 0,5, уменьшилась экссудация в стекловидном теле. Больная была направлена на долечивание в противотуберкулёзный санаторий “Выборг-3”.

Повторная иммунограмма: (Т-лимф. (Е-РОК) – 68%, Т-тфр – 58%, Т-тфч – 5%, ИРИ – 11,6; IgA – 1,48 г/л, IgM – 1,2 г/л, IgG – 12,5 г/л, IgE – 21,8 МЕ/мл, ЦИК – 5,9 г/л, ИЛ-1 β – 72,0 пкг/мл, ФНО- α – 55,6 пкг/мл, ИЛ-4 – 20,1

пкг/мл; в слёзной жидкости больного глаза: IgA – 0,01 г/л, IgM – 0, IgG – 1,46 г/л; ИЛ-1 β – 10,6 пкг/мл, ФНО- α – 57,4 пкг/мл, ИЛ-4 – 85,0 пкг/мл.)

В повторной иммунограмме зафиксировано: сохраняющийся дефицит Т-тфч клеток и повышенный ИРИ, нормализация уровня IgE, незначительное снижение концентраций цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α при резком снижении концентрации ИЛ-4 в сыворотке, в слёзной жидкости больного глаза остаются повышенными концентрации ФНО- α и ИЛ-4.

Таким образом, при офтальмотуберкулёзе не было выявлено выраженных нарушений в Т-клеточном, гуморальном звеньях иммунитета при резко сниженной фагоцитарной защите и умеренно повышенном содержании изучаемых цитокинов, что в целом может свидетельствовать о снижении общей иммунореактивности при туберкулёзной инфекции.

Изучение иммунного статуса больных увеитами неустраненной этиологии показало достоверное повышение общего количества Т-лимфоцитов ($p < 0,05$) у 65% больных, повышенное число Т-тфр клеток у 45% больных и снижение числа Т-тфч клеток у 35% больных (табл. 19).

Высокие концентрации IgA и IgE (70%, 85,7% соответственно) характеризовали изменения в гуморальном звене иммунитета. Достоверно сниженными были концентрации IgG ($p < 0,001$) у 50% и IgM ($p < 0,001$) у 90% больных.

Резко сниженными оказались уровни ЦИК ($p < 0,02$) у 80% больных. Нам не удалось найти видимых причин для объяснения столь резких изменений в системе гуморального звена иммунитета, комплексообразования у больных данной группы. Высокая частота сниженного уровня ЦИК, возможно объясняется низким содержанием иммуноглобулинов классов G и M.

В системе фагоцитарной защиты определялось повышение фагоцитарного числа у 60% больных.

В цитокиновом статусе больных увеитами неизвестной этиологии отмечалась гиперсекреция провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β у 71,4% больных и ФНО- α у 76,9% больных ($p < 0,005$ и $p < 0,0002$ соответственно). Высо-

кие уровни ИЛ-4 установлены у 84,6% больных без достоверных отличий средних концентраций от контроля. Этот факт может быть объяснён включением в данную группу пациентов больной с бронхиальной астмой и высоким уровнем ИЛ-4, что значительно увеличило средний показатель по группе.

Приводим выдержку из истории болезни.

Больной Е., 26 лет. В анамнезе каких либо хронических заболеваний нет.

Правый глаз. Острота зрения = 0,8. Умеренная смешанная инъекция глазного яблока. Умеренный отёк роговицы, множественные крупные преципитаты в нижнем отделе роговицы. Умеренный отёк радужки. Зрачок круглой формы, задних синехий нет. В стекловидном теле клетки (++) . Изменений на глазном дне не отмечено.

Левый глаз. Острота зрения левого глаза =1,0. Изменений в переднем отделе и на глазном дне не отмечено.

Исследования на инфекции, ревматизм дало отрицательный результат. Клинических, рентгенологических признаков какой либо патологии найдено не было.

Иммунограмма: (Т-лимф. (Е-Рок) – 78%, Т-тфр – 62%, Т-тфч – 8%, ИРИ –7,8; IgA – 0,85г/л, IgM – 0,45 г/л, IgG – 8,3 г/л, IgE – 5,9 МЕ/мл, ЦИК – 0,1 г/л; ФИ – 68%, ФЧ – 8,0; ИЛ-1 β – 150,7пкг/мл, ФНО- α – 167,3 пкг/мл, ИЛ-4 – 154,5 пкг/мл. Слёзная жидкость больного глаза: IgA – 0,85 г/л, IgM – 0, IgG – 2,3 г/л; ИЛ-1 β – 103,2 пкг/мл, ФНО- α – 151,4 пкг/мл, ИЛ-4 – 202,8 пкг\мл.) По данным иммунограммы определяется повышенное количество Т-лимф. (Е-РОК) и Т-тфр клеток, пониженные уровни иммуноглобулинов класса А, М, G с повышенными концентрациями всех исследуемых цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4). В слёзной жидкости больного глаза отмечаются повышенные концентрации IgA при повышенных уровнях всех исследуемых цитокинов.

Лечение: ортофен 0,025 г 3 раза в день в течение 7 дней, тавегил 0,001 г 2 раза в день в течение 10 дней, внутримышечно гентамицин по 80 мг 2 раза

в день. Одновременно проводились подконъюнктивальные инъекции дексаметазона 0,5 мл, мезатона 0,3 мл, гентамицина 0,3 мл, иммуномодулирующая терапия препаратом “Суперлимф”. После проведенного лечения наступило клиническое улучшение в виде повышения остроты зрения до 1,0. Преципитаты на роговице, клеточная взвесь в стекловидном теле рассосались на 9 день. На глазном дне изменений не отмечено. Иммунограмма при выписке из стационара: (Т-лимф. (Е-РОК) – 74%, Т-тфр – 68%, Т-тфч – 12%, ИРИ – 5,8; IgA – 0,99 г/л, IgM – 0,57 г/л, IgG – 8,97 г/л, IgE – 61,0 МЕ/мл, ЦИК – 0,8 г/л; Ф.И – 80%, ФЧ – 7,0; ИЛ-1 β – 14,7 пкг/мл, ФНО- α – 58,2 пкг/мл, ИЛ-4 – 49,8 пкг/мл. В слёзной жидкости больного глаза: IgA – 0,28 г/л, IgM – 0, IgG – 1,9 г/л; ИЛ-1 β – 15,9 пкг/мл, ФНО- α – 68,0 пкг/мл, ИЛ-4 – 43,5 пкг/мл.). В повторной иммунограмме зафиксировано: сохраняющийся избыток Т-тфр и увеличение количества Т-тфч клеток, нормализация показателей иммуноглобулинов, хотя для классов М и G они остаются сниженными относительно контроля, понижение уровня всех исследуемых цитокинов, для ИЛ-1 β и ИЛ-4 до контрольных цифр. В слёзной жидкости больного глаза отмечается нормализация показателей IgA и исследуемых цитокинов, причём уровни ИЛ-1 β и ИЛ-4 достигали контрольных цифр также, как и в сыворотке крови.

Таким образом, при увеитах неизвестной этиологии определяются разнообразными нарушениями иммунореактивности, касающиеся как Т-клеточного, так и гуморального иммунитета при повышенной системной секреции про и противовоспалительных цитокинов.

Таблица 19

Показатели иммунного статуса больных увеитами (неизвестная этиология)

| Показатели | Средние уровни | | Частота встречаемости | | | | Контроль | |
|----------------|----------------|---------------------|-----------------------|------|------|------|----------|-------------|
| | N | M ± m | Абс↑ | % | Абс↓ | % | N | M ± m |
| Е-рок (%) | 20 | 65.6±3.938* | 13 | 65,0 | 3 | 15,0 | 16 | 60.9±2.38 |
| Т-хелп (%) | 20 | 57.26±2.8 | 9 | 45,0 | 2 | 10,0 | 14 | 55.0±4.45 |
| Т-супр (%) | 20 | 8.36±1.45 | 4 | 20,0 | 7 | 35,0 | 14 | 8.6±1.22 |
| ИРИ | 20 | 8.06±1.58 | 8 | 40,0 | 4 | 20,0 | 14 | 6.95±1.22 |
| IgA (г/л) | 20 | 2.47±0.54**** | 14 | 70,0 | 3 | 15,0 | 15 | 1.4±0.4 |
| IgM (г/л) | 20 | 1.13±0.25***** | 0 | 0 | 18 | 90,0 | 16 | 2.3±0.43 |
| IgG (г/л) | 20 | 9.85±1.24**** | 1 | 5,0 | 10 | 50,0 | 16 | 12.30±2.39 |
| IgE (МЕ/мл) | 14 | 180.86±103.4** | 12 | 85.7 | | | | <50 |
| ЦИК (г/л) | 20 | 3.72±1.60*** | 4 | 20,0 | 16 | 80,0 | 16 | 6.30±1.59 |
| ФИ (%) | 20 | 65.25±4.41 | 8 | 40,0 | 6 | 30,0 | 16 | 64.9±4.05 |
| ФЧ | 20 | 7.23±0.75 | 12 | 60,0 | 7 | 35,0 | 16 | 7.5±0.29 |
| ИЛ-1β (пкг/мл) | 14 | 242.19±115.90 **** | 10 | 71.4 | | | | <50 |
| ФНО-α (пкг/мл) | 13 | 276.28±122.71 ***** | 10 | 76.9 | | | | <50 |
| ИЛ-4 (пкг/мл) | 13 | 456.24±711.71 | 11 | 84.6 | | | 10 | 27.73±18.26 |

Примечание: * – p<0.05, ** – p<0.02, *** – p<0.01, **** – p<0.005, ***** – p<0.001 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения с контролем.

Сравнительный анализ иммунных изменений с учётом частоты встречаемости и средних уровней конкретного показателя у обследованных больных позволил установить характерные иммунологические особенности каждой этиологической группы (Табл. 20-22).

Для больных увеитами, развившихся на фоне системных заболеваний, характерными оказались: дефицит Т-тфч лимфоцитов, повышенный ИРИ, гиперконцентрации IgA, гиперконцентрации IgG, гиперконцентрации IgE, что согласуется с литературными данными (Л.Е. Теплинская 1992) [65], а также гиперпродукция ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4.

Увеиты вирусной этиологии отличались: повышением общего числа Т-лимфоцитов, дефицитом Т-тфч лимфоцитов, повышенным ИРИ, гиперконцентрациями IgA, гиперконцентрациями IgE, снижением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа, гиперпродукцией ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4.

Офтальмотуберкулёз протекал на фоне: гиперконцентраций IgE, снижения фагоцитарного числа, гиперпродукции ИЛ-1 β , ФНО- α .

Увеиты неизвестной этиологии характеризовались: повышением общего числа Т-лимфоцитов, гиперконцентрациями IgA, гиперконцентрациями IgE, сниженным содержанием ЦИК, гиперпродукцией ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4, то есть сочетанным комплексом иммунных изменений, соответствующих и системным и вирусным заболеваниям. Следует отметить наибольшие показатели IgE (по частоте и средним уровням) у больных вирусным увеитом в отличие от других этиологических групп, что может быть обусловлено спецификой вирусной инфекции, супрессирующим и аллергизирующим её действием.

Сравнительная характеристика иммунологических показателей больных увеитами в разных этиологических группах

| Показатели | I – II | I – III | I – IV | II – III | II – IV | III – IV |
|------------|--------|---------|--------|----------|---------|----------|
| E-РОК M±m | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| % | p<0,05 | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| T-тфр M±m | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| % | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| T-тфч M±m | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| % | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ИРИ M±m | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| % | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| IgA M±m | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 | p<0,05 |
| % | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p<0,05 |
| IgG M±m | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| % | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| IgM M±m | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| % | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| IgE M±m | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| % | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ЦИК M±m | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 |
| % | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ФИ M±m | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| % | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 |
| ФЧ M±m | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| % | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 |
| ИЛ-1β M±m | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| % | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ФНО-α M±m | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| % | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ИЛ-4 M±m | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| % | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |

I – увеиты на фоне системных заболеваний

II – вирусная этиология

III – туберкулёз

IV – неизвестная этиология

Отличительными особенностями явились различия в продукции про и противовоспалительных цитокинов (Табл. 21).

Таблица 21

Уровень цитокинов в сыворотке крови при различной этиологии увеита
(пкг/мл)

| Цитокины | Увеиты при С.З. | Вирусные увеиты | Офтальмотуберкулёз | Увеиты неизвестной этиологии | Контроль пкг/мл |
|------------------------------------|---|---|---|---|-------------------|
| Ил1 β Абс % M \pm m | N=26 больн. 23 88,4 334,7 \pm 166,7 | N=23 больн. 19 82,6 361,1 \pm 97,5 | N=9 больн. 8 88,9 196,8 \pm 128,1 | N=14 больн. 10 71,4 242,2 \pm 115,9 | <50 |
| ФНО α Абс % M \pm m | N=27 больн. 19 70,4 270,2 \pm 117,1 | N=22 больн. 17 77,3 327,7 \pm 121,5 | N=9 больн. 6 66,7 244,9 \pm 220,8 | N=13 больн. 10 76,9 276,3 \pm 121,7 | <50 |
| ИЛ-4 Абс % M \pm m | N=20 больн. 17 85,0 158,9 \pm 57,6 | N=17 больн. 12 70,6 123,7 \pm 9,99 | N=6 больн. 2 33,3 87,1 \pm 73,6 | N=13 больн. 11 84,6 456,2 \pm 711,7 | 27,73 \pm 18,26 |

Продукция ИЛ-1 β была более выраженной у больных увеитами вирусной этиологии и на фоне системных заболеваний, в сравнении с офтальмотуберкулёзом и увеитами неизвестной этиологии. Средние уровни ФНО- α были также выше при вирусных увеитах. Секреция ИЛ-4 оказалась наиболее слабой при офтальмотуберкулёзе. Полученные данные отражают, по всей вероятности, с одной стороны характер и патогенность этиологического фактора, с другой стороны, выраженность иммунного ответа и воспалительного процесса в зависимости от генеза увеита.

Частота изменений и выраженность иммунологических показателей
при увеитах различной этиологии

| Иммунолог. показатели | С.З. | Вирусные увеиты | Офтальмо-туберкулёз | Увеиты неизвестной этиологии |
|-----------------------|------|-----------------|---------------------|------------------------------|
| ↑ Тл | + | +++ | ++ | +++ |
| ↑ Ттфр | + | ++ | ++ | ++ |
| ↓ Ттфч | ++++ | +++ | + | + |
| ↑ ИРИ | ++++ | +++ | + | + |
| ↑ IgA | ++++ | ++++ | + | +++ |
| ↑ IgE | ++ | ++++ | + | +++ |
| ↓ ФИ | + | +++ | ++ | + |
| ↓ ФЧ | ++ | +++ | +++ | + |
| ИЛ1β | +++ | ++++ | + | ++ |
| ФНО-α | ++ | +++ | + | ++ |
| Ил-4 | +++ | ++ | + | +++ |

Резюме: Обобщая полученные данные, следует отметить, что в этиологической структуре увеитов определялись преимущественно увеиты, развившиеся на фоне системных заболеваний (34,9%) и вирусной этиологии (27,2%). Реже определялись увеиты туберкулёзной этиологии (9,7%), в единичных случаях на фоне сифилиса, токсоплазмоза, гломерулонефрита. Неустановленной этиологии осталась у 21,5% больных.

Сравнительный анализ клинической картины увеитов при системных заболеваниях и вирусных выявил определённое сходство и различие клинических симптомов. Общими симптомами для этих этиологических групп явились: – передняя локализация, одностороннее поражение, выраженные субъективные признаки заинтересованности цилиарного тела, подъём ВГД. Различия выражались: – при увеитах на фоне системных заболеваний развитием мощных, плохо поддающихся рассасыванию синехий, высокой частотой вовлечения в процесс стекловидного тела; для вирусных увеитов характерными были: – высокая час-

тота мелких множественных преципитатов; – наличие “нежных“ синехий, легко поддающихся действию мидриатиков.

Установлены иммунологические особенности увеитов при системных заболеваниях и вирусной этиологии. Сходство иммунологической картины касалось дефицита Т-тфч лимфоцитов и соответственно высокого ИРИ, гиперконцентраций IgA и IgE, гиперпродукции ИЛ-1 β . Сходство иммунологических параметров позволяет думать о триггерной роли вирусной инфекции в развитии аутоиммунных нарушений. Отличительными особенностями вирусных увеитов служили: – повышение общего числа Т-лимфоцитов; – угнетение фагоцитарной активности (ФИ и ФЧ); – большая выраженность продукции ФНО- α и менее выраженная продукция ИЛ-4.

Совокупность установленных изменений со стороны Т-клеточного, гуморального иммунитета, фагоцитарной и цитокиновой систем свидетельствует о широком диапазоне и полиморфизме иммунных нарушений и служит обоснованием для разработки схем иммунокорригирующей терапии.

Глава 4. Клинико-иммунологическая эффективность аутоцитокинотерапии больных увеитами

4.1 Клиническая эффективность аутоцитокинотерапии

В данной главе представлены сравнительные клинико-иммунологические данные лечения традиционными базовыми препаратами (1 группа – 61 больной) и с помощью комбинированной терапии, включающей аутоцитокины (2 группа – 25 больных). Клиническая картина увеита была оценена по 4-х бальной шкале. Были учтены следующие симптомы увеита: боль в глазу, слезотечение, светобоязнь, инъекция глазного яблока, состояние роговицы, состояние радужной оболочки, наличие синехий, состояние стекловидного тела, показатели визометрии, что использовалось при построении графического изображения клинической симптоматики в динамике.

Явная регрессия клинической симптоматики у больных второй группы начиналась со 2-3 дня лечения, к 3-м суткам такие проявления, как слезотечение, светобоязнь гораздо быстрее исчезали у больных, леченных цитокинами (29,6%). На 6 сутки явления светобоязни снизились у 55,6%, на 8 сутки у 97,3% больных. При традиционной терапии светобоязнь сохранялась в течение 3-х дней у всех больных, к 6 дню исчезала у 32,1% больных, к 8-му у 50% больных (Рис.5).

Боль в глазу у пациентов, получавших комбинированную терапию, прекратилась у 53,3% на 3 сутки, у 89,9% на 6 день и у 97,3% на 8 день лечения. У пациентов, леченных традиционно, болевые ощущения исчезали медленнее: на 3 день только у 22,4% больных, на 6 день у 43,1%, на 8 день у 79,3% больных (Рис.6).

Инъекция глазного яблока к 3 дню лечения исчезла у 33,8% больных 2 группы, к 6 дню у 59,3%, к 8 дню у 94,8% в отличие от больных 1 группы, у которых динамика симптома составила соответственно 100% – 80% – 60% (Рис.7).

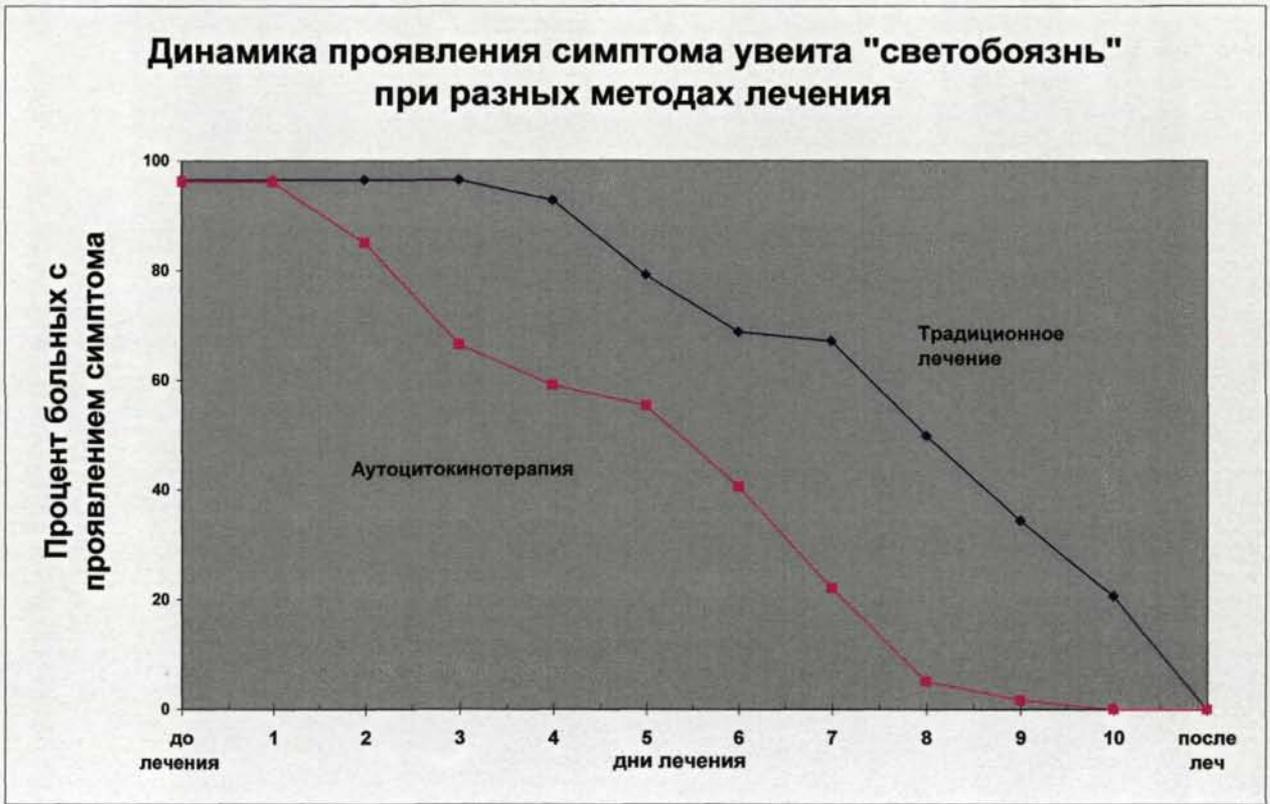


Рис. 5

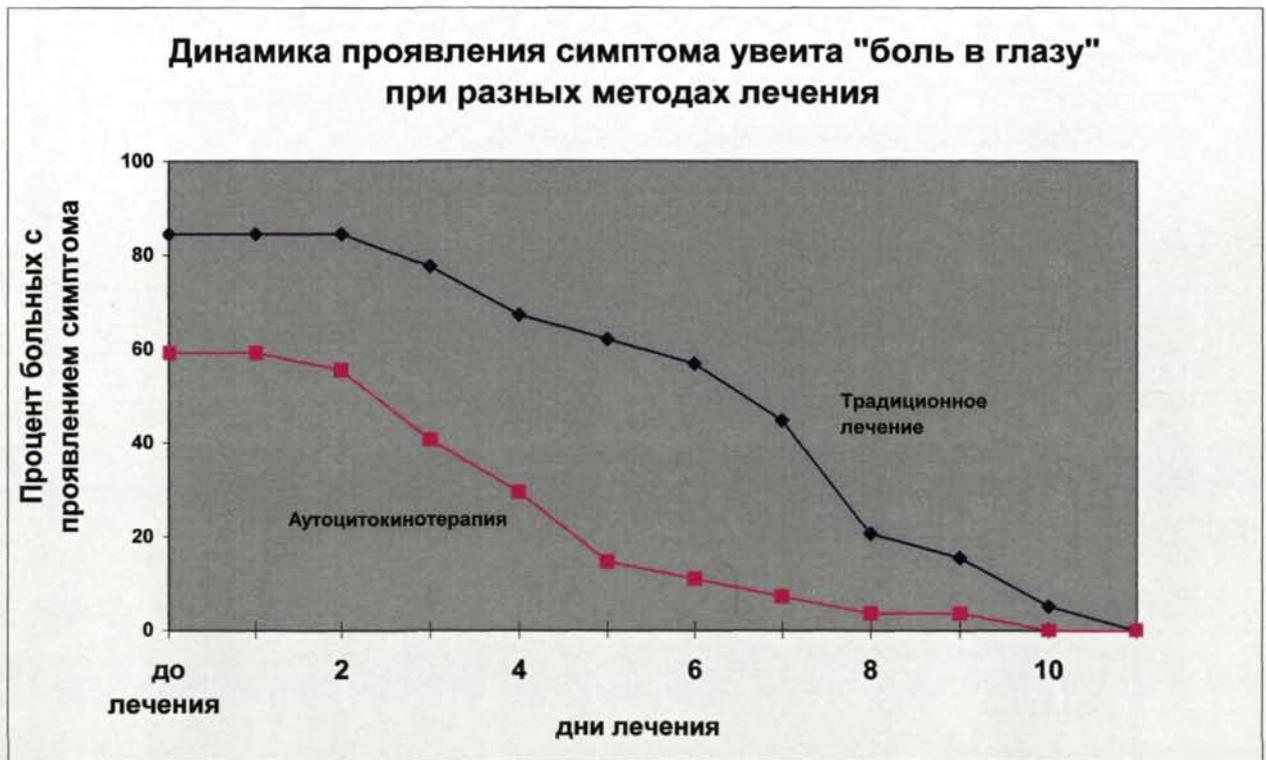


Рис. 6

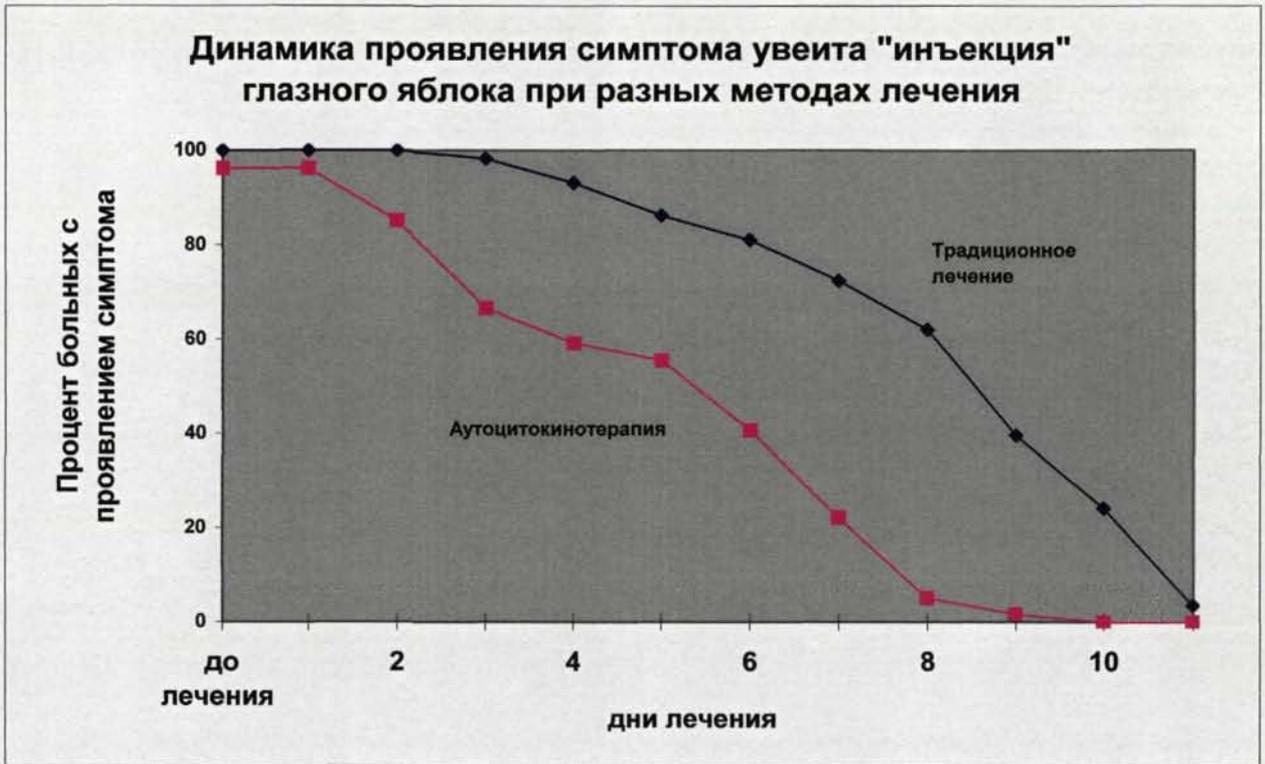


Рис.7

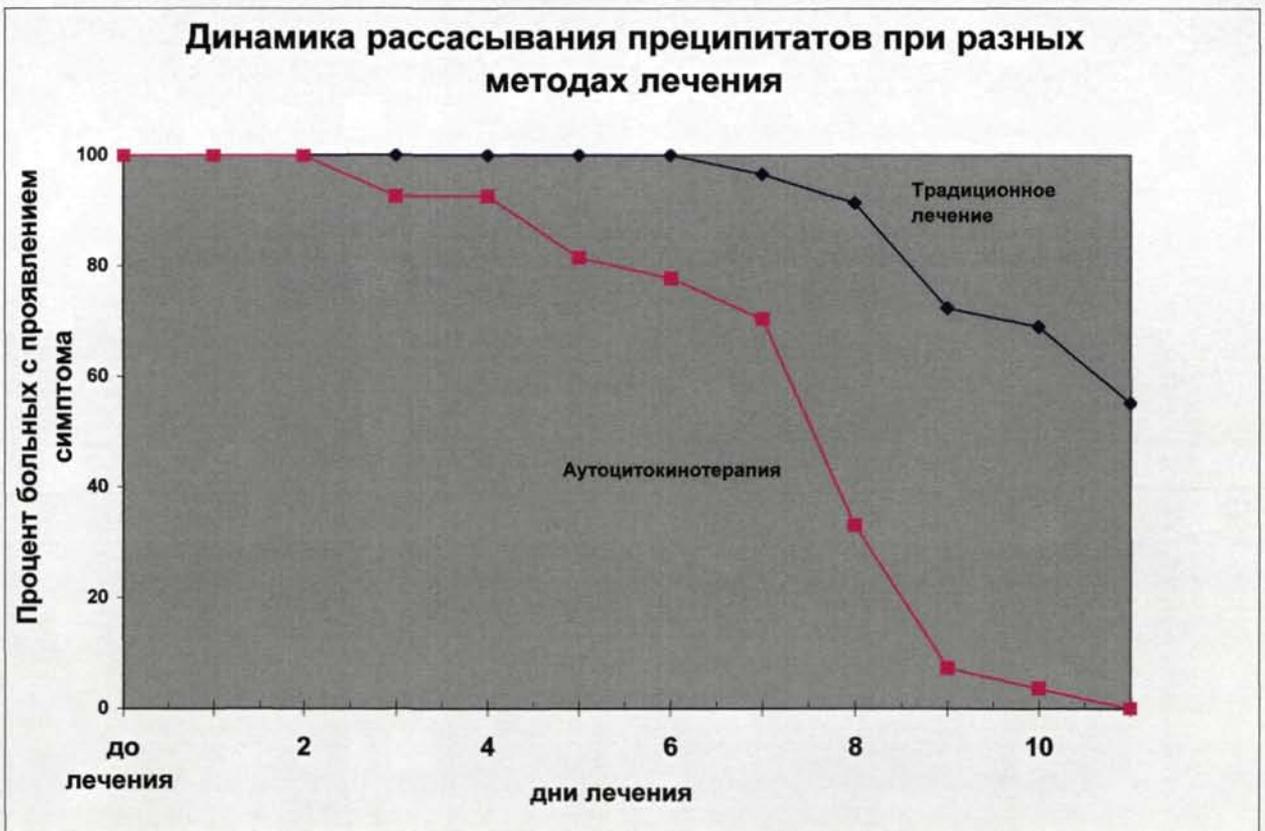


Рис. 8

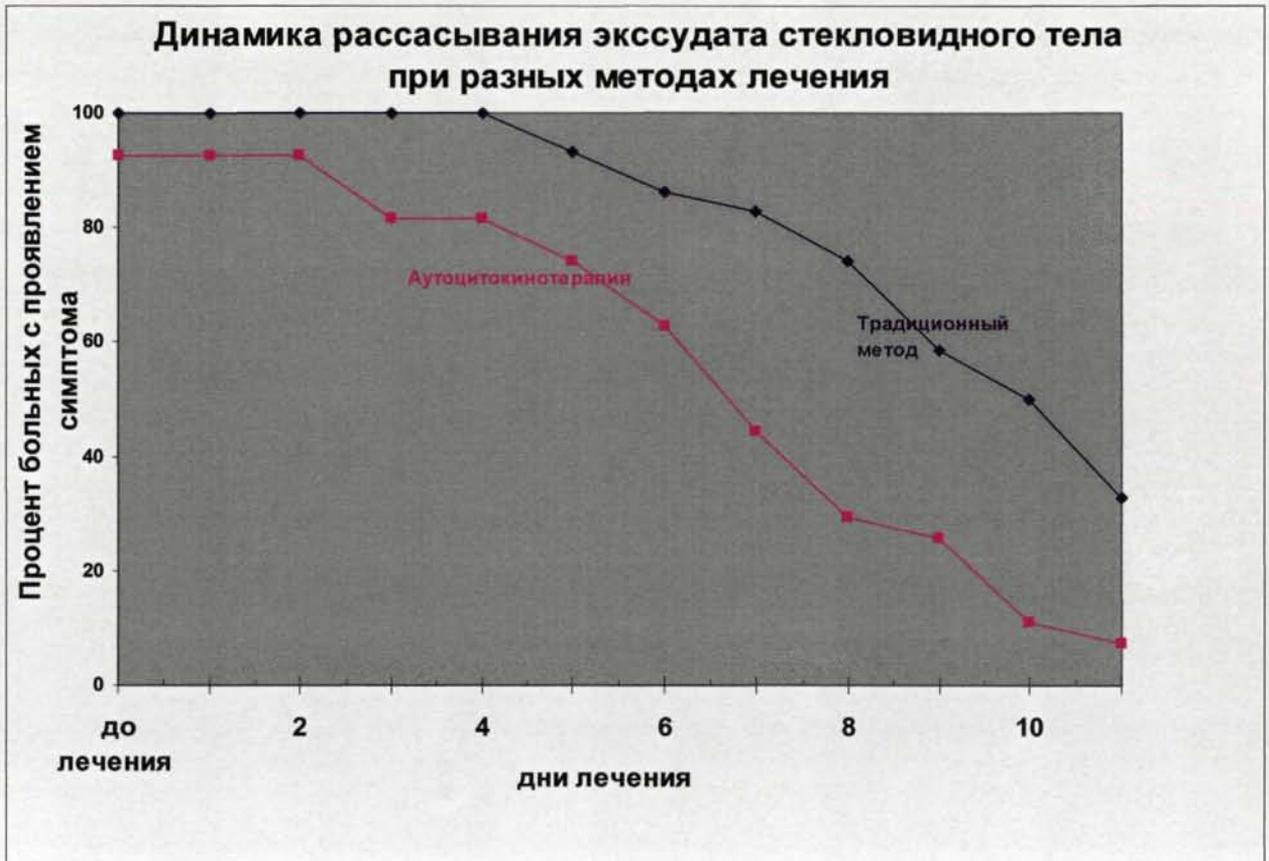


Рис. 9



Рис. 10

Аналогичной была динамика рассасывания роговичных преципитатов и экссудата стекловидного тела. На 6 сутки при местном использовании аутоцитокинов резорбция преципитатов наблюдалась у 22,2%, на 8 сутки у 66,7%, и к 10 суткам у 96,3% больных. При традиционном лечении преципитаты рассасывались медленнее. На 6 сутки они сохранялись у 100% больных, на 10 исчезли только у 31% больных (Рис.8).

Экссудат в стекловидном теле под влиянием комбинированного лечения исчезал на 6 день у 29,7%, на 8 день у 63,0 % и к 10 суткам у 81,5% больных. Влияние традиционной терапии было менее выраженным: на 6 день лечения воспалительные клетки в стекловидном теле исчезли у 13,8% больных, на 8 день у 25,9%, на 10 день – лишь у 50,0% больных.(Рис.9)

При анализе данных визометрии установлено, что при применении аутоцитокинов острота зрения была выше, чем у больных, леченных традиционным методом, и средний прирост был достоверно выше ($0,42 \pm 0,10$ и $0,39 \pm 0,05$, $P < 0,01$) (Рис. 10).

В целом лечение с использованием аутологичных цитокинов приводило к регрессии основных клинических симптомов увеита у большинства больных к 8 дню лечения, то есть купирование воспалительного процесса происходило на 3-4 дня раньше чем при традиционном, что приводило к сокращению сроков лечения.

4.2 Динамика показателей Т-клеточного, гуморального иммунитета и факторов неспецифической защиты

При оценке иммунологического эффекта воздействия аутоцитокинотерапии и базисных традиционных препаратов нами учитывалась тождественность исходных иммунологических параметров в обеих группах больных, т.к. специального направленного отбора и группирования больных не производилось.

В Т-клеточном звене иммунитета отмечается возрастание числа больных с нормальным содержанием теофиллин-резистентных (хелперных) клеток с 48,0% до 76,2% ($p < 0,01$), чего не отмечалось у больных 1-ой группы.

Таблица 23

Показатели Т-клеточного иммунитета в динамике традиционного лечения и сочетанием с аутоцитокинами

| Иммун. показат. | Вид лечения | До лечения | | | | | После лечения | | | | | | Контроль | | |
|--------------------|----------------|----------------------------|-----|------|-----|------|---------------|----------------------------|-----|------|-----|------|-----------|---------------------|---------------|
| | | N Число боль- ных | ↑ | | ↓ | | M±m | N Число боль- ных | ↑ | | ↓ | | M±m | N Число людей | M±m |
| | | | абс | % | Абс | % | | | абс | % | абс | % | | | |
| Тл (Е-рок) | Традицион. | 52 | 23 | 44,2 | 16 | 30,8 | 61,8±2,38 | 25 | 12 | 48,0 | 7 | 28,0 | 61,2±3,29 | 16 | 60,9±2,3 8 |
| | Тр.+ аутоц | 25 | 16 | 64,0 | 6 | 24,0 | 64,24±3,05 | 23 | 11 | 47,8 | 5 | 21,7 | 63,2±3,01 | | |
| Т-тфр | Традицион. | 52 | 19 | 36,5 | 11 | 21,2 | 56,2±2,02 | 24 | 12 | 50 | 5 | 20,8 | 57,0±2,84 | 14 | 55,0±4,4 5 |
| | Тр+ аутоц | 25 | 10 | 40,0 | 3 | 12,0 | 56,01±1,7 | 21 | 3 | 14,3 | 2 | 9,5 | 55,3±1,83 | | |
| Т-тфч | Традицион. | 52 | 11 | 20,8 | 26 | 49,1 | 7,88±0,94 | 23 | 6 | 26,1 | 6 | 26,1 | 8,62±1,20 | 14 | 8,6±1,22 |
| | Тр+ аутоц | 25 | 2 | 8,0 | 12 | 48,0 | 7,03±1,09 | 21 | 2 | 9,5 | 8 | 38,1 | 7,34±0,74 | | |
| ИРИ | Традицион. | 52 | 24 | 46,2 | 11 | 21,2 | 8,48±0,93 | 24 | 6 | 25,0 | 8 | 33,0 | 7,38±1,11 | 14 | 6,65±1,2 2 |
| | Тр+ аутоц | 25 | 12 | 48,0 | 2 | 8,0 | 9,36±1,89 | 21 | 7 | 33,3 | 2 | 9,5 | 7,87±0,82 | | |

Таблица 24

Концентрация IgA, M, G (г/л), E (МЕ/мл) в динамике традиционного лечения и сочетанием с аутоцитокинами

| Показа-тель Вид Лечения | До лечения | | | | | | После лечения | | | | | | Контроль | |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------|-----|-------|-----|------|----------------------------|--------------|-----|------|-----|------|---------------------|-------------|
| | N Число боль- ных | M±m | ↑ | | ↓ | | N Число боль- ных | M±m | ↑ | | ↓ | | N Число людей | M±m |
| | | | абс | % | абс | % | | | абс | % | абс | % | | |
| IgA | | | | | | | | | | | | | | |
| Традицион. | 52 | 2,02±0,29 ## | 26 | 50 | 9 | 17,2 | 27 | 1,72±0,36 | 14 | 51,9 | 7 | 25,9 | 16 | 1,4 ± 0,4 |
| Тр+аутоц. | 25 | 2,27±0,55 # | 15 | 60 | 3 | 12,0 | 23 | 1,75±0,37 | 8 | 34,8 | 2 | 8,7 | | |
| IgM | | | | | | | | | | | | | | |
| Традицион. | 52 | 1,37±0,24 ## | 5 | 9,6 | 37 | 71,2 | 27 | 1,33±0,27 ## | 1 | 3,7 | 8 | 29,6 | 16 | 2,3 ± 0,43 |
| Тр+аутоц. | 25 | 1,11±0,2 ## | 1 | 4,0 | 22 | 88,0 | 23 | 1,23±0,31 ## | 1 | 4,3 | 20 | 87,0 | | |
| IgG | | | | | | | | | | | | | | |
| Традицион. | 52 | 11,11±1,27 | 8 | 15,4 | 25 | 48,1 | 25 | 10,35±1,82 | 4 | 16,0 | 15 | 60,0 | 16 | 12,3 ± 2,39 |
| Тр+аутоц. | 25 | 9,13±0,99 # | 1 | 4,0 | 16 | 64,0 | 22 | 9,56±1,01# | 0 | 0 | 12 | 54,5 | | |
| IgE | | | | | | | | | | | | | | |
| Традицион. | 31 | 181,91±65,56 | 24 | 77,4 | | | 19 | 132,69±62,56 | 13 | 68,4 | | | | ≤50 |
| Тр+аутоц. | 24 | 181,66± 74,56** | 19 | 79,2* | | | 18 | 75,70± 91,14 | 7 | 38,9 | | | | |

Примечание: ** – p<0,05 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри групп до лечения и после лечения; # – p< 0,05, ## – p <0,01 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до и после лечения с контролем.

Определялась тенденция к уменьшению числа больных с низким содержанием Т-теофиллин-чувствительных (супрессорно-цитотоксических) клеток. Установлено снижение средних показателей ИРИ до контрольных цифр ($P < 0,05$) (Табл. 23).

При анализе показателей гуморального иммунитета установлено достоверное увеличение числа больных с нормальным уровнем IgA с 28% до 56,6% ($P < 0,001$) и достоверное снижение его средних уровней ($P < 0,05$). Обнаружена тенденция к увеличению числа больных с нормализовавшимся содержанием IgG с 32% до 45,5%. В динамике не отмечалось эффекта аутоцитокинотерапии на концентрацию IgM. Выраженный эффект воздействия цитокинотерапии в отличие от традиционной зафиксирован на концентрации IgE, изначально резко повышенные у 77,4% в первой группе и у 79,2% больных во второй группе. Под влиянием лечения цитокинами достоверно уменьшилось число больных с гиперконцентрациями IgE до 38,9% ($p < 0,02$) и снизились в 2,4 раза средние уровни IgE ($P < 0,05$), в отличие от традиционной терапии, при которой снижение уровней IgE было менее значительным (Табл. 24).

Значительного воздействия проводимой терапии на показатели ЦИК установить не удалось.

Таблица 25

Средний уровень ЦИК в сыворотке крови (г/л) в динамике традиционного лечения и сочетанием с аутоцитокинами.

| Вид лечения | N Число больных | До лечения | | | После лечения | | | |
|-------------|--------------------|------------|------|-----------|--------------------|-----|------|-----------|
| | | ↑ | | M±m | N Число больных | ↑ | | M±m |
| | | Абс | % | | | Абс | % | |
| Традиц. | 52 | 15 | 28,8 | 5,85±1,32 | 25 | 6 | 24,0 | 6,01±2,33 |
| Тр.+аутоц | 25 | 6 | 24,0 | 4,58±1,31 | 22 | 4 | 18,2 | 4,30±1,68 |
| Контроль | | 6,3±1,59 | | | N=16 человек | | | |

Выраженного положительного действия на показатели фагоцитоза под действием традиционной терапии и комбинированной с локальным введением цитокинов не выявлено, определялись тенденции к уменьшению числа

больных со сниженным фагоцитарным индексом (52,0% и 38,1%) при сохранных и даже слегка нарастающих показателях в 1-ой группе (42,3% и 52,0%) (Табл. 26).

Таким образом, полученные данные говорят о положительном эффекте воздействия на показатели Т-клеточного иммунитета, приводящие к нормализации его субпопуляционной структуры и гуморального иммунитета, выражающиеся в достоверном снижении изначально повышенных средних уровней IgA и IgE.

4.3 Динамика уровней ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 в сыворотке крови и слёзной жидкости

Выраженный эффект локального применения аутоцитокинов в сравнении с общепринятыми методами лечения зафиксирован в системном и местном цитокиновом статусе больных увеитами.

Как видно из таблицы 27, в результате лечения аутологичными цитокинами отмечается резкое трёхкратное снижение уровня ИЛ-1 β ($103,9 \pm 35,3$) ($p < 0,001$) и уменьшалось число больных с гиперконцентрациями ИЛ-1 β , однако полной нормализации показателя не происходило.

Включение в терапию местных инстилляций аутоцитокинов также резко снижало уровни сывороточного ФНО- α ($p < 0,001$), в отличие от больных 1-ой группы, у которых достоверности по снижению концентраций сывороточного ФНО- α не получено.

Также положительным было воздействие аутоцитокинов на содержание ИЛ-4: достоверно вдвое уменьшалось число больных с гиперконцентрациями ИЛ-4 и средние уровни его приближались к нормативным.

Повышенные показатели ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке после лечения могут указывать на взаимосвязь воспаления в глазу с системными реакциями организма и отсутствие полной завершенности воспалительного процесса.

Таблица 26

Показатели врождённого иммунитета в динамике традиционного лечения и сочетанием с аутоцитокинами

| Показатели Вид Лечения | До лечения | | | | | | После лечения | | | | | | Контроль | |
|------------------------------|-----------------------|-----|------|-----|------|-------------|-----------------------|-----|------|-----|------|-----------|---------------------|-----------|
| | N Число больных | ↑ | | ↓ | | M±m | N Число больных | ↑ | | ↓ | | M±m | N Число людей | M±m |
| | | абс | % | абс | % | | | абс | % | абс | % | | | |
| ФИ | | | | | | | | | | | | | | |
| трад | 52 | 10 | 19,6 | 22 | 42,3 | 63,0±2,11 | 25 | 6 | 24,0 | 13 | 52 | 63,9±3,7 | 16 | 64,9±4,05 |
| Тр.+ац | 25 | 8 | 32,0 | 13 | 52,0 | 62,4±3,63 | 21 | 8 | 38,1 | 8 | 38,1 | 64,5±3,5 | | |
| ФЧ | | | | | | | | | | | | | | |
| Трад. | 52 | 16 | 30,8 | 32 | 61,5 | 6,74±0,38 | 25 | 9 | 36,0 | 16 | 64,0 | 6,78±0,61 | 16 | 7,5±0,29 |
| Тр.+ац | 25 | 7 | 28,0 | 13 | 52,0 | 6,60±0,63 # | 21 | 8 | 38,1 | 13 | 61,9 | 6,86±0,61 | | |

Примечание: # – p<0,05 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем.

Таблица 27

Цитокины ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 (пкг/мл) в сыворотке крови
в динамике традиционного лечения и сочетанием с аутоцитокинами

| Иммун. показат. | Вид лечения | N Число больных | До лечения | | | N Число больных | После лечения | | |
|--------------------|----------------|-----------------------|------------|------|-----------------------|-----------------------|---------------|------|-----------------------|
| | | | ↑ | | M \pm m | | ↑ | | M \pm m |
| | | | абс | % | | | абс | % | |
| ИЛ 1 β | традицион. | 44 | 33 | 72,7 | 356,0 \pm 147,9 ## | 23 | 17 | 73,9 | 162,7 \pm 69,6 * # |
| | Тр+аутоц. | 22 | 22 | 100 | 353,50 \pm 56,4### | 21 | 17 | 80,9 | 103,9 \pm 35,3 ** # |
| | Контроль | | | | \leq 50 | | | | |
| ФНО- α | традицион. | 44 | 24 | 54,5 | 215,3 \pm 92,0 ## | 23 | 13 | 59,1 | 130,3 \pm 93,3 |
| | Тр+аутоц. | 22 | 22 | 100 | 507,2 \pm 103,9 ### | 22 | 16 | 72,7 | 113,7 \pm 42,6 * # |
| | Контроль | | | | \leq 50 | | | | |
| ИЛ 4 | традицион. | 29 | 17 | 58,6 | 162,4 \pm 68,3 ## | 18 | 10 | 55,6 | 81,6 \pm 28,4 * # |
| | Тр+аутоц. | 20 | 13 | 65,0 | 87,0 \pm 33,3 ## | 15 | 5 | 33,4 | 46,6 \pm 28,3 # |
| | Контроль | 10 | | | 27,7 \pm 9,8 | | | | |

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри групп до лечения и после лечения;
– $p < 0,05$, ## – $p < 0,02$, ### – $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем

Исследование иммуноглобулинов и цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 слезной жидкости. Положительное влияние аутоцитокинотерапии отмечено на показатели иммуноглобулинов слезной жидкости и больного и здорового глаза. Исходно высокие концентрации IgA, M, G после лечения снижались до показателей нормы (Табл. 28). В парном глазу также установлено снижение показателей после лечения аутоцитокинами (Табл. 29). При традиционной терапии также наблюдался положительный эффект, но он был менее выраженным.

Положительная динамика секреции цитокинов на фоне комбинированного лечения была установлена в слезной жидкости больного глаза. Исходно высокие концентрации ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 резко снижались ($p < 0,001$, $p < 0,0005$, $p < 0,001$ соответственно), достигая контрольных уровней для ИЛ-1 β и ИЛ-4. Снижение средних концентраций

ФНО- α не достигало контрольных, отражая, по видимому, незавершенность активного воспаления в глазу (Табл. 30).

Аналогичной была динамика местного цитокинового статуса парного (здорового) глаза. Исходно повышенная, но менее выраженная в сравнении с больным глазом, секреция цитокинов снижалась, достигая контрольных цифр.

При традиционном лечении также наблюдалась положительная динамика показателей в слезной жидкости и больного и здорового (парного) глаза, но средние концентрации ИЛ-1 β и ФНО- α сохранялись высокими и превышали контрольные показатели ($p < 0,01$) в 6,5 и 5 раз соответственно (Табл. 31). Сопоставимым с нормативами было лишь содержание ИЛ-4.

Таблица 28

Иммуноглобулины А, М, G слёзной жидкости (г\л) в динамике лечения традиционными препаратами и сочетанием с аутоцитокинотерапией (больные глаза)

| Иммун. показат | Вид лечения | N Число глаз | До лечения | | | | N Число глаз | После лечения | | | | | |
|----------------|-------------|--------------------|------------|------|-----|------|--------------------|---------------|-----|------|-----|------|---------------|
| | | | ↑ | | ↓ | | | M±m | ↑ | | ↓ | | M±m |
| | | | Абс | % | Абс | % | | | Абс | % | Абс | % | |
| IgA | | | | | | | | | | | | | |
| традиционн. | | 19 | 13 | 68,4 | 3 | 15,8 | 0,9±0,2 | 18 | 8 | 44,4 | 8 | 44,4 | 0,6±0,2 * |
| Тр+аутоц. | | 12 | 10 | 83,3 | 1 | 8,3 | 1,0±0,1 # | 12 | 3 | 25,0 | 6 | 50 | 0,5±0,2 ** |
| Контроль | | 8 | | | | | 0,7±0,1 | | | | | | |
| IgM | | | | | | | | | | | | | |
| традиционн. | | 19 | 9 | 47,4 | | | 0,158±0,083 # | 18 | 2 | 11,1 | | | 0,034±0,035 * |
| Тр+аутоц. | | 12 | 9 | 75,0 | | | 0,140±0,059 # | 12 | 2 | 16,7 | | | |
| Контроль | | 8 | | | | | 0,038±0,036 | | | | | | |
| IgG | | | | | | | | | | | | | |
| традиционн. | | 19 | 1 | 5,3 | | | 2,4±0,7 # | 18 | 0 | 0 | | | 1,8±0,6 # |
| Тр+аутоц. | | 12 | 5 | 41,7 | | | 3,7±0,9 | 12 | 3 | 25,0 | | | |
| Контроль | | 8 | | | | | 3,5±0,7 | | | | | | |

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,005 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри групп до лечения и после лечения; # – p<0,05 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем.

Таблица 29

Иммуноглобулины А, М, G слёзной жидкости (г/л) в динамике лечения традиционными препаратами и сочетанием с аутоцитокинотерапией (здоровые глаза).

| Иммун. показат. Вид лечения | N Число глаз | До лечения | | | | | N Число глаз | После лечения | | | | |
|--------------------------------|--------------------|------------|------|-----|------|-------------|--------------------|---------------|-----|-----|------|-------------|
| | | ↑ | | ↓ | | M±m | | ↑ | | ↓ | | M±m |
| | | Абс | % | Абс | % | | | Абс | % | Абс | % | |
| IgA | | | | | | | | | | | | |
| традиционн. | 13 | 4 | 30,8 | 2 | 15,4 | 0,6±0,2 | 12 | 1 | 8,3 | 7 | 58,3 | 0,5±0,1 |
| Тр+аутоц. | 8 | 1 | 12,5 | 6 | 75,0 | 0,5±0,2 | 8 | 0 | 0 | 7 | 87,5 | 0,2±0,2 # |
| Контроль | 8 | | | | | 0,7±0,1 | | | | | | |
| IgM | | | | | | | | | | | | |
| традиционн. | 13 | 1 | 7,7 | | | 0,033±0,054 | 12 | 1 | 8,3 | | | 0,009±0,016 |
| Тр+аутоц. | 8 | 2 | 25,0 | | | 0,044±0,057 | 8 | 0 | 0 | | | 0,001±0,02 |
| Контроль | 8 | | | | | 0,038±0,036 | | | | | | |
| IgG | | | | | | | | | | | | |
| традиционн. | 13 | 0 | 0 | | | 1,6±0,4 ## | 12 | 0 | 0 | | | 1,1±0,3 ### |
| Тр+аутоц. | 8 | 0 | 0 | | | 1,8±0,8 # | 8 | 0 | 0 | | | 1,5±0,8 ## |
| Контроль | 8 | | | | | 3,5±0,7 | | | | | | |

Примечание: * – p<0,05 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри групп до лечения и после лечения; # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,005 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем.

Таблица 30.

Цитокины слёзной жидкости ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 (пкг/мл) больного глаза
в динамике традиционного лечения и сочетанием с аутоцитокинами

| Иммун. показат. | Вид лечения | N Число глаз | До лечения | | | N Число глаз | После лечения | | |
|--------------------|----------------|--------------------|------------|------|----------------------|--------------------|---------------|------|----------------------|
| | | | ↑ | | M \pm m | | ↑ | | M \pm m |
| | | | абс | % | | | абс | % | |
| ИЛ-1 β | Традиц. | 19 | 19 | 100 | 231,3 \pm 61,8 ## | 18 | 15 | 83,3 | 123,5 \pm 37,1 * # |
| | Тр+аутоц. | 12 | 11 | 91,7 | 106,6 \pm 74,9# | 12 | 1 | 8,3 | 12,8 \pm 5,9 ** |
| | Контроль | 13 | | | 19,1 \pm 6,2 | | | | |
| ФНО- α | Традиц. | 19 | 19 | 100 | 276,0 \pm 65,7 ## | 18 | 16 | 88,9 | 136,2 \pm 48,4 * # |
| | Тр+аутоц. | 12 | 12 | 100 | 204,0 \pm 41,9 ### | 12 | 8 | 66,7 | 49,4 \pm 16,6 * # |
| | Контроль | 13 | | | 25,9 \pm 5,8 | | | | |
| ИЛ 4 | Традиц. | 19 | 19 | 100 | 113,2 \pm 16,8# | 18 | 8 | 44,4 | 63,7 \pm 21,2 * |
| | Тр+аутоц. | 12 | 11 | 91,7 | 238,4 \pm 92,0## | 12 | 6 | 50 | 57,7 \pm 18,4 ** |
| | Контроль | 12 | | | 44,3 \pm 13,2 | | | | |

Примечание:* – p< 0,001, ** – p<0,0005 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри группы до лечения и после лечения; # – p< 0,01, ## – p<0,05, ### – p< 0,0005 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем.

Таблица № 31

Цитокины слёзной жидкости ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 (пкг/мл) парного глаза
в динамике традиционного лечения и сочетанием с аутоцитокинами

| Иммун. показат. | Вид лечения | N Число глаз | До лечения | | | N Число глаз | После лечения | | |
|--------------------|----------------|--------------------|------------|------|----------------------|--------------------|---------------|------|----------------------|
| | | | ↑ | | M \pm m | | ↑ | | M \pm m |
| | | | абс | % | | | абс | % | |
| ИЛ-1 β | Традиц. | 13 | 13 | 100 | 96,0 \pm 24,2 ## | 12 | 9 | 75,0 | 47,6 \pm 17,1 * # |
| | Тр+аутоц. | 8 | 8 | 100 | 74,1 \pm 17,0 ## | 8 | 1 | 12,5 | 12,8 \pm 5,9 ** |
| | Контроль | 13 | | | 19,1 \pm 6,2 | | | | |
| ФНО- α | Традиц. | 13 | 9 | 69,2 | 58,0 \pm 19,0 # | 12 | 6 | 50,0 | 35,6 \pm 6,0 * # |
| | Тр+аутоц. | 8 | 8 | 100 | 115,0 \pm 13,6 ### | 8 | 6 | 75,0 | 43,5 \pm 12,5 ** # |
| | Контроль | 13 | | | 25,9 \pm 5,8 | | | | |
| ИЛ 4 | Традиц. | 13 | 6 | 46,2 | 62,5 \pm 10,4 # | 12 | 2 | 16,7 | 33,8 \pm 8,9 * |
| | Тр+аутоц. | 8 | 4 | 50 | 75,6 \pm 29,3 | 8 | 1 | 12,5 | 37,3 \pm 21,6 |
| | Контроль | 12 | | | 44,3 \pm 13,2 | | | | |

Примечание:* – < 0,05, ** – p<0,0005 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри группы до лечения и после лечения; # – p< 0,05, ## – p<0,01, ### – p< 0,0005 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем.

В качестве примера приводится выдержка из истории болезни пациентки, находившейся под нашим наблюдением по поводу увеита.

Больная Р. 21 год. Увеит развился через 3 дня после ОРЗ с высокой температурой. Соматически здорова.

Острота зрения левого глаза = 0,8. Светобоязнь, слезотечение. Смешанная инъекция глазного яблока. На эндотелии роговицы, в нижних отделах единичные крупные преципитаты. Зрачок неправильной формы из за задних синехий на 14, 19 и 20 часах. В стекловидном теле клеточная взвесь (++). Глазное дно офтальмоскопируется за флёрном. При исследовании крови методом ИФА были обнаружены антитела к вирусу простого герпеса IgG в титре 1:138. На иммунограмме: Т-л – 68%, Т-тфр – 60%, Т-тфч – 4%, ИРИ – 15; IgA – 2,3 г/л, IgM – 0,58 г/л, IgG – 8,9 г/л, IgE – 120,4 МЕ/мл, ЦИК – 1,8 г/л; ФИ – 75%, ФЧ – 9,5; цитокины ИЛ-1 β – 427,7 пкг/мл, ФНО- α – 404,9 пкг/мл, ИЛ-4 – 131,5 пкг/мл. В слезной жидкости больного глаза: (IgA – 0,9 г/л, IgM – 0,1 г/л, IgG – 4,62 г/л; цитокины ИЛ-1 β – 104,1 пкг/мл, ФНО- α – 203,6 пкг/мл, ИЛ-4 – 305,7 пкг/мл. На представленной иммунограмме мы видим снижение количества Т-тфч клеток, повышенный ИРИ, повышенные уровни иммуноглобулинов А и Е, повышенные уровни всех изучаемых цитокинов. В локальном иммунологическом статусе больного глаза выявлялись повышенные уровни изучаемых иммуноглобулинов и цитокинов.

Больной была проведена противовоспалительная терапия (ортофен, такевил) внутримышечно инъекции антибиотиков (гентамицин), подконъюнктивальные инъекции дексазона, мезатона, гентамицина, инстилляций капель дексаметазона, левомецетина, наклофа и также аутоцитокинотерапия в течение 8 дней.

На 5 день наблюдался эффект в виде повышения остроты зрения до 1,0, уменьшения инъекции глазного яблока, слезотечения, светобоязни. На 7 день практически рассосались преципитаты, уменьшилась экссудация в стекловидном теле. На 14 день больная была выписана. Острота зрения левого глаза

=1,0. Глаз спокоен. На роговице преципитатов нет. Пигмент на передней капсуле хрусталика. В стекловидном теле клеточная взвесь рассосалась. На глазном дне без видимых изменений. На повторной иммунограмме: Тл – 65%, Т-тфр – 62%, Т-тфч – 8%, ИРИ-7,8; IgA – 0,69 г/л, IgM – 1,2 г/л, IgG – 9,7 г/л, IgE – 6,6 МЕ/мл; цитокины ИЛ-1 β – 27,4 пкг/мл, ФНО- α – 285,6 пкг/мл, ИЛ-4 – 66,9 пкг/мл. В слёзной жидкости больного глаза: IgA – 0,14 г/л, IgM – 0, IgG – 1,86 г/л; цитокины ИЛ-1 β – 19,3 пкг/мл, ФНО- α – 32,9 пкг/мл, ИЛ-4 – 72,5 пкг/мл. В результате лечения в Т-клеточном звене иммунитета все показатели пришли к нормальным цифрам. В гуморальном звене иммунитета повышенные уровни IgA и IgE снизились, достигнув показателей здоровых людей. Изначально высокие уровни цитокинов резко снизились, причём для ИЛ-1 β и ИЛ-4 достигли показателей, близких к нормальным. Концентрация ФНО- α также стала ниже, хотя и не достигла контрольных цифр. Положительная динамика иммунологических показателей наблюдалась и в слёзной жидкости больного глаза. Повышенные уровни иммуноглобулинов, цитокинов снизились и достигли цифр, близких к контрольным.

Резюме. Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что аутоцитокиноterapia в сочетании с базовым лечением оказывает эффективное клиническое и иммунологическое действие. Применение аутоцитокинотерапии существенно улучшает течение увеита: отмечалась ранняя регрессия клинической симптоматики, быстрое стихание и купирование признаков воспаления. Включение аутоцитокинотерапии в комплексное лечение приводило к восстановлению нарушенной иммунологической реактивности: нормализации субпопуляционной структуры Т-лимфоцитов, гуморального иммунитета и коррекции системного и локального цитокинового статуса. Аутологичные цитокины характеризуются хорошей переносимостью, отсутствием побочных эффектов и реактогенности.

Глава 5. Клинико-иммунологическая эффективность комбинированного лечения с применением препарата “суперлимф” больных увеитами

5.1 Клиническая эффективность лечения с применением иммуно- модулятора “суперлимф”

Препарат “Суперлимф” местно в комбинации с традиционной терапией применялся в лечении 17 больных увеитами (3-я группа).

Клиническая картина была оценена по 4-х балльной шкале, и анализ результатов лечения показал высокую эффективность проводимой комбинированной терапии. Такие симптомы, как слёзотечение, светобоязнь на 6 сутки исчезли у 50,1% больных, лечившихся с применением суперлимфа и у 27,6% традиционно. К 8 суткам симптом светобоязни полностью исчез у больных, получавших суперлимф, но сохранялся у 50%, лечившихся традиционно, и лишь к 10 дню эти больные избавились от светобоязни (Рис. 11).

Болевой синдром на 3 сутки исчез у 18,7% больных, получавших местно суперлимф, и 6,9% больных, лечившихся традиционно. К 6 суткам боль исчезла у всех пациентов, получавших суперлимф, в отличие от больных 1-ой группы – 42% и только к 10 дню у больных 1-ой группы боль прекратилась (Рис. 12).

Положительное влияние суперлимф оказал на такой симптом, как инъекция глазного яблока. На 3 сутки она исчезла у 12,5%, на 6 сутки у 37,5% больных, получавших суперлимф, и лишь у 1,7% и 18,9% соответственно, больных, лечившихся традиционно. К 10 суткам симптом полностью исчез у больных, получавших суперлимф, а при традиционном методе лечения сохранялся у 24,1% больных (Рис. 13).

Преципитаты на роговице под влиянием суперлимфа также рассасывались гораздо быстрее. К 6 суткам они резорбировались у 9,4% больных при местном использовании суперлимфа, при лечении традиционным методом сохранялись у 100% больных. На 8 день резорбция преципитатов при лече-

нии суперлимфом отмечалась у 25% больных, тогда как при традиционном лечении – лишь у 9,6% больных. К 10 дню преципитаты не выявлялись у 93,8% больных, лечившихся с применением суперлимфа, и у 31% больных, получавших традиционную терапию.(Рис.14)

Клетки в передней камере на 3 сутки исчезли у 43,7% больных 3-ей группы и у 24,1% больных 1-ой группы. На 6 сутки симптом исчез у всех больных, получавших суперлимф, но сохранялся у 6,9% больных 1-ой группы.

Выраженная динамика рассасывания экссудата в стекловидном теле зафиксирована на 8 день у 45,0% больных, получавших суперлимф, и у 38,9% больных, леченных традиционно. На 10 сутки экссудат рассосался у 92,3% больных при лечении суперлимфом и лишь у 50% больных при традиционной терапии (Рис.15).

Анализ данных визометрии показал, что острота зрения у больных, лечившихся с применением суперлимфа, была выше, чем у больных, получавших традиционную терапию, и средний прирост составил $0,46 \pm 0,12$ ($p < 0,02$) (Рис. 16).

Таким образом, включение препарата суперлимф в комплексное лечение увеитов способствовало существенному ослаблению, исчезновению клинической симптоматики и купированию воспалительного процесса в глазу в более короткие сроки (6-10 дней), чем при использовании общепринятой этиопатогенетической терапии (10-12 дней).

5.2 Динамика показателей Т-клеточного, гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты

Для оценки иммуномодулирующего действия препарата суперлимф проводилось исследование и сопоставление показателей иммунного статуса этих больных и больных, леченных традиционно, на 1-3 сутки болезни и повторно на 21-28 сутки. Исходные изменения показателей Т-клеточного, гуморального звеньев иммунитета у больных, леченных комплексно с применением препарата суперлимф, были аналогичны таковым обследованных и леченных другими методами больных.

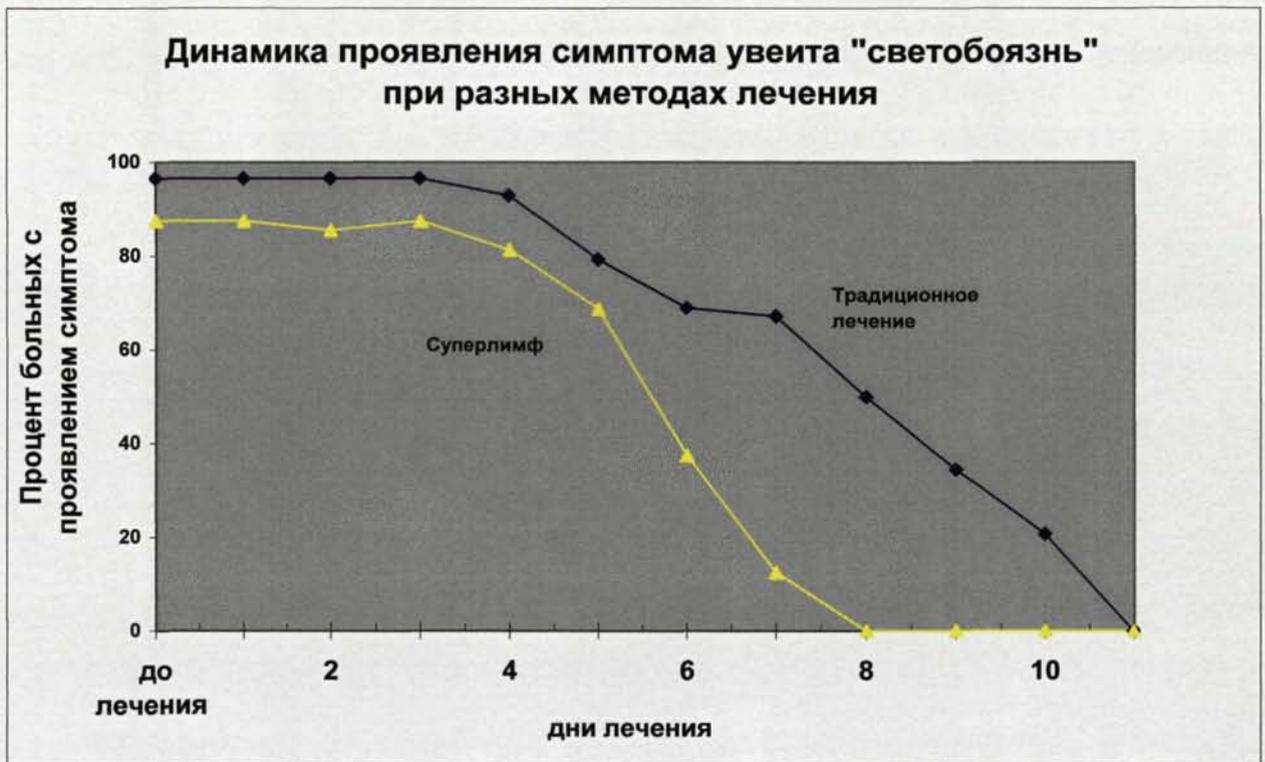


Рис. 11.

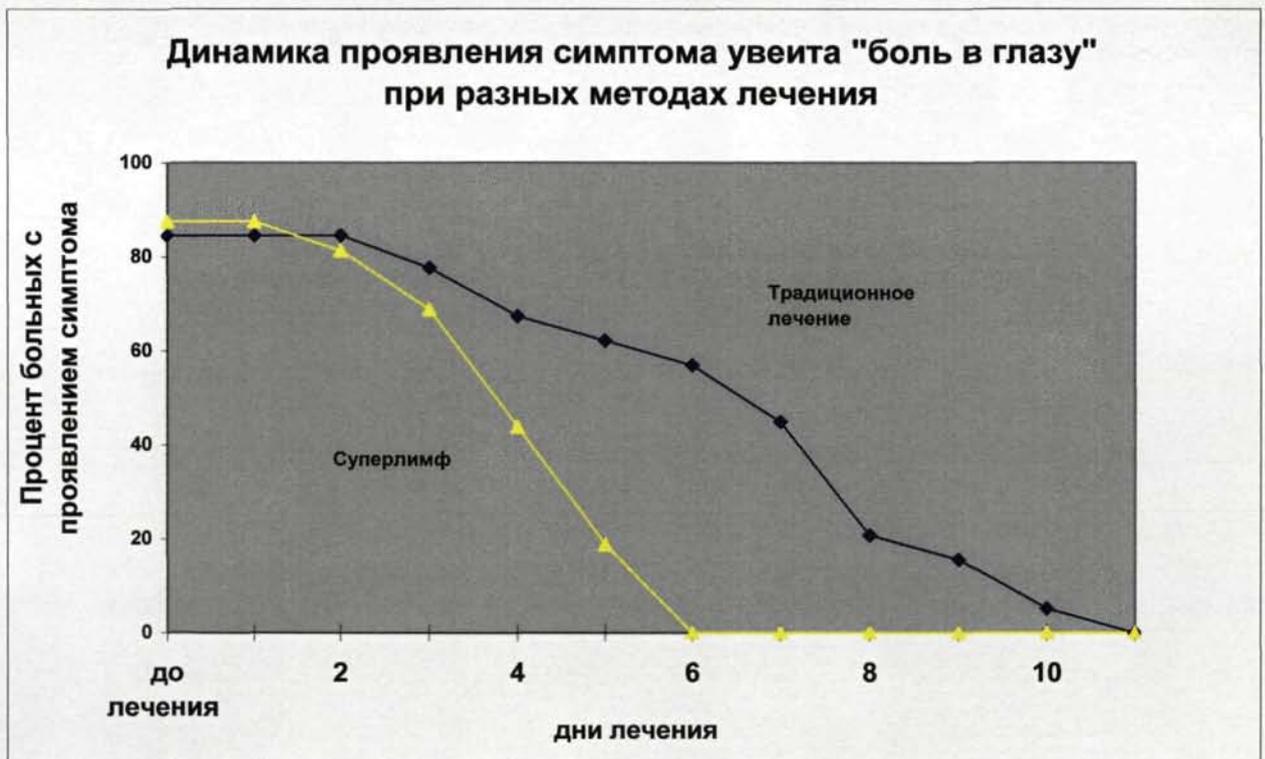


Рис. 12.

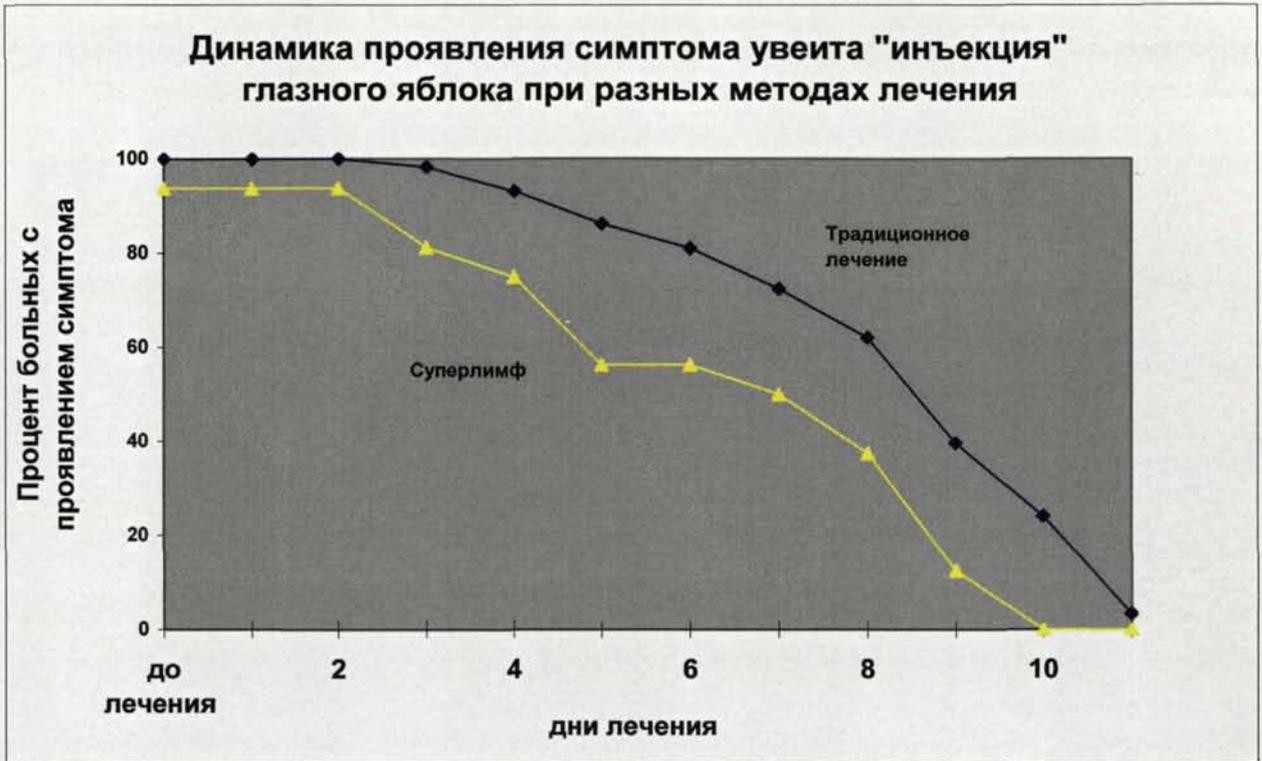


Рис. 13.

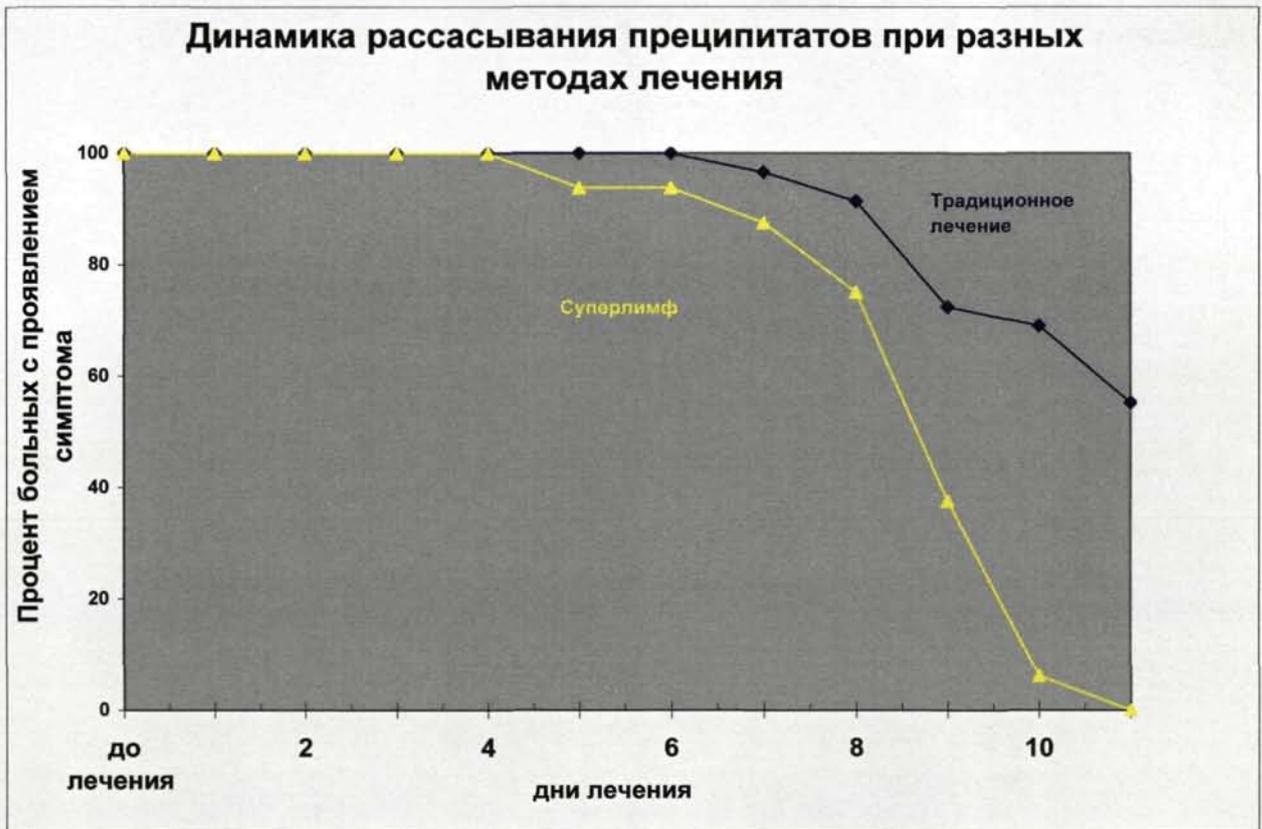


Рис. 14.

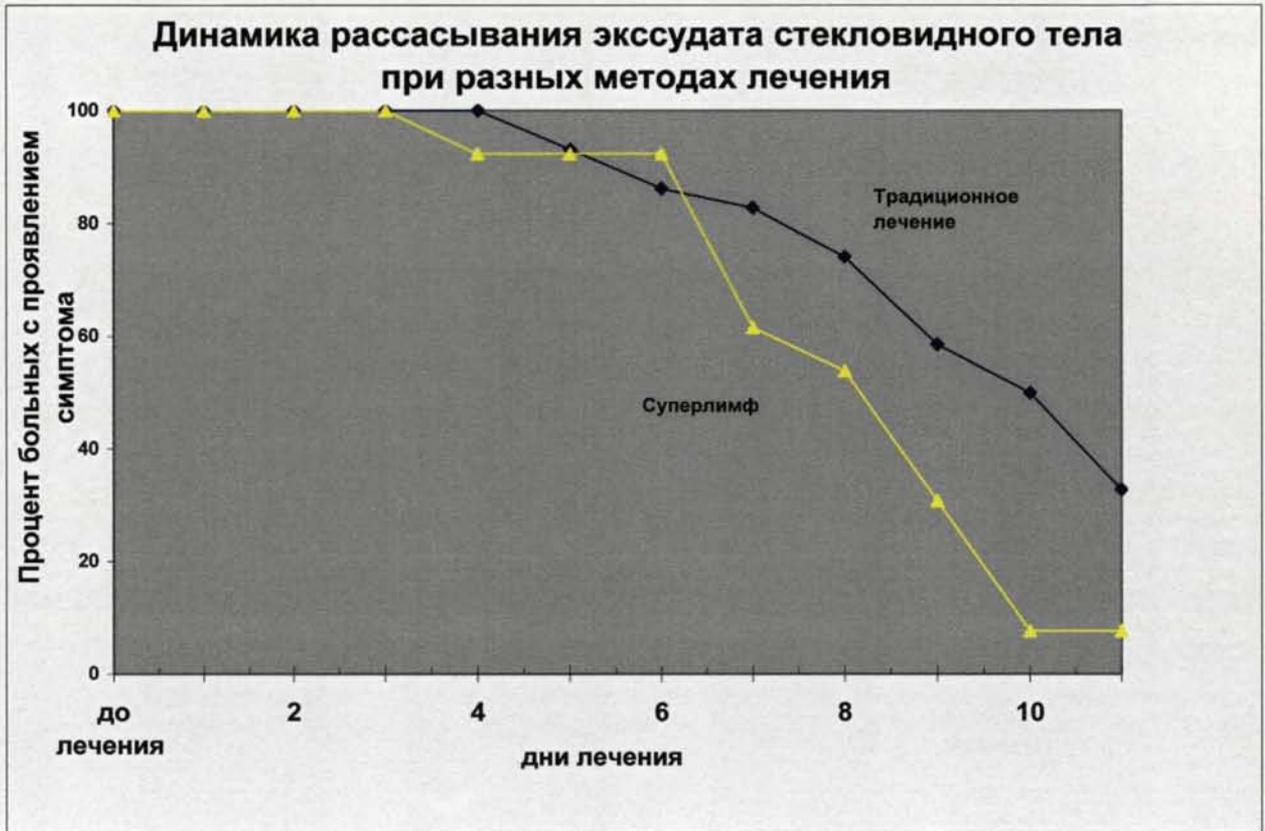


Рис. 15.

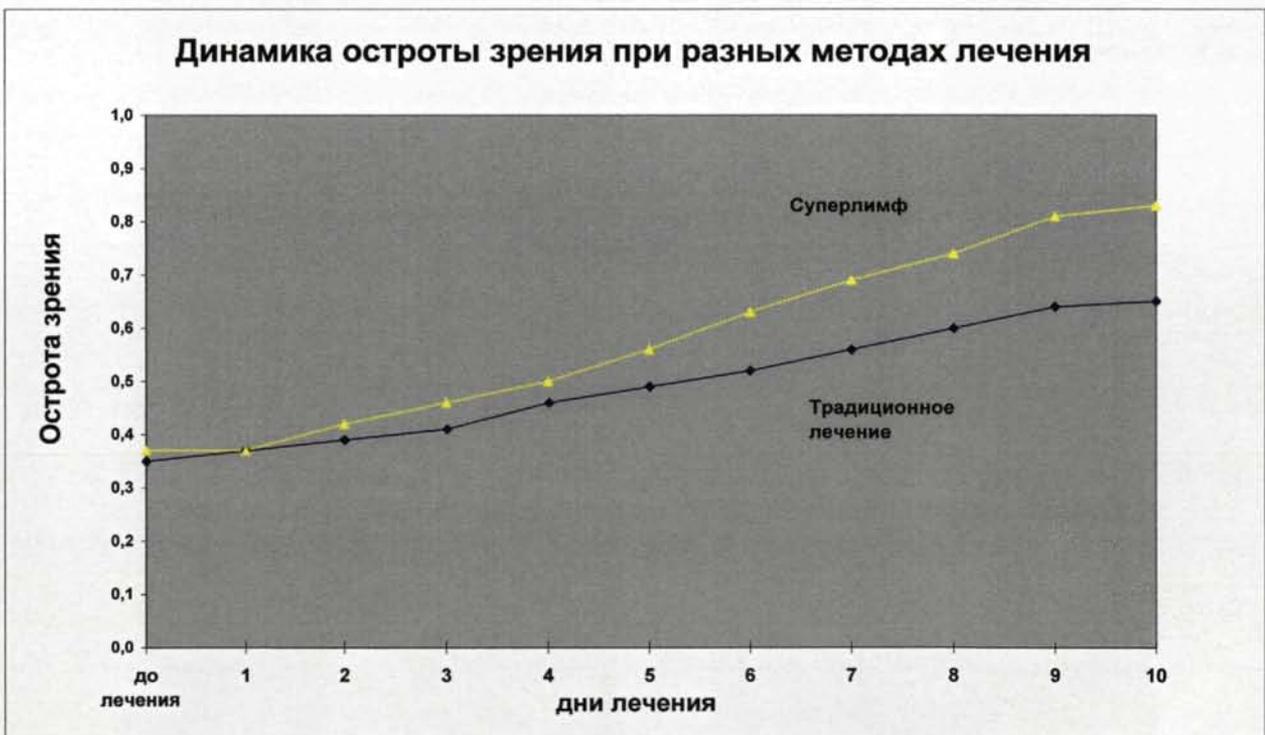


Рис. 16.

В результате лечения, как видно из таблицы 32, значительных изменений в содержании Т-лимфоцитов не наблюдалось. Несколько снизилась частота больных с низким содержанием Т-тфч (47,1% и 31,3% соответственно) и высоким показателем ИРИ (52,9% и 31,3%) при лечении суперлимфом. Такие же изменения отмечались у больных, леченных традиционно (49,1% и 26,1%, 46,2% и 25,0% соответственно).

Показатели Т-клеточного звена иммунитета приведены в таблице 32.

При комбинированном лечении (табл. 33) уменьшилось число больных с гиперконцентрацией IgA (52,9% и 31,3%) и достоверно снизились до контрольных ($p < 0,01$) его средние уровни. Небольшое модулирующее действие этого вида лечения определялось на уровни IgG. Число больных с низкими значениями IgG уменьшилось вдвое и исходно низкие концентрации повысились ($p < 0,01$), достигая контрольных. Достоверно увеличилось число больных (17,6% и 62,4% соответственно) с нормализовавшимся содержанием IgG ($p < 0,05$) в отличие от показателей IgG при традиционном лечении. Существенный эффект воздействия комбинированной с суперлимфом терапии выявлен на концентрации IgE: уменьшение числа больных с гиперконцентрациями IgE в 1,5 раза (82,4% и 56,3% соответственно) и достоверное снижение средних уровней до контрольных показателей ($p < 0,01$). В отличие от эффекта суперлимфа при традиционной терапии показатели IgE практически не изменялись. Влияния комплексного лечения на уровни IgM не отмечено.

Исследование ЦИК в сыворотке крови показало, что статистически достоверных различий при сравнении данных внутри группы не получено. Определялась тенденция к уменьшению (в 5 раз) числа больных с гиперконцентрациями ЦИК (Табл.34), что можно расценивать как положительное влияние комбинированной с суперлимфом терапии на комплексообразование.

Таблица 32

Показатели Т-клеточного иммунитета в динамике традиционного лечения и сочетанием с суперлимфом

| Иммун. показат. | Вид Лечения | До лечения | | | | | После лечения | | | | | Контроль | | | |
|--------------------|----------------|----------------------------|-----|------|-----|------|---------------|----------------------------|-----|------|-----|----------|-----------|------------|---------------|
| | | N Число боль- ных | ↑ | | ↓ | | M±m | N Число боль- ных | ↑ | | ↓ | | M±m | N Людей | M±m |
| | | | Абс | % | Абс | % | | | Абс | % | Абс | % | | | |
| Тл (Е-рок) | Традицион. | 52 | 23 | 44,2 | 16 | 30,8 | 61,8±2,38 | 25 | 12 | 48,0 | 7 | 28,0 | 61,2±3,29 | 16 | 60,9± 2,38 |
| | Тр+ суперл-ф | 17 | 11 | 64,7 | 2 | 11,8 | 66,67±4,22 | 16 | 13 | 81,3 | 0 | 0 | 67,1±3,03 | | |
| Т-тфр | Традицион. | 52 | 19 | 36,5 | 11 | 21,2 | 56,2±2,02 | 24 | 12 | 50 | 5 | 20,8 | 57,0±2,84 | 14 | 55,0± 4,45 |
| | Тр+ суперл-ф | 17 | 10 | 58,8 | 0 | 0 | 58,67±2,22 | 16 | 12 | 75,0 | 2 | 12,5 | 58,4±4,05 | | |
| Т-тфч | Традицион. | 52 | 11 | 20,8 | 26 | 49,1 | 7,88±0,94 | 23 | 6 | 26,1 | 6 | 26,1 | 8,62±1,20 | 14 | 8,6± 1,22 |
| | Тр+ суперл-ф | 17 | 3 | 17,6 | 8 | 47,1 | 7,25±1,11 | 16 | 4 | 25,0 | 5 | 31,3 | 8,33±1,45 | | |
| ИРИ Традицион. | | 52 | 24 | 46,2 | 11 | 21,2 | 8,48±0,93 | 24 | 6 | 25,0 | 8 | 33,0 | 7,38±1,11 | 14 | 6,65± 1,22 |
| | Тр+ суперл-ф | 17 | 9 | 52,9 | 1 | 5,9 | 8,65±1,8 | 16 | 5 | 31,3 | 3 | 18,8 | 7,66±1,59 | | |

Таблица 33

Концентрации IgA, M, G (г/л), E(МЕ/мл) сыворотки крови в динамике традиционного лечения
и сочетанием с суперлимфом

| Показатель Вид Лечения | До лечения | | | | | | После лечения | | | | | | Контроль | |
|-------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----|------|-----|------|-----------------------|---------------|-----|------|-----|------|---------------------|-------------|
| | N Число больных | M±m | ↑ | | ↓ | | N Число больных | M±m | ↑ | | ↓ | | N Число людей | M±m |
| | | | абс | % | абс | % | | | абс | % | абс | % | | |
| IgA Традицион Тр+с-лимф | 52 | 2,02±0,29 ## | 26 | 50 | 9 | 17,2 | 27 | 1,72±0,36 | 14 | 51,9 | 7 | 25,9 | 16 | 1,4 ± 0,4 |
| | 17 | 2,23±0,71 ## | 9 | 52,9 | 5 | 29,4 | 16 | 1,49±0,38 | 5 | 31,3 | 6 | 37,5 | | |
| IgM Традицион Тр+с-лимф | 52 | 1,37±0,24 ## | 5 | 9,6 | 37 | 71,2 | 27 | 1,33±0,27 ## | 1 | 3,7 | 8 | 29,6 | 16 | 2,3 ± 0,43 |
| | 17 | 0,99±0,51 ## | 0 | 0 | 15 | 88,2 | 16 | 0,90±0,27 ## | 0 | 0 | 16 | 100 | | |
| IgG Традицион Тр+с-лимф | 52 | 11,11±1,27 9,49±1,71 | 8 | 15,4 | 25 | 48,1 | 25 | 10,35±1,82 | 4 | 16,0 | 15 | 60,0 | 16 | 12,3 ± 2,39 |
| | 17 | # | 2 | 11,8 | 12 | 70,6 | 16 | 11,51±1,43 | 1 | 6,3 | 5 | 31,3 | | |
| IgE Традицион Тр+с-лимф | 31 | 181,91±65,56 | 24 | 77,4 | | | 19 | 132,69± 62,56 | 13 | 68,4 | | | | <=50 |
| | 17 | 106,76± 51,14 * | 14 | 82,4 | | | 16 | 48,59± 33,20 | 9 | 56,3 | | | | |

Примечание * – p<0,01 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри группы до лечения и после лечения ; # – p< 0,05, ## – p<0,01 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до и после лечения с контролем.

Средний уровень ЦИК в сыворотке крови (г/ л) в динамике традиционного лечения и сочетанием с суперлимфом

| Вид лечения | До лечения | | | | После лечения | | | |
|--------------------------------|-----------------------|-----|------|-----------|-----------------------|-----|------|-----------|
| | N Число больных | ↑ | | M±m | N Число больных | ↑ | | M±m |
| | | абс | % | | | Абс | % | |
| Традиц. | 52 | 15 | 28,8 | 5,85±1,32 | 25 | 6 | 24,0 | 6,01±2,33 |
| Тр+суперлимф | 17 | 6 | 35,3 | 4,02±2,47 | 16 | 1 | 6,2 | 4,42±4,84 |
| Контроль 6,3±1,59 N=16 человек | | | | | | | | |

При исследовании показателей врождённого иммунитета (ФИ, ФЧ) не зафиксировано существенного влияния проводимой терапии на активность фагоцитоза. Отмечалось лишь небольшое снижение средних показателей фагоцитарного числа, приближающееся к показателям здоровых людей, и вдвое уменьшилось число больных (29,4 и 12,5%) с низким ФИ, указывая на возрастание поглотительной активности фагоцитирующих клеток (Таб. 35).

Таким образом, использование суперлимфа оказывало иммуномодулирующий эффект на субпопуляции Т-тфч клеток, в гуморальном звене иммунитета приводило к нормализации сывороточных иммуноглобулинов А и G. Ярко выраженный эффект комбинированное лечение оказывало на концентрации IgE, которые снижались до контрольных цифр и уменьшалось число больных с гиперконцентрациями IgE.

5.3 Динамика уровней Ил-1β, ФНО-α, Ил-4 в сыворотке крови и слёзной жидкости

Положительный эффект локального применения суперлимфа, в сравнении с традиционными методами, также, как и при локальном применении аутоцитокинов отмечен в системном и местном цитокиновом статусе (Табл. 36-40).

Таблица 35

Показатели фагоцитоза в динамике традиционного лечения и сочетанием с суперлимфом

| Показатели | Вид лечения | До лечения | | | | | После лечения | | | | | Контроль | | | |
|------------|-------------|-----------------------|-----|------|-----|------|---------------|----------------------|-----|------|-----|----------|-----------|---------------------------|-------|
| | | N Число больных | ↑ | | ↓ | | M±m | N Числ больных | ↑ | | ↓ | | M±m | N Числ чело- век | M±m |
| | | | абс | % | абс | % | | | абс | % | абс | % | | | |
| ФИ | | | | | | | | | | | | | | | |
| Традиц. | | 52 | 10 | 19,6 | 22 | 42,3 | 63,00±2,11 | 25 | 6 | 24,0 | 13 | 52,0 | 63,9±3,7 | 16 | 64,9± |
| Тр+с-ф | | 17 | 9 | 52,9 | 5 | 29,4 | 71,42±4,16 | 16 | 8 | 50,0 | 2 | 12,5 | 71,0±4,43 | | 4,05 |
| ФЧ | | | | | | | | | | | | | | | |
| Традиц. | | 52 | 16 | 30,8 | 32 | 61,5 | 6,74±0,38 | 25 | 9 | 36,0 | 16 | 64,0 | 6,78±0,61 | 16 | 7,5± |
| Тр+с-ф | | 17 | 9 | 52,9 | 8 | 47,1 | 8,13±0,54 | 16 | 6 | 37,5 | 10 | 62,5 | 7,28±0,65 | | 0,29 |

Таблица 36

Цитокины ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 (пкг/мл) сыворотки крови в динамике
лечения традиционными препаратами и сочетанием с суперлимфом

| Иммун. показат | N Число боль- ных | До лечения | | | N Число боль- ных | После лечения | | |
|-------------------|----------------------------|------------|------|----------------------|----------------------------|---------------|------|----------------------|
| | | ↑ | | M \pm m | | ↑ | | M \pm m |
| | | абс | % | | | абс | % | |
| ИЛ 1 β | | | | | | | | |
| Традицион. | 44 | 33 | 72,7 | 356,0 \pm 147,9 ## | 23 | 17 | 73,9 | 162,7 \pm 69,6 * # |
| Тр+с-лимф. | 17 | 15 | 88,2 | 332,4 \pm 139,1 ## | 15 | 11 | 73,3 | 139,2 \pm 60,9 * # |
| Контроль | | | | \leq 50 | | | | |
| ФНО- α | | | | | | | | |
| Традицион. | 44 | 24 | 54,5 | 215,3 \pm 92,0 ## | 23 | 13 | 59,1 | 130,3 \pm 93,3 |
| Тр+с-лимф. | 17 | 14 | 82,4 | 268,1 \pm 124,6 ## | 16 | 9 | 56,3 | 116,4 \pm 89,4 |
| Контроль | | | | \leq 50 | | | | |
| ИЛ 4 | | | | | | | | |
| традицион. | 29 | 17 | 58,6 | 162,4 \pm 68,3 ## | 18 | 10 | 55,6 | 81,6 \pm 28,4 * # |
| Тр+с-лимф | 17 | 17 | 100 | 157,8 \pm 16,4 ## | 16 | 11 | 68,8 | 60,9 \pm 18,3 ** # |
| Контроль | 10 | | | 27,7 \pm 9,8 | | | | |

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри групп до лечения и после лечения; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,02$ по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем

Высокие концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1 β достоверно снижались в 2,5 раза ($p < 0,05$), также в 2,3 раза снижались концентрации ФНО- α , не достигая показателей доноров. Эти результаты позволяют думать об опосредованности воспаления в глазу системными иммунными механизмами и о незавершенности воспалительного процесса. Влияние комплексного лечения с применением суперлимфа было так же положительным на содержание ИЛ-4, в 1,5 раза уменьшалось число больных с гиперконцентрациями ИЛ-4 ($p < 0,05$) и средние уровни приближались к цифрам, близким к показателям доноров ($p < 0,01$). Менее выраженным было влияние традиционной терапии, при которой снижение средних концентраций указанных цитокинов было значительно слабее.

Таблица 37

Иммуноглобулины А, М, G слёзной жидкости (г/л) в динамике лечения традиционными препаратами
и сочетанием с суперлимф (больные глаза)

| Иммун. показат. Вид лечения | N Число глаз | До лечения | | | | | N Число глаз | После лечения | | | | |
|--------------------------------------|--------------------|------------|------|-----|------|---------------|--------------------|---------------|------|-----|------|---------------|
| | | ↑ | | ↓ | | M±m | | ↑ | | ↓ | | M±m |
| | | Абс | % | Абс | % | | | Абс | % | Абс | % | |
| IgA традицион. | 19 | 13 | 68,4 | 3 | 15,8 | 0,9±0,2 | 18 | 8 | 44,4 | 8 | 44,4 | 0,6±0,2 * |
| Тр+с-лимф. | 17 | 14 | 82,4 | 0 | 0 | 1,0±0,1 # | 17 | 0 | 0 | 14 | 82,4 | 0,4±0,1 ** |
| Контроль | 8 | | | | | 0,7±0,1 | | | | | | |
| IgM традицион. | 19 | 9 | 47,4 | | | 0,158±0,083 # | 18 | 2 | 11,1 | | | 0,034±0,035 * |
| Тр+с-лимф. | 17 | 8 | 47,1 | | | 0,104±0,057 | 17 | 0 | 0 | | | 0,002±0,003 * |
| Контроль | 8 | | | | | 0,038±0,036 | | | | | | * |
| IgG Традицион. | 19 | 1 | 5,3 | | | 2,4±0,7 # | 18 | 0 | 0 | | | 1,8±0,6 ## |
| Тр+с-лимф. | 17 | 2 | 11,8 | | | 3,1±0,4 | 17 | 0 | 0 | | | 2,0±0,4 * # |
| Контроль | 8 | | | | | 3,5±0,7 | | | | | | |

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,005 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри групп до лечения и после лечения;
– p<0,05, ## – p<0,005 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем.

Таблица 38

Иммуноглобулины А, М, G слёзной жидкости (г/л) в динамике лечения традиционными препаратами и сочетанием с суперлимф (здоровые глаза).

| Иммун. показат. Вид лечения | N Число глаз | До лечения | | | | | N Число глаз | После лечения | | | | |
|--------------------------------|-----------------|------------|------|-----|------|-------------|-----------------|---------------|-----|-----|------|--------------|
| | | ↑ | | ↓ | | M±m | | ↑ | | ↓ | | M±m |
| | | Абс | % | Абс | % | | | Абс | % | Абс | % | |
| IgA | | | | | | | | | | | | |
| Традицион. | 13 | 4 | 30,8 | 2 | 15,4 | 0,6±0,2 | 12 | 1 | 8,3 | 7 | 58,3 | 0,5±0,1 |
| Тр+с-лимф. | 17 | 2 | 11,8 | 12 | 70,6 | 0,4±0,1 # | 17 | 0 | 0 | 17 | 100 | 0,2±0,1 # |
| Контроль | 8 | | | | | 0,7±0,1 | | | | | | |
| IgM | | | | | | | | | | | | |
| Традицион. | 13 | 1 | 7,7 | | | 0,033±0,054 | 12 | 1 | 8,3 | | | 0,009±0,016 |
| Тр+с-лимф. | 17 | 1 | 5,9 | | | 0,001±0,002 | 17 | 0 | 0 | | | 0,001±0,001 |
| Контроль | 8 | | | | | 0,038±0,036 | | | | | | |
| IgG | | | | | | | | | | | | |
| традицион. | 13 | 0 | 0 | | | 1,6±0,4 ## | 12 | 0 | 0 | | | 1,1±0,3 ### |
| Тр+с-лимф. | 17 | 0 | 0 | | | 1,5±0,2 # | 17 | 0 | 0 | | | 1,2±0,2 * ## |
| Контроль | 8 | | | | | 3,5±0,7 | | | | | | |

Примечание: * – p<0,05 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри групп до лечения и после лечения; # – p<0,05, ## – p<0,005 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем.

Изучение иммуноглобулинов и цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 в слёзной жидкости. В результате комбинированного лечения (традиционное + суперлимф) отмечалось достоверное снижение концентраций IgA ($p < 0,001$), IgM ($p < 0,005$), IgG ($p < 0,001$) в слезе больного и парного глаза. (Табл. 37-38).

Таблица 39

Цитокины слёзной жидкости ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 (пкг/мл) в динамике лечения традиционными препаратами и сочетанием с суперлимфом (больные глаза)

| Иммун. показат. Вид лечения | N Число глаз | До лечения | | | N Число глаз | После лечения | | |
|--------------------------------|-----------------|------------|-----|----------------------|-----------------|---------------|------|-----------------------|
| | | ↑ | | M \pm m | | ↑ | | M \pm m |
| | | абс | % | | | абс | % | |
| ИЛ-1 β | | | | | | | | |
| традиционн | 19 | 19 | 100 | 231,3 \pm 61,8 ## | 18 | 15 | 83,3 | 123,5 \pm 37,1 * # |
| Тр+с-лимф. | 17 | 17 | 100 | 149,1 \pm 53,4 # | 17 | 7 | 41,2 | 40,1 \pm 27,4 ** |
| Контроль | 13 | | | 19,1 \pm 6,2 | | | | |
| ФНО- α | | | | | | | | |
| традиционн | 19 | 19 | 100 | 276,0 \pm 65,7 ## | 18 | 16 | 88,9 | 136,2 \pm 48,4 *# # |
| Тр+с-лимф. | 17 | 17 | 100 | 242,1 \pm 42,6 ### | 17 | 12 | 70,6 | 53,3 \pm 17,7 * # |
| Контроль | 13 | | | 25,9 \pm 5,8 | | | | |
| ИЛ 4 | | | | | | | | |
| традиционн | 19 | 19 | 100 | 113,2 \pm 16,8 # | 18 | 8 | 44,4 | 63,7 \pm 21,2 * |
| Тр+аутоц. | 17 | 17 | 100 | 219,7 \pm 147,1 # | 17 | 9 | 52,9 | 51,1 \pm 7,6 ** |
| Контроль | 12 | | | 44,3 \pm 13,2 | | | | |

Примечание: * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,0005$ по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри группы до лечения и после лечения; # – $p < 0,01$, # # – $p < 0,05$, # # # – $p < 0,0005$ по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем.

Таблица 40

Цитокины ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 (пкг/мл) слёзной жидкости парного глаза в динамике лечения традиционными препаратами и сочетанием с суперлимфом

| Иммун. показатель Вид лечения | N Число глаз | До лечения | | | N Число глаз | После лечения | | |
|----------------------------------|-----------------|------------|------|--------------------|-----------------|---------------|------|---------------------|
| | | ↑ | | M \pm m | | ↑ | | M \pm m |
| | | абс | % | | | абс | % | |
| ИЛ-1 β | | | | | | | | |
| Традицион. | 13 | 13 | 100 | 96,0 \pm 24,2 ## | 12 | 9 | 75,0 | 47,6 \pm 17,1 * # |
| Тр+с-лимф. | 17 | 13 | 76,5 | 41,2 \pm 13,1 # | 17 | 6 | 35,3 | 23,7 \pm 8,1 * |
| Контроль | 13 | | | 19,1 \pm 6,2 | | | | |
| ФНО- α | | | | | | | | |
| Традицион. | 13 | 9 | 69,2 | 58,0 \pm 19,0 # | 12 | 6 | 50,0 | 35,6 \pm 6,0 * # |
| Тр+с-лимф. | 17 | 17 | 100 | 85,3 \pm 16,6 ## | 17 | 4 | 23,5 | 28,6 \pm 11,5 ** |
| Контроль | 13 | | | 25,9 \pm 5,8 | | | | |
| ИЛ 4 | | | | | | | | |
| Традицион. | 13 | 6 | 46,2 | 62,5 \pm 10,4 # | 12 | 2 | 16,7 | 33,8 \pm 8,9 * |
| Тр+с-лимф. | 17 | 15 | 88,2 | 73,8 \pm 10,2 # | 17 | 0 | 0 | 27,5 \pm 5,0 ** |
| Контроль | 12 | | | 44,3 \pm 13,2 | | | | |

Примечание:* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,0005$ по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри группы до лечения и после лечения; # – $p < 0,05$, # # – $p < 0,01$, по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем.

Положительная динамика секреции цитокинов при использовании в лечении суперлимфа была установлена в слёзной жидкости больного глаза. Исходно высокие концентрации всех исследовавшихся цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 снижались в 3,7; 4,5; 4,3 раза соответственно ($p < 0,001$), достигая контрольных уровней для ИЛ-1 β и ИЛ-4. Сохранность повышенных уровней ФНО- α в слезе больного глаза под влиянием комбинированного с суперлимфом лечения указывает на неполный исход воспаления. Аналогичной была динамика местного цитокинового статуса парного (здорового) глаза. Повышенная, но менее выраженная, секреция цитокинов под влиянием суперлимфа снижалась, достигая контрольных цифр. При традиционной те-

рапии также отмечалась положительная динамика продукции цитокинов слёзной жидкости, но она была менее значительной (табл 39, 40), достигая нормативов лишь для ИЛ-4.

В качестве примера приводится выдержка из истории болезни пациентки М., 36 лет, находившейся в стационаре по поводу одностороннего переднего увеита правого глаза.

В анамнезе перенесенное ОРЗ. Соматически здорова.

Острота зрения правого глаза 0,1 с кор. $-2,0Д = 0,4$. Умеренная смешанная инъекция глазного яблока. На роговице множество преципитатов средней величины. Единичные задние синехии на 20 и 24 часах. В стекловидном теле экссудат. Глазное дно офтальмоскопируется за флёротом, без видимой патологии.

Острота зрения левого глаза 0,3 с кор. $-2,5Д = 1,0$. Изменений в переднем отделе и на глазном дне не обнаружено.

При исследовании крови на различные инфекции методом ИФА были обнаружены антитела к вирусу простого герпеса (тип 1) IgG в титре 1:100, указывая на инфицированность больной. Иммунограмма: Т лимф – 66%, Т тфр лимф. – 60%, Т тфч лимф. – 6%, ИРИ-10; IgA – 0,44 г/л, IgM – 0,61 г/л, IgG – 7,58 г/л, IgE – 132,7 МЕ/мл, ЦИК – 2,2 г/л; ФИ – 58%, ФЧ – 6; цитокины ИЛ-1 β – 668,5 пкг/мл, ФНО- α – 624,5 пкг/мл, ИЛ-4 – 413,4 пкг/мл. Слёзная жидкость: IgA – 1,09 г/л, IgM – 0,06 г/л, IgG – 3,45 г/л; цитокины ИЛ-1 β – 281,4 пкг/мл, ФНО- α – 495,3 пкг/мл, ИЛ-4 – 169,4 пкг/мл. Полученные данные о дефиците Т-тфч клеток, высоком ИРИ, поликлональная гипоиimmunоглобулинемия может служить косвенным признаком торпидно протекающих аутоиммунных заболеваний соединительной ткани. Высокие показатели сывороточных и локальных цитокинов подтверждают активное воспаление в глазу.

Больной была проведена противовоспалительная, антибактериальная, десенсибилизирующая терапия: индометацин; внутримышечные инъекции

антибиотиков (гентамицин), внутривенно 10% раствор хлористого кальция. Одновременно проводились подконъюнктивальные инъекции дексаметазона, мезатона, гентамицина, инстилляций дексаметазона, левомецетина, скополамина, в течение 8 дней инстилляций препарата суперлимф по 2 капли в больной глаз 5-6 раз в день. На 4-ый день отмечался эффект в виде повышения остроты зрения до 0,6, уменьшилась боль, слёзотечение, задние синехии полностью разорвались, уменьшились количество преципитатов, экссудация в стекловидном теле. На 7-ой день слёзотечение, светобоязнь исчезли, преципитаты практически рассосались, резко уменьшилась экссудация в стекловидном теле. На 13 день больная была выписана с ремиссией заболевания.

Острота зрения правого глаза 0,2 с кор. $-2,5D = 1,0$ Глаз спокоен. На роговице преципитатов нет. Пигмент на передней капсуле хрусталика. В стекловидном теле клеточная взвесь рассосалась. На глазном дне видимых изменений не выявлено.

На повторной иммунограмме Т-лимф – 68%, Т-тфр лимф. – 60%, Т-тфч лимф. – 8%, ИРИ – 7,5; IgA – 0,79 г/л, IgM – 1,19 г/л, IgG – 8,75 г/л, IgE – 2,5 МЕ/мл, ЦИК – 0,6 г/л; ФИ – 72%, ФЧ – 10; цитокины ИЛ-1 β – 38,2 пкг/мл, ФНО- α – 66,6 пкг/мл, ИЛ-4 – 68,5 пкг/мл. Слёзная жидкость: IgA – 0,65 г/л, IgM – 0,01 г/л, IgG – 1,23 г/л; цитокины ИЛ-1 β – 54,6 пкг/мл, ФНО- α – 129,0 пкг/мл, ИЛ-4 – 68,5 пкг/мл. Под влиянием проведенного лечения отмечается увеличение числа Т-тфч клеток и соответственно снижение ИРИ до контроля, повышение концентраций IgA, M, G, снижение уровней IgE до нормы. Положительный эффект проведенного лечения наблюдался и в цитокиновом статусе больной. Исходно высокие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α снизились в 8 раз и их уровни приближались к нормативным. Повышенные концентрации ИЛ-4 снизились в 2,5 раза и достигли нормальных цифр. Положительная динамика секреции цитокинов на фоне лечения суперлимфом наблюдалась и в слёзной жидкости больного глаза. Исходно высокие концентрации ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 снижались в 5,

4, 7 раз соответственно и достигали цифр, близких к контрольным уровням для ИЛ-1 β и ИЛ-4.

Резюме. Сравнительный анализ результатов традиционного и комбинированного с суперлимфом лечения больных увеитами, показал преимущества иммунокорректирующей терапии. Использование в локальной терапии суперлимфа в отличие от общепринятого этиопатогенетического лечения приводило к более раннему снижению и купированию воспалительной реакции, восстановлению зрительных функций на 2-4 дня. Следует отметить хорошую переносимость больными препарата «суперлимф», отсутствие субъективного дискомфорта и осложнений.

Сравнительный анализ результатов иммунологического исследования при использовании разных видов лечения показал, что введение суперлимфа в комплексную терапию оказывало модулирующий эффект на субпопуляцию Т-тфч клеток и соответственно на коэффициент иммунорегуляторных клеток, нормализацию сывороточных иммуноглобулинов классов А и G и особенно отчётливо выраженное – класса E, состояние комплексообразования, чего не отмечалось при традиционной терапии. Наиболее значительным было достоверное снижение системной и локальной гиперсекреции цитокинов, регулирующих воспалительные процессы. Сохраняющиеся повышенными после лечения уровни ФНО- α в слезе больного глаза могут служить маркёром незавершённости воспаления.

Полученные данные обосновывают целесообразность и эффективность использования иммуностропного препарата «суперлимф» в комплексном лечении увеитов.

Глава 6. Сравнительная оценка эффективности иммуномодулирующей (аутоцитокиноterapia, суперлимф) и традиционной терапии больных увеитами

6.1 Клиническая эффективность терапии аутологичными и гетерологичными (суперлимф) цитокинами

Анализ клинических результатов показал высокую клиническую эффективность локальной цитокинотерапии с использованием как аутологичных цитокинов, так и гетерологичных цитокинов – препарата "Суперлимф".

Как говорилось выше, группы были однородными по полу, возрасту, характеру течения увеита, составлены без учёта этиологии и распределение больных было произвольным. Клиническая картина увеита оценивалась по 4-х бальной системе по совокупности следующих симптомов: боль в глазу, слёзотечение, инъекция сосудов глаза, состояние роговицы, наличие синехий, состояние стекловидного тела. Также рассматривались показатели визометрии. Изучение клинических симптомов показало, что при сочетанном лечении цитокинами в отличие от традиционной терапии уже к третьим суткам болезненные явления, светобоязнь и инъекция сосудов глаза имели тенденцию к резкой регрессии. Инъекция глазного яблока уменьшилась под влиянием локального применения цитокинов уже на 3-й день лечения у 33,8% больных 2-й группы, 12,5% больных 3-й группы и лишь у 2% больных 1-й группы, на 6-й день – 59,3; 37,5; 19% больных соответственно. Полностью к 10 дню симптом исчез у больных, получавших комбинированную терапию и только к 12 дню – при традиционных методах лечения (Рис 17).

Ощущения боли исчезли на 6-ой день при лечении *суперлимфом* у всех больных (17 человек), под влиянием *аутоцитокинотерапии* у 89,9% ($p < 0,01$) и лишь у 43,1% леченных традиционно. У этих больных боль в глазу исчезла лишь к 12 дню лечения (Рис. 18).

Явление светобоязни снизилось к 6 дню у 55,6% больных 2-й группы, у 50,1% больных 3-й группы и у 27,6% 1-ой группы. Окончательно симптом исчез на 8-ой день у всех больных леченных *суперлимфом* (100%), у 91,13% получавших *аутоцитокинотерапию* в отличие от больных 1-ой группы (32,1%) (Рис. 19).

Различное клиническое действие комбинированной цитокинотерапии и традиционной сказывалось на состоянии роговицы и стекловидного тела. Резорбция роговичных преципитатов при *аутоцитокинотерапии* наблюдалась у 22,2% больных на 6-й день, к 10-му дню полная резорбция отмечалась у 96,3% больных. При лечении *суперлимфом* динамика рассасывания была следующей; на 8-й день у 25% больных и резко выраженной у 91,8% больных на 10 день, в отличие от традиционного лечения, когда к 8-му дню преципитаты исчезли у 9,6% и к 10 дню у 31% больных. (Рис. 20)

Воспалительный экссудат в стекловидном теле под влиянием комбинированного с *аутоцитокинами* лечения рассасывался на 6 день у 29,7% больных, на 8 у 63,0% и к 10 дню исчезал у 81,5% больных, при *суперлимфе* – у 48%, 92,3% больных соответственно. Менее выраженным было влияние традиционной терапии: на 6 день лечения воспалительные клетки в стекловидном теле резорбировались у 13,8% больных, на 8-й у 25,9%, на 10-й у 50% больных (Рис. 21).

При анализе данных визометрии установлено, что острота зрения повышалась быстрее при комплексном лечении и средний прирост был $0,42 \pm 0,10$ ($p < 0,01$) и $0,46 \pm 0,12$ ($p < 0,02$) у больных 2-ой и 3-ей группы, в то время как при традиционной терапии $0,39 \pm 0,05$ (Рис.22).

При сравнении клинического эффекта иммуномодулирующей (аутологичные цитокины, суперлимф) терапии ярких различий в эффективности их воздействия отмечено не было.

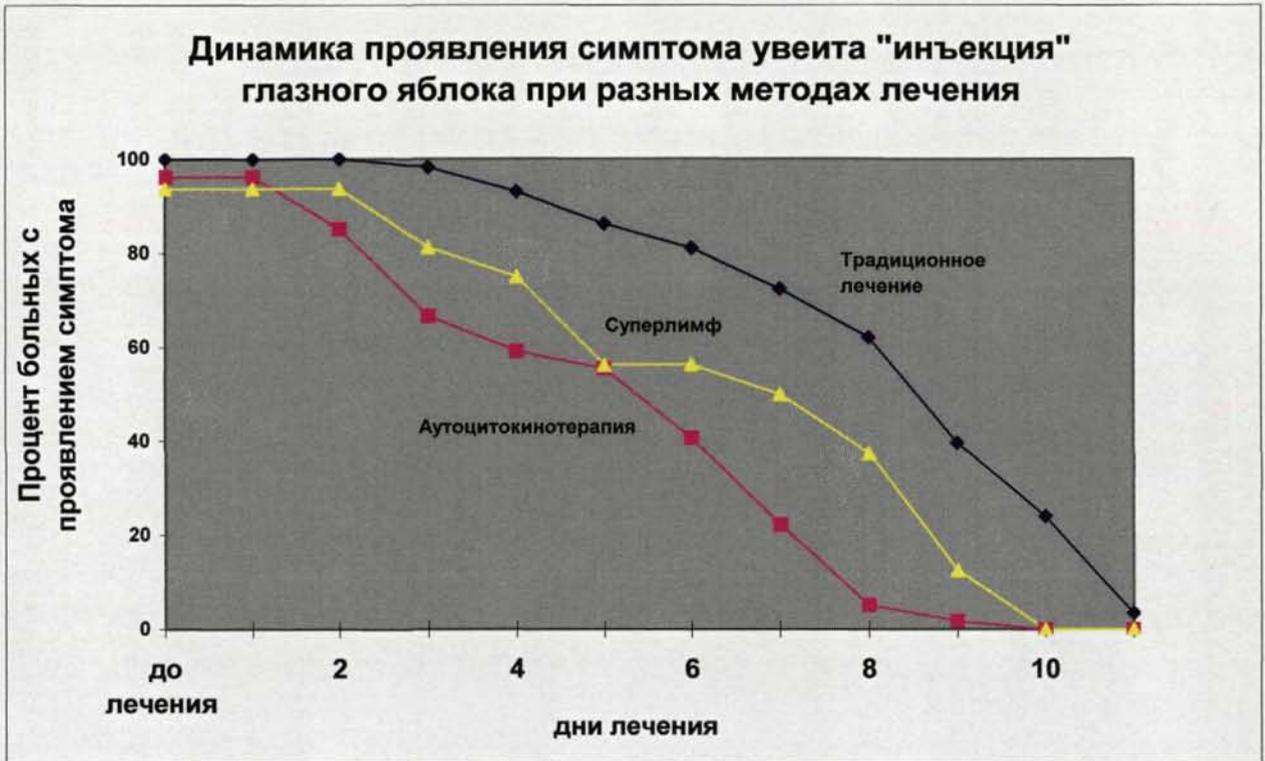


Рис. 17.

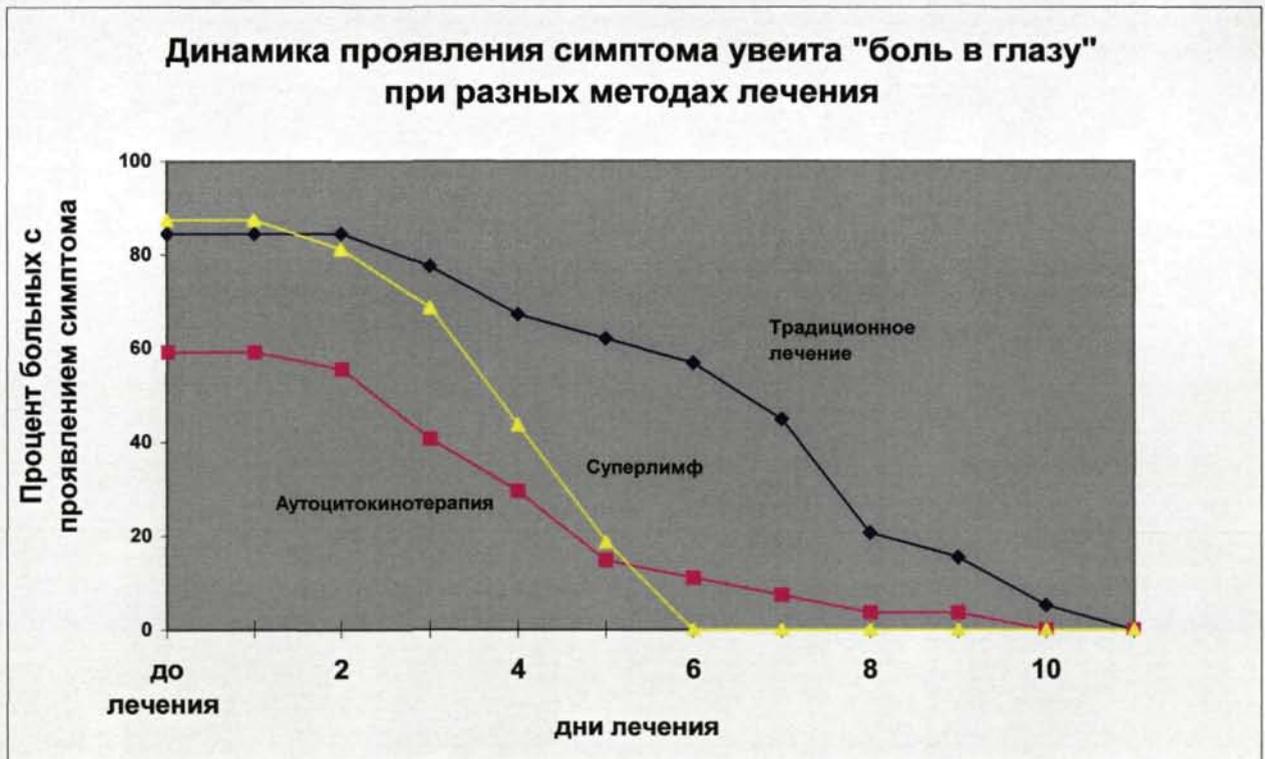


Рис. 18.

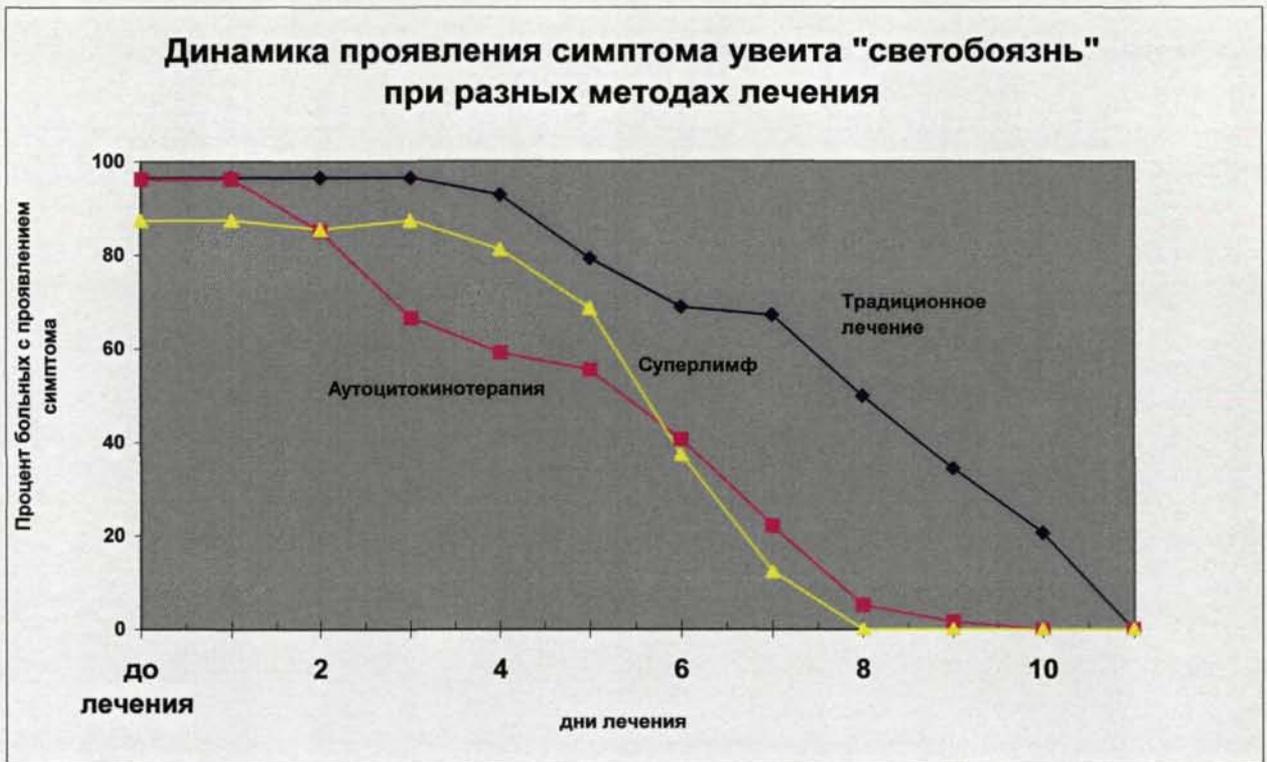


Рис. 19.

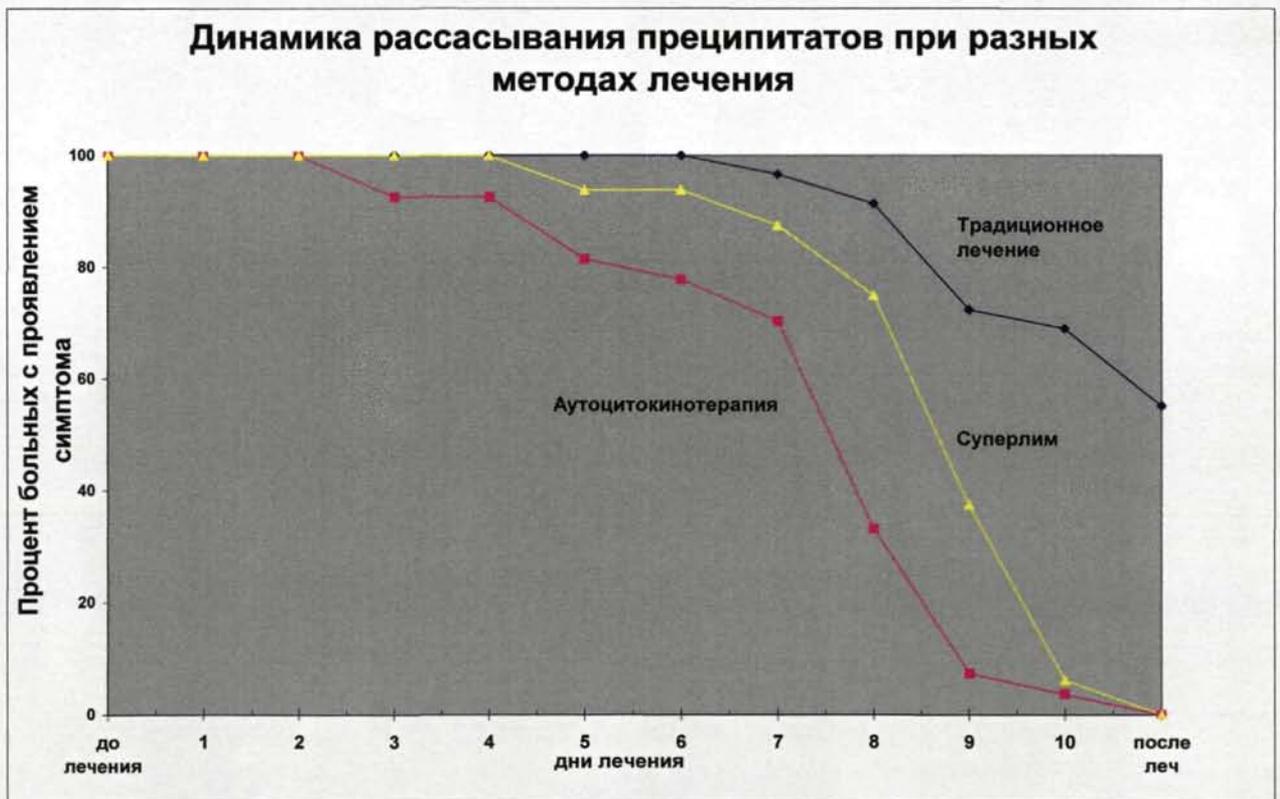


Рис. 20.

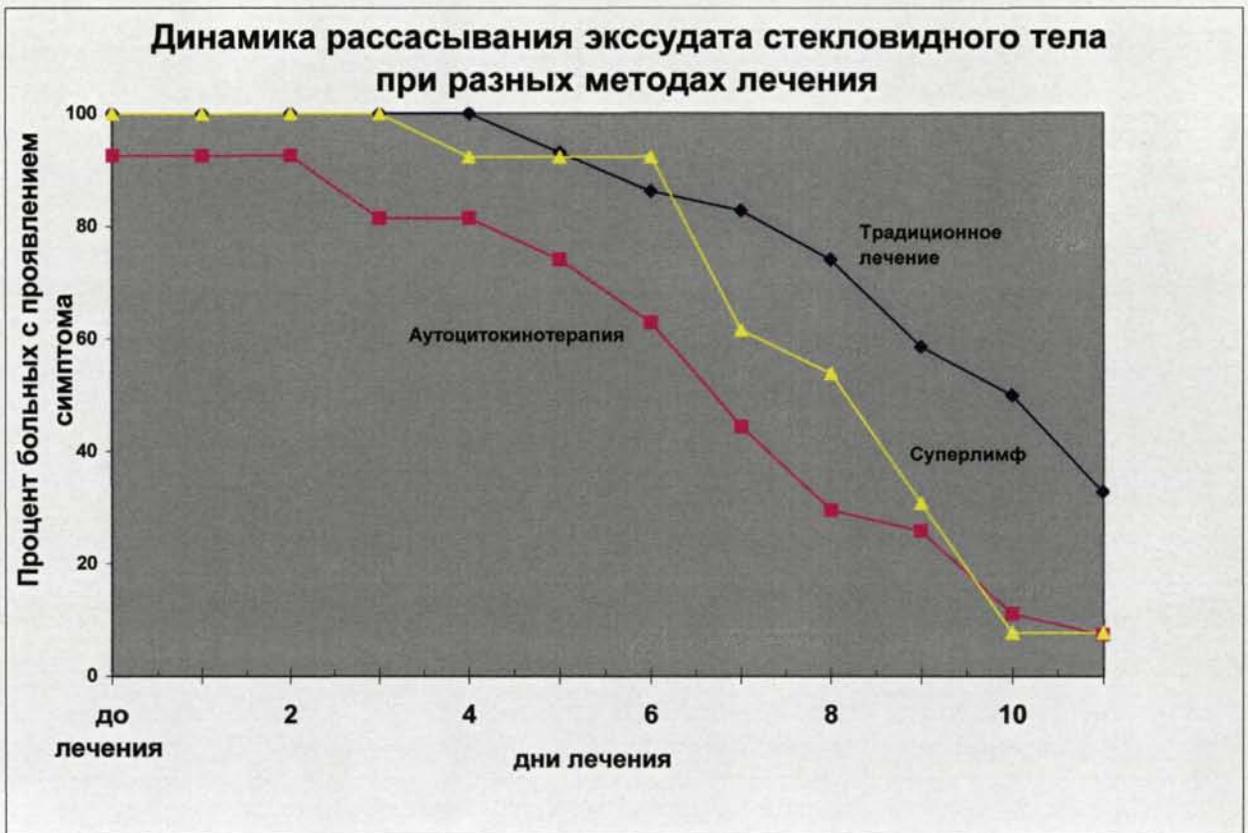


Рис. 21.

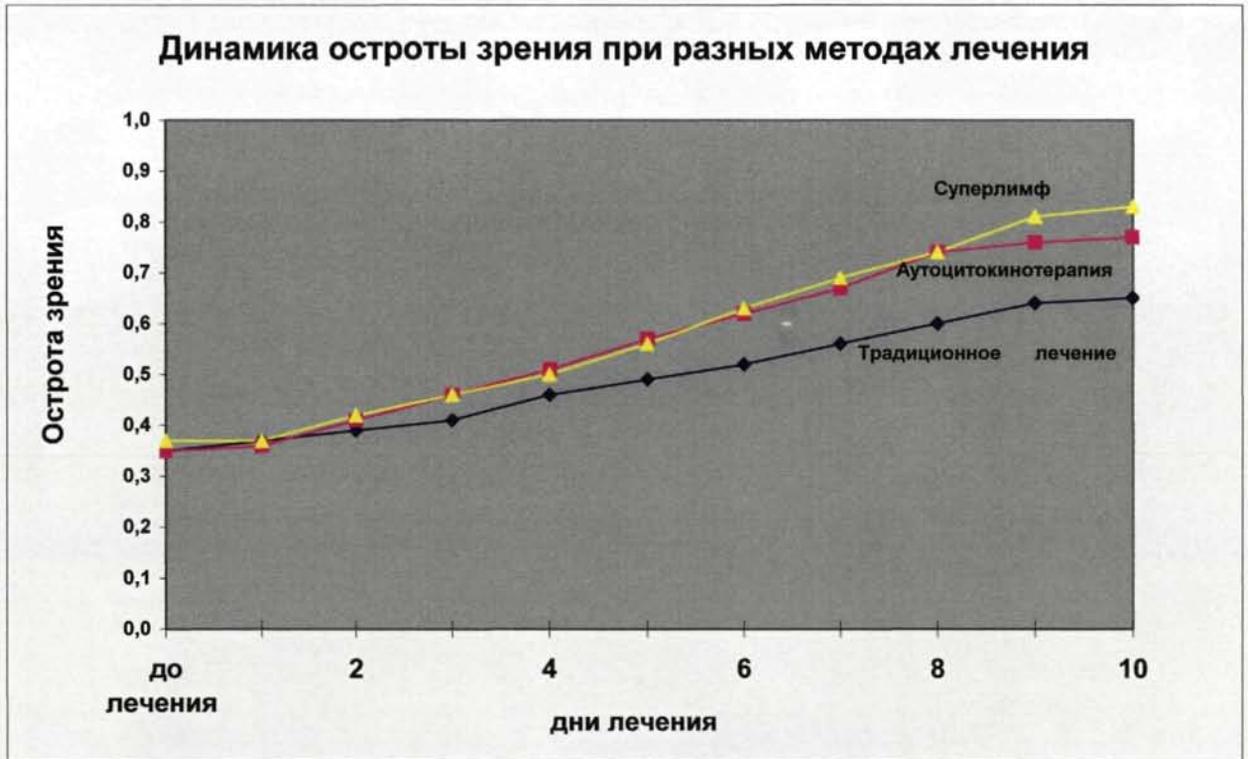


Рис. 22.

Более выраженным было воздействие *аутологических цитокинов* на такие симптомы, как инъекция глазного яблока, светобоязнь, боль. Преципитаты, экссудат стекловидного тела быстрее рассасывались при применении *суперлимфа*.

6.2 Иммуномодулирующий эффект терапии аутологичными и гетерологичными (суперлимф) цитокинами

Сравнительное исследование иммунологических параметров показало сходство исходных данных Т-клеточного, включая численный состав субпопуляций и величину ИРИ, показателей гуморального иммунитета (IgA M, G, E), ЦИК и фагоцитоза во всех 3-х группах больных.

Применявшиеся методы лечения, как видно из таблицы 41 на содержание Т-лимфоцитов существенного влияния не оказали.

Таблица 41

Показатели Т-клеточного иммунитета в динамике лечения традиционными препаратами и сочетанием традиционных препаратов с цитокинотерапией

| Иммун. показ. | Вид лечения | N число больных | ↑ | | ↓ | | M±m | N число больных | ↑ | | ↓ | | M±m | N число человек | M±m |
|---------------|-------------|-----------------|-----|------|-----|------|------------|-----------------|-----|------|-----|------|-----------|-----------------|-----------|
| | | | Абс | % | Абс | % | | | Абс | % | Абс | % | | | |
| Тл (Е-рок) | Традицион. | 52 | 23 | 44,2 | 16 | 30,8 | 61,8±2,38 | 25 | 12 | 48,0 | 7 | 28,0 | 61,2±3,29 | 16 | 60,9±2,38 |
| | Тр+ аутоц. | 25 | 16 | 64,0 | 6 | 24,0 | 64,24±3,05 | 23 | 11 | 47,8 | 5 | 21,7 | 63,2±3,01 | | |
| | Тр+с-лим. | 17 | 11 | 64,7 | 2 | 11,8 | 66,67±4,22 | 16 | 13 | 81,3 | 0 | 0 | 67,1±3,03 | | |
| Т-гфр л | Традицион. | 52 | 19 | 36,5 | 11 | 21,2 | 56,2±2,02 | 24 | 12 | 50 | 5 | 20,8 | 57,0±2,84 | 14 | 55,0±4,45 |
| | Тр+ аутоц. | 25 | 10 | 40,0 | 3 | 12,0 | 56,01±1,7 | 21 | 3 | 14,3 | 2 | 9,5 | 55,3±1,83 | | |
| | Тр+с-лим. | 17 | 10 | 58,8 | 0 | 0 | 58,67±2,22 | 16 | 12 | 75,0 | 2 | 12,5 | 58,4±4,05 | | |
| Т-гфч л | Традицион. | 52 | 11 | 20,8 | 26 | 49,1 | 7,88±0,94 | 23 | 6 | 26,1 | 6 | 26,1 | 8,62±1,20 | 14 | 8,6±1,22 |
| | Тр+ аутоц. | 25 | 2 | 8,0 | 12 | 48,0 | 7,03±1,09 | 21 | 2 | 9,5 | 8 | 38,1 | 7,34±0,74 | | |
| | Тр+с-лим. | 17 | 3 | 17,6 | 8 | 47,1 | 7,25±1,11 | 16 | 4 | 25,0 | 5 | 31,3 | 8,33±1,45 | | |
| ИРИ | Традицион. | 52 | 24 | 46,2 | 11 | 21,2 | 8,48±0,93 | 24 | 6 | 25,0 | 8 | 33,0 | 7,38±1,11 | 14 | 6,65±1,22 |
| | Тр+ аутоц. | 25 | 12 | 48,0 | 2 | 8,0 | 9,36±1,89 | 21 | 7 | 33,3 | 2 | 9,5 | 7,87±0,82 | | |
| | Тр+с-лим. | 17 | 9 | 52,9 | 1 | 5,9 | 8,65±1,8 | 16 | 5 | 31,3 | 3 | 18,8 | 7,66±1,59 | | |

Под влиянием *аутоцитокинотерапии* происходило увеличение числа больных с нормальным содержанием Т-тфр клеток ($p < 0,01$), то есть наблюдалась нормализация Т-хелперных субпопуляций, что не наблюдалось под влиянием традиционной терапии и суперлимфа. После иммунокорректирующего лечения отмечалась тенденция к нормализации Т-тфч субпопуляции: под влиянием *аутоцитокинов* и *суперлимфа* уменьшилось число больных с дефицитом Т-тфч клеток на 10% и 16% соответственно. Увеличилось число больных с нормализованным ИРИ до 57,2% с 44% и до 50% с 41,2% при комбинированном лечении и до 42,0% с 32,6% больных при традиционной терапии с достоверным снижением средних показателей до контроля ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что локальное использование препаратов цитокинов недостаточно для необходимой системной Т-иммунорегуляции, так как сохраняется довольно высокий процент больных (38,1% во 2-ой группе и 31,3% в 3-ей группе) с дефицитом Т-тфч лимфоцитов и высоким показателем ИРИ (33,3% и 31,3% соответственно), указывающие на выраженность аутоиммунных нарушений.

Исходно нарушенную структуру субпопуляционного состава Т-лимфоцитов не удалось скорректировать сочетанным в комбинации с базисным локальным применением цитокинов. Полученные данные отличаются от результатов С.М. Юдиной [102], использовавшей комбинированное с цитокинотерапией лечение при герпетических кератитах.

Исследование значений гуморального иммунитета под влиянием проведенного лечения показало достоверность снижения концентрации IgA при всех схемах терапии, средние концентрации IgA достигали контрольных. Число больных с высоким уровнем IgA уменьшилось под влиянием цитокинотерапии на 25,2% и 21,6% во 2-ой и 3-ей группах соответственно, в отличие от традиционного лечения (Табл. 38).

Также наблюдалась нормализация концентраций IgG под влиянием *суперлимфа*: увеличилось число больных с нормализованным содержанием

IgG ($p < 0,02$) и возрастали средние уровни до нормы. *Аутоцитокинотерапия* приводила к увеличению числа больных с нормальным содержанием IgG также, но в меньшей степени. При действии традиционной терапии изменений со стороны IgG обнаружено не было (Табл.42).

На содержание показателей IgM использованные виды лечения не оказали корригирующего действия.

Существенный эффект действия *аутоцитокинов* и *суперлимфа*, в отличие от традиционной терапии, на содержание IgE наблюдался у больных 2-ой и 3-ей группы. Достоверно уменьшилось число больных с высокими концентрациями IgE, леченных с помощью *аутоцитокинотерапии* (79,2% и 38,9%, $p < 0,05$) и средние уровни IgE также достоверно снизились после лечения ($p < 0,01$), но не достигли нормативного показателя. Положительный результат зафиксирован у больных, леченных *суперлимфом*. Число больных с высоким содержанием IgE уменьшилось на 26% с достоверным снижением средних уровней ($p < 0,01$) до нормы ($p > 0,05$). При традиционном лечении достоверного снижения уровней IgE не происходило.

Изучение динамики показателей ЦИК под влиянием проводившегося лечения не выявило существенных различий в обследованных группах. Только при использовании *суперлимфа* в 5 раз уменьшилось число больных с гиперконцентрациями ЦИК.

Выраженных изменений со стороны показателей фагоцитарной активности нейтрофилов на фоне лечения традиционными средствами и цитокинами отмечено не было. Лишь во 2-ой и 3-ей группах уменьшилось число больных с низким ФИ на 14% и 17% соответственно. (Табл. 43).

Таблица 42

Иммуноглобулины А, М, G (г/л), Е (МЕ/мл) в динамике лечения традиционными препаратами
и сочетанной с аутоцитокинами и суперлимфом

| Показатель Вид лечения | До лечения | | | | | | После лечения | | | | | | Контроль | |
|------------------------------|----------------------------|-----------------|-----|-------|-----|------|-----------------------|--------------|-----|------|-----|------|-----------------------|-------------|
| | N число боль- ных | M±m | ↑ | | ↓ | | N число больных | M±m | ↑ | | ↓ | | N число человек | M±m |
| | | | абс | % | абс | % | | | абс | % | Абс | % | | |
| IgA | | | | | | | | | | | | | | |
| Традицион. | 52 | 2,02±0,29# # | 26 | 50 | 9 | 17,2 | 27 | 1,72±0,36 | 14 | 51,9 | 7 | 25,9 | 16 | 1,4 ± 0,4 |
| Тр+аутоц. | 25 | 2,27±0,55# | 15 | 60 | 3 | 12,0 | 23 | 1,75±0,37 | 8 | 34,8 | 2 | 8,7 | | |
| Тр+с-лимф. | 17 | 2,23±0,71# # | 9 | 52,9 | 5 | 29,4 | 16 | 1,49±0,38 | 5 | 31,3 | 6 | 37,5 | | |
| IgM | | | | | | | | | | | | | | |
| Традицион. | 52 | 1,37±0,24# # | 5 | 9,6 | 37 | 71,2 | 27 | 1,33±0,27# # | 1 | 3,7 | 8 | 29,6 | 16 | 2,3 ± 0,43 |
| Тр+аутоц. | 25 | 1,11±0,2## | 1 | 4,0 | 22 | 88,0 | 23 | 1,23±0,31# # | 1 | 4,3 | 20 | 87,0 | | |
| Тр+с-лимф. | 17 | 0,99±0,51## | 0 | 0 | 15 | 88,2 | 16 | 0,90±0,27## | 0 | 0 | 16 | 100 | | |
| IgG | | | | | | | | | | | | | | |
| Традицион. | 52 | 11,11±1,27 | 8 | 15,4 | 25 | 48,1 | 25 | 10,35±1,82 | 4 | 16,0 | 15 | 60,0 | 16 | 12,3 ± 2,39 |
| Тр+аутоц. | 25 | 9,13±0,99# | 1 | 4,0 | 16 | 64,0 | 22 | 9,56±1,01# | 0 | 0 | 12 | 54,5 | | |
| Тр+с-лимф. | 17 | 9,49±1,71# # | 2 | 11,8 | 12 | 70,6 | 16 | 11,51±1,43 | 1 | 6,3 | 5 | 31,3 | | |
| IgE | | | | | | | | | | | | | | |
| Традицион. | 31 | 181,91±65,56 | 24 | 77,4 | | | 19 | 132,69±62,56 | 13 | 68,4 | | | <=50 | |
| Тр+аутоц. | 24 | 181,66±74,56* | 19 | 79,2* | | | 18 | 75,70± 91,14 | 7 | 38,9 | | | | |
| Тр+с-лимф. | 16 | 106,76±51,14 ** | 14 | 82,4 | | | 16 | 48,59±33,2 | 9 | 56,3 | | | | |

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри групп до лечения и после лечения ;
– p< 0,05, ## – p <0,01 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до и после лечения с контролем.

Таблица 43

Показатели врождённого иммунитета в динамике лечения традиционными препаратами
и сочетанием традиционных препаратов с цитокинотерапией

| Показатели Вид лечения | До лечения | | | | | | После лечения | | | | | | Контроль | |
|------------------------------|------------|--------------|-----|------|-----|------|---------------|-------------|-----|------|-----|------|----------|-----------|
| | N | M±m | ↑ | | ↓ | | N | M±m | ↑ | | ↓ | | N | M±m |
| | | | абс | % | абс | % | | | абс | % | абс | % | | |
| ФИ | | | | | | | | | | | | | | |
| Традиц. | 52 | 63,00±2,11 | 10 | 19,6 | 22 | 42,3 | 25 | 63,88±3,7 | 6 | 24,0 | 13 | 52,0 | 16 | 64,9±4,05 |
| Тр+ац. | 25 | 62,40±3,63 | 8 | 32 | 13 | 52 | 21 | 64,52±3,47 | 7 | 33,3 | 8 | 38,1 | | |
| Тр+с-лимф. | 17 | 71,42±4,16 # | 9 | 52,9 | 5 | 29,4 | 16 | 71,0±4,43 # | 8 | 50,0 | 2 | 12,5 | | |
| ФЧ | | | | | | | | | | | | | | |
| Традиц. | 52 | 6,74±0,38 | 16 | 30,8 | 32 | 61,5 | 25 | 6,78±0,61 | 9 | 36,0 | 16 | 64,0 | 16 | 7,5±0,29 |
| Тр+ац. | 25 | 6,60±0,63 # | 7 | 28 | 13 | 52 | 21 | 6,86±0,61 | 8 | 38,1 | 13 | 61,9 | | |
| Тр+с-лимф. | 17 | 8,13±0,54 | 9 | 52,9 | 8 | 47,1 | 16 | 7,28±0,65 | 6 | 37,5 | 10 | 62,5 | | |

Примечание: # – $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем.

Существенные различия в эффекте применявшихся видов терапии зарегистрированы в содержании сывороточных цитокинов. В каждой группе больных определялось достоверное снижение средних концентраций ИЛ-1 β ($p < 0,05-0,01$), однако нормализации показателей не наступало. Наибольшее влияние оказывала аутоцитокинотерапия, при которой средние уровни ИЛ-1 β снизились в 3 раза ($p < 0,01$).

Такой же эффект терапии установлен у больных каждой группы и на содержание провоспалительного цитокина ФНО- α . Выраженное действие на содержание ФНО- α оказало комбинированное лечение с *аутологичными цитокинами*. Достоверно ($p < 0,05$) уменьшилось число больных с высокими уровнями ФНО- α и средние концентрации в 4,5 раз ($p < 0,001$) были ниже исходных. После лечения *суперлимфом* на 26,1% снизилось число больных с высоким содержанием цитокина и средние показатели были вдвое, достоверно ($p < 0,01$) ниже таковых до лечения. Также наблюдалось снижение концентрации ФНО- α при использовании базисной терапии, но число больных с высокими показателями оставалось прежним (54,5% и 59,1%). Однако ни в одной группе больных снижение средних концентраций ФНО- α после лечения не достигало нормативных показателей, что может быть использовано в оценке терапевтического эффекта.

Анализ действия различных видов терапии на содержание сывороточного ИЛ-4 показал наиболее действенный эффект лечения, сочетанного с суперлимфом. У больных этой группы достоверно ($p < 0,001$), почти в 2,5 раза снижались средние концентрации ИЛ-4 и достоверно меньше ($p < 0,05$) после лечения стало больных с высокими уровнями ИЛ-4. Положительное влияние отмечено также при лечении аутологичными цитокинами: почти вдвое уменьшилось число больных с высоким уровнем ИЛ-4 (65,0% и 33,4% соответственно), достоверно снизились средние концентрации его ($p < 0,01$). Лечение традиционными средствами также приводило к достоверному снижению

средних уровней ИЛ-4 ($p < 0,05$), но число больных с высокими показателями не уменьшилось.

Несмотря на положительное влияние проведенной терапии на содержание ИЛ-4, средние показатели его после лечения не соответствовали уровням контроля.

Особого внимания заслуживают данные о влиянии использовавшейся терапии на показатели локального иммунного статуса. Исследование локальных иммуноглобулинов показало, что под влиянием традиционной терапии достоверно снижались ($p < 0,01$) концентрации IgA и IgM, достигая контрольных.

Таблица 44

Цитокины ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 (пкг/мл) сыворотки крови в динамике лечения традиционными препаратами и сочетанием с цитокинотерапией

| Иммун. показат. Вид лечения | N число больных | До лечения | | | N число больных | После лечения | | |
|--------------------------------|-----------------|------------|------|-----------------------|-----------------|---------------|------|-----------------------|
| | | ↑ | | M \pm m | | ↑ | | M \pm m |
| | | Абс | % | | | Абс | % | |
| ИЛ-1 β | | | | | | | | |
| Традицион. | 44 | 33 | 72,7 | 356,0 \pm 147,9 ## | 23 | 17 | 73,9 | 162,7 \pm 69,6 * # |
| Тр+аутоц. | 22 | 22 | 100 | 353,50 \pm 56,4 ## | 21 | 17 | 80,9 | 103,9 \pm 35,3 ** # |
| Тр+с-лимф | 17 | 15 | 88,2 | 332,4 \pm 139,1 ## | 15 | 11 | 73,3 | 139,2 \pm 60,9 * # |
| Контроль | | | | ≤ 50 | | | | |
| ФНО- α | | | | | | | | |
| Традицион. | 44 | 24 | 54,5 | 215,3 \pm 92,0 ## | 23 | 13 | 59,1 | 130,3 \pm 93,3 |
| Тр+аутоц. | 22 | 22 | 100 | 507,2 \pm 103,9 ### | 22 | 16 | 72,7 | 113,7 \pm 42,6 * # |
| Тр+с-лимф | 17 | 14 | 82,4 | 268,1 \pm 124,6 ## | 16 | 9 | 56,3 | 116,4 \pm 89,4 |
| Контроль | | | | ≤ 50 | | | | |
| ИЛ-4 | | | | | | | | |
| Традицион. | 29 | 17 | 58,6 | 162,4 \pm 68,3 ## | 18 | 10 | 55,6 | 81,6 \pm 28,4 * # |
| Тр+аутоц. | 20 | 13 | 65,0 | 87,0 \pm 33,3 ## | 15 | 5 | 33,4 | 46,6 \pm 28,3 # |
| Тр+с-лимф | 17 | 17 | 100 | 157,8 \pm 16,4 ## | 16 | 11 | 68,8 | 60,9 \pm 18,3 ** # |
| Контроль | 10 | | | 27,7 \pm 9,8 | | | | |

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри групп до лечения и после лечения; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,02$, ### – $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем.

Лечение *аутологичными цитокинами* также приводило к достоверному снижению числа больных глаз с гиперконцентрациями IgA и IgM ($p < 0,01$, $p < 0,01$) и средних уровней этих иммуноглобулинов до показателей нормы.

Аналогичное, но более выраженное действие зафиксировано у больных, леченных с включением в терапию *суперлимфа*: ни в одном случае не отмечалось высоких уровней IgA и IgM и величина средних показателей сопоставима с данными контроля (Табл. 45, 46).

Интересны также данные о влиянии проводившейся терапии на показатели локального цитокинового статуса.

Исследование результатов локального применения *аутологичных цитокинов* показало выраженный эффект на содержание всех трёх цитокинов в слезе ($p < 0,01$).

Наибольшей значимости он был для ИЛ-1 β : в 10 раз меньше больных глаз с высокими показателями ($p < 0,01$) и средние концентрации как в больном, так и в парном глазу снизились до контрольных. Также значимым оказалось воздействие на содержание Ил-4: в 2 раза уменьшилось число больных глаз с гиперконцентрациями и средние уровни как в больном, так и в парном глазу были сопоставимы с нормой.

Продукция ФНО- α после лечения также резко снизилась ($p < 0,01$), но и в больном и в здоровых глазах оставалась достоверно выше показателей нормы.

Ярко выраженный эффект влияния на местный цитокиновый статус зафиксирован при лечении *суперлимфом*.

После лечения достоверно уменьшались средние уровни всех изучаемых цитокинов ($p < 0,01$). Вдвое уменьшилось ($p < 0,01$) число больных и здоровых с гиперсекрецией ИЛ-1 β , однако средние уровни в слезе больного глаза превышали показатели нормы ($p < 0,01$).

Таблица 45

Иммуноглобулины А, М, G слёзной жидкости (г\л) в динамике лечения традиционными препаратами
и сочетанием с цитокинотерапией (больные глаза)

| Иммун. показат. Вид лечения | N Число глаз | До лечения | | | | | N Число глаз | После лечения | | | | |
|--------------------------------------|--------------------|------------|------|-----|------|---------------|--------------------|---------------|------|-----|------|----------------|
| | | ↑ | | ↓ | | M±m | | ↑ | | ↓ | | M±m |
| | | Абс | % | Абс | % | | | Абс | % | Абс | % | |
| IgA | | | | | | | | | | | | |
| Традицион. | 19 | 13 | 68,4 | 3 | 15,8 | 0,9±0,2 | 18 | 8 | | | | |
| Тр+аутоц. | 12 | 10 | 83,3 | 1 | 8,3 | 1,0±0,1 # | 12 | 3 | 44,4 | 8 | 44,4 | 0,6±0,2 * |
| Тр+с-лимф. | 17 | 14 | 82,4 | 0 | 0 | 1,0±0,1 # | 17 | 0 | 25,0 | 6 | 50 | 0,5±0,2 ** |
| Контроль | 8 | | | | | 0,7±0,1 | 17 | 0 | 0 | 14 | 82,4 | 0,4±0,1 ** |
| IgM | | | | | | | | | | | | |
| Традицион. | 19 | 9 | 47,4 | | | 0,158±0,083 # | 18 | 2 | 11,1 | | | 0,034±0,035 * |
| Тр+аутоц. | 12 | 9 | 75,0 | | | 0,140±0,059 # | 12 | 2 | 16,7 | | | 0,026±0,032 ** |
| Тр+с-лимф. | 17 | 8 | 47,1 | | | 0,104±0,057 | 17 | 0 | 0 | | | 0,002±0,003 ** |
| Контроль | 8 | | | | | 0,038±0,036 | | | | | | |
| IgG | | | | | | | | | | | | |
| Традицион. | 19 | 1 | 5,3 | | | 2,4±0,7 # | 18 | 0 | 0 | | | 1,8±0,6 # |
| Тр+аутоц. | 12 | 5 | 41,7 | | | 3,7±0,9 | 12 | 3 | 25,0 | | | 2,7±1,1 |
| Тр+с-лимф. | 17 | 2 | 11,8 | | | 3,1±0,4 | 17 | 0 | 0 | | | 2,0±0,4 * # |
| Контроль | 8 | | | | | 3,5±0,7 | | | | | | |

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,005 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри групп до лечения и после лечения;
– p<0,05 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем.

Таблица 46

Иммуноглобулины А,М,С слёзной жидкости (г/л) в динамике лечения традиционными препаратами и сочетанием с цитокинотерапией (здоровые глаза).

| Иммун. показат. Вид лечения | N Число глаз | До лечения | | | | | N Число глаз | После лечения | | | | |
|--------------------------------|-----------------|------------|------|-----|------|-------------|-----------------|---------------|-----|-----|------|---------------|
| | | ↑ | | ↓ | | M±m | | ↑ | | ↓ | | M±m |
| | | Абс | % | Абс | % | | | Абс | % | Абс | % | |
| IgA | | | | | | | | | | | | |
| Традицион. | 13 | 4 | 30,8 | 2 | 15,4 | 0,6±0,2 | 12 | 1 | 8,3 | 7 | 58,3 | 0,5±0,1 |
| Тр+аутоц. | 8 | 1 | 12,5 | 6 | 75,0 | 0,5±0,2 | 8 | 0 | 0 | 7 | 87,5 | 0,2±0,2 # |
| Тр+с-лимф. | 17 | 2 | 11,8 | 12 | 70,6 | 0,4±0,1 # | 17 | 0 | 0 | 17 | 100 | 0,2±0,1 # |
| Контроль | 8 | | | | | 0,7±0,1 | | | | | | |
| IgM | | | | | | | | | | | | |
| традиционн | 13 | 1 | 7,7 | | | 0,033±0,054 | 12 | 1 | 8,3 | | | 0,009±0,016 |
| Тр+аутоц. | 8 | 2 | 25,0 | | | 0,044±0,057 | 8 | 0 | 0 | | | 0,001±0,02 |
| Тр+с-лимф. | 17 | 1 | 5,9 | | | 0,001±0,002 | 17 | 0 | 0 | | | 0,001±0,001 |
| Контроль | 8 | | | | | 0,038±0,036 | | | | | | |
| IgG | | | | | | | | | | | | |
| Традицион. | 13 | 0 | 0 | | | 1,6±0,4 ## | 12 | 0 | 0 | | | 1,1±0,3 ### |
| Тр+аутоц. | 8 | 0 | 0 | | | 1,8±0,8 # | 8 | 0 | 0 | | | 1,5±0,8 ## |
| Тр+с-лимф. | 17 | 0 | 0 | | | 1,5±0,2 ## | 17 | 0 | 0 | | | 1,2±0,2 * ### |
| Контроль | 8 | | | | | 3,5±0,7 | | | | | | |

Примечание: * – p<0,05 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри групп до лечения и после лечения; # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,005 по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем.

Аналогичное действие *суперлимфа* отмечено на содержание ФНО- α : достоверное снижение средних уровней цитокина ($p < 0,01$) в больном глазу, но превышение контрольных показателей.

Более выраженное действие *суперлимф* оказывал на гиперсекрецию ИЛ-4: после лечения достоверно уменьшалось число больных и здоровых глаз с его гиперконцентрациями ($p < 0,01$, $p < 0,01$) и средние уровни снизились до нормативных.

Применение традиционной терапии приводило к достоверному снижению ($p < 0,01$) средних концентраций всех цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4) в слезе больного глаза. Однако уровни ИЛ-1 β , ФНО- α после лечения не достигали показателей нормы ($p < 0,01$). Сопоставимым с нормативами было лишь содержание ИЛ-4 в слезе больного глаза.

Исследование слёзной жидкости парного (здорового) глаза в динамике лечения показало снижение до нормы концентрации ФНО- α и ИЛ-4 в отличие от ИЛ-1 β , уровни которого продолжали оставаться повышенными в сравнении с контрольными ($p < 0,01$).

Результаты проведенного сравнительного изучения эффекта воздействия трёх видов терапии на локальный цитокиновый статус свидетельствуют о том, что комбинированная терапия (с включением либо аутологических, либо гетерологических цитокинов-суперлимф) оказывается результативней, чем традиционная базисная терапия: уменьшалось число больных глаз с гиперконцентрациями цитокинов и снижение средних уровней их более выраженное и резкое.

Сравнение данных воздействия комбинированного с *аутоцитокинами* лечения и с *суперлимфом* установило некоторое сходство и различие их действия. Сходным оказалось влияние на концентрации ФНО- α и в больном и в здоровом глазу (кратность снижения – в 4 раза) и одинаковая величина средних уровней, не достигающая нормативов.

Различие состояло в более выраженном действии *аутоцитокинотерапии*, чем *суперлимфа* на концентрации ИЛ-1 β , которые снижались более

резко ($12,8 \pm 5,9$ и $40,1 \pm 27,4$ соответственно $p < 0,01$), достигая нормы, практически в слезе всех больных глаз ($8,3\%$ и $41,2\%$ соответственно $p < 0,01$).

Аналогичным было действие этих видов терапии на содержание в слезе больного глаза ИЛ-4. Одинаково уменьшалось число больных глаз с гиперпродукцией ИЛ-4 (50% и $52,9\%$ соответственно) и средние уровни его ($57,7 \pm 18,4$ и $51,1 \pm 7,6$ соответственно) соответствовали контролю.

Таблица 47

Цитокины ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 (пкг/мл) слёзной жидкости в динамике лечения традиционными препаратами и сочетанием с цитокинотерапией (больные глаза)

| Иммун. показат. Вид лечения | N | До лечения | | | N | После лечения | | |
|--------------------------------|----|------------|------|----------------|----|---------------|------|----------------|
| | | ↑ | | M±m | | ↑ | | M±m |
| | | абс | % | | | абс | % | |
| ИЛ-1 β | | | | | | | | |
| Традицион. | 19 | 19 | 100 | 231,3±61,8 ## | 18 | 15 | 83,3 | 123,5±37,1 * # |
| Тр+аутоц. | 12 | 11 | 91,7 | 353,50±56,4 # | 12 | 1 | 8,3 | 12,8±5,9 ** |
| Тр+с-лимф. | 17 | 17 | 100 | 149,1±53,4 # | 17 | 7 | 41,2 | 40,1±27,4 ** |
| Контроль | 13 | | | 19,1±6,2 | | | | |
| ФНО- α | | | | | | | | |
| Традицион. | 19 | 19 | 100 | 276,0±65,7 ## | 18 | 16 | 88,9 | 136,2±48,4 * # |
| Тр+аутоц. | 12 | 12 | 100 | 204,0±41,9 ### | 12 | 8 | 66,7 | 49,4±16,6 * # |
| Тр+с-лимф. | 17 | 17 | 100 | 242,1±42,6 ### | 17 | 12 | 70,6 | 53,3±17,7 * # |
| Контроль | 13 | | | 25,9±5,8 | | | | |
| ИЛ 4 | | | | | | | | |
| Традицион. | 19 | 19 | 100 | 113,2±16,8 # | 18 | 8 | 44,4 | 63,7±21,2 * |
| Тр+аутоц. | 12 | 11 | 91,7 | 238,4±92,0 ## | 12 | 6 | 50 | 57,7±18,4 ** |
| Тр+с-лимф. | 17 | 17 | 100 | 219,7±147,1 # | 17 | 9 | 52,9 | 51,1±7,6 * |
| Контроль | 12 | | | 44,3±13,2 | | | | |

Примечание: * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,0005$ по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри группы до лечения и после лечения; # – $p < 0,01$, # # – $p < 0,05$, ### – $p < 0,0005$ по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем.

Таблица 48

Цитокины ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 (пкг/мл) слёзной жидкости в динамике лечения традиционными препаратами и сочетанием с цитокинотерапией (здоровые глаза)

| Иммун. показат. Вид лечения | N | До лечения | | | N | После лечения | | |
|--------------------------------|----|------------|------|---------------------|----|---------------|------|---------------------|
| | | ↑ | | M \pm m | | ↑ | | M \pm m |
| | | Абс | % | | | Абс | % | |
| ИЛ-1 β | | | | | | | | |
| Традицион. | 13 | 13 | 100 | 96,0 \pm 24,2## | 12 | 9 | 75,0 | 47,6 \pm 17,1*# |
| Тр+аутоц. | 8 | 8 | 100 | 74,1 \pm 17,0## | 8 | 1 | 12,5 | 12,8 \pm 5,9** |
| Тр+с-лимф. | 17 | 13 | 76,5 | 41,2 \pm 13,1# | 17 | 6 | 35,3 | 23,7 \pm 8,1* |
| Контроль | 13 | | | 19,1 \pm 6,2 | | | | |
| ФНО- α | | | | | | | | |
| Традицион. | 13 | 9 | 69,2 | 58,0 \pm 19,0# | 12 | 6 | 50,0 | 35,6 \pm 6,0*# |
| Тр+аутоц. | 8 | 8 | 100 | 115,0 \pm 13,6### | 8 | 6 | 75,0 | 43,5 \pm 12,5***# |
| Тр+с-лимф. | 17 | 17 | 100 | 85,3 \pm 16,6# | 17 | 4 | 23,5 | 28,6 \pm 11,5* |
| Контроль | 13 | | | 25,9 \pm 5,8 | | | | |
| ИЛ 4 | | | | | | | | |
| Традицион. | 13 | 6 | 46,2 | 62,5 \pm 10,4# | 12 | 2 | 16,7 | 33,8 \pm 8,9* |
| Тр+аутоц. | 8 | 4 | 50 | 75,6 \pm 29,3 | 8 | 1 | 12,5 | 37,3 \pm 21,6 |
| Тр+с-лимф. | 17 | 15 | 88,2 | 73,8 \pm 10,2# | 17 | 0 | 0 | 27,5 \pm 5,0** |
| Контроль | 12 | | | 44,3 \pm 13,2 | | | | |

Примечание:* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,0005$ по t-критерию Стьюдента при сравнении данных внутри группы до лечения и после лечения; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,0005$ по t-критерию Стьюдента при сравнении данных до лечения и после лечения с контролем.

Динамика показателей локального иммунного ответа позволила сравнить иммуномодулирующий эффект использованных в работе видов локальной терапии. Как показали наши исследования, существующие в активном периоде увеита патологические корреляционные взаимосвязи между ФНО- α – IgA ($r=0,38$ $p < 0,01$), ФНО- α – IgG ($r=0,29$ $p < 0,05$), ИЛ-1 β – IgM ($r=0,39$ $p < 0,01$) под влиянием аутологических цитокинов исчезают, под влиянием суперлимфа образуется одна новая связь между ИЛ-1 β -IgA ($r=0,53$ $p < 0,05$)

на фоне исчезнувших других. В отличие от эффекта комбинированной с цитокинами терапии в результате действия традиционной терапии не только сохраняются исходные патологические связи между ФНО- α и IgA ($r=0,82$ $p<0,001$), ФНО- α – IgG ($r=0,59$ $p<0,02$), но и появляются новые связи между цитокинами-антагонистами и Ig: ИЛ-1 β – IgA ($r=0,72$ $p<0,001$), ИЛ-1 β – IgG ($r=0,45$ $p<0,05$) и ИЛ-4 – IgA ($r=0,75$ $p<0,001$), ИЛ-4 – IgG ($r=0,60$ $p<0,01$).

Корреляционные взаимосвязи между показателями локального иммунного ответа до и после лечения различными видами терапии.

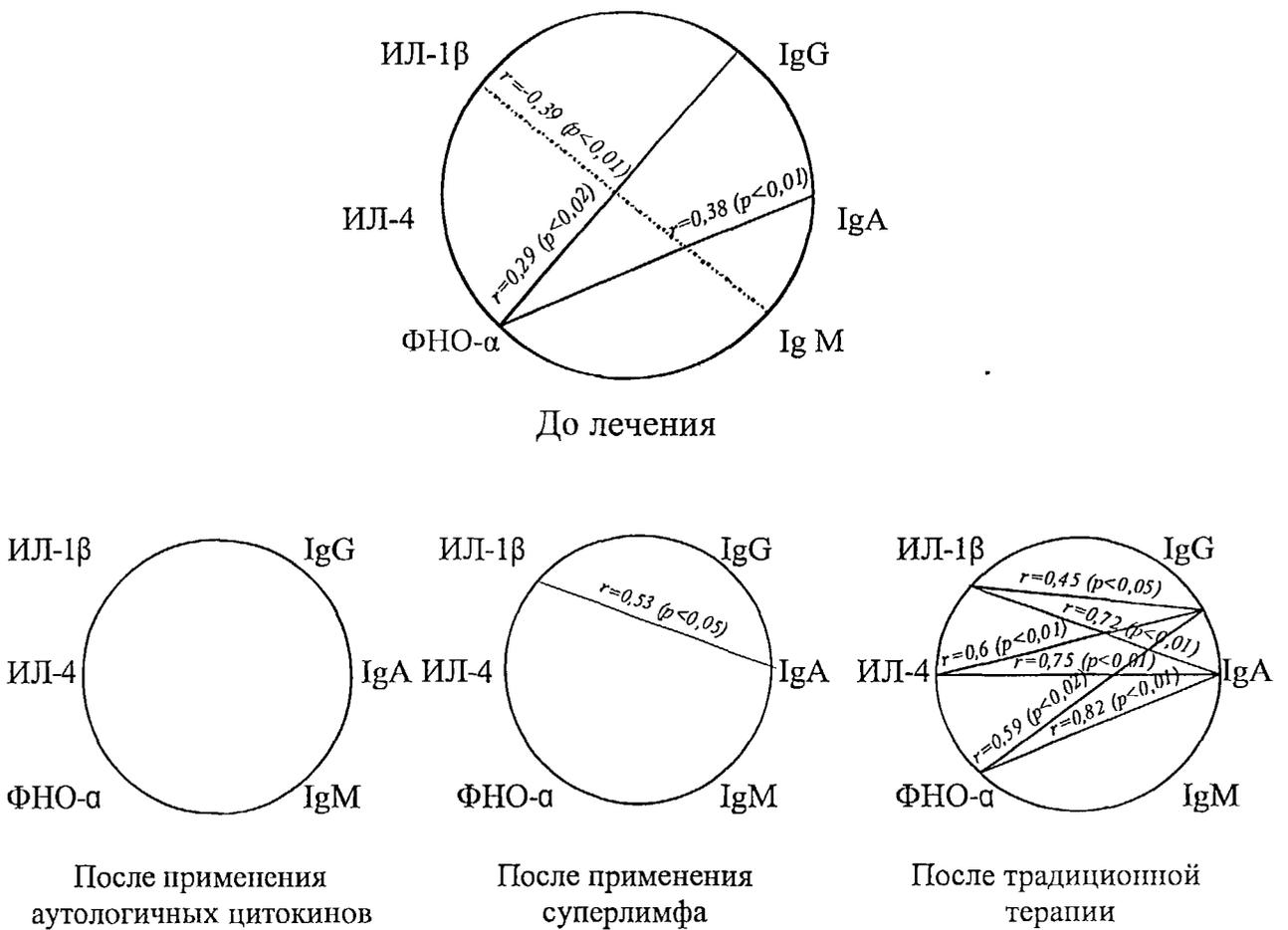


Рис. 23.

Оценивая полученные результаты, можно думать о недостаточной устойчивости лечебного эффекта традиционной терапии, основываясь на сохранности исходно патологических связей ФНО- α и IgA и G. Вместе с тем решающим критерием данного предположения может служить непродолжительный период ремиссии увеита с последующим развитием рецидива.

Резюме. Совокупность полученных результатов свидетельствует о существенном положительном клиническом и иммуномодулирующем эффекте комбинированной с *аутологичными* и гетерологичными (*суперлимф*) цитокинами терапии: раннее купирование воспалительного процесса, сокращение сроков стационарного лечения, нормализация показателей Т-клеточного, гуморального и цитокинового системного и локального иммунного статуса.

Анализ обобщённых данных динамики иммунологических показателей под влиянием иммуномодулирующей (цитокиновой) и традиционной терапии позволил установить основные структуры – мишени иммунной системы или так называемые «точки приложения» направленности эффективного воздействия аутологичных и гетерологичных (суперлимф) цитокинов (Табл. 49).

Общими точками приложения для одинаково эффективного воздействия цитокинотерапии явились: – субпопуляции Т-лимфоцитов и как следствие иммунорегуляторный индекс: – сывороточный IgA, сывороточный IgE, сывороточные цитокины ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4: – продукция цитокинов слёзной жидкости ФНО- α , ИЛ-4.

Различия в направленности иммуномодулирующего действия были невелики. *Аутологичные цитокины* наиболее эффективное действие оказывали на: – Т-тфр лимфоциты, – секрецию Ил-1 β в слезе больного глаза.

Характерными структурами-мишенями воздействия *суперлимфа* служили: – Т-тфч лимфоциты; – сывороточный IgG; – фагоцитарное число.

Выявленные различия (степень выраженности) в направленности действия использованной цитокинотерапии могут быть обусловлены, вероятно, различием в составе набора цитокинов. Знание “точек приложения” и направленности действия иммунотропных препаратов обеспечивает врачу возможность выбора иммуномодулятора в соответствии с нарушениями в иммунограмме больного. Хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов и осложнений, субъективного дискомфорта определяют достоинства цитокинотерапии, что в комплексе с высоким лечебным и иммунологическим эффектом позволяет

рекомендовать применявшиеся виды локальной цитокинотерапии в клиническую практику с целью оптимизации лечения больных увеитами.

Таблица 49

Точки приложения и эффективность различных видов терапии

| Иммунологические показатели | Традиционная этнопатогенетическая терапия | Аутоцитокинотерапия | «Суперлимф» |
|--|---|---------------------|-------------|
| 1. Т-л Е-РОК | — | — | — |
| 2. Т-геоф./рез. (Т-хелп./инд.) | — | ↑ + | — |
| 3. Т-геоф./чувст. (Т-супр./цитотокс.) | — | ± | + |
| 4. ИРИ | ± | ↓ + | ↓ + |
| 5. IgA | ↓ + | ↓ + + + | ↓ + + + |
| 6. IgM | ↑ + + + | — | — |
| 7. IgG | — | ± | ↑ + + |
| 8. Ig E | ↓ + | ↓ + + + | ↓ + + + |
| 9. ЦИК | — | — | ± |
| 10. ФИ | — | — | ± |
| 11. ФЧ | — | ± | + |
| Цитокины сыворотки: | | | |
| 12. ИЛ-1β | ↓ + + | ↓ + + | ↓ + + |
| 13. ФНО-α | ↓ + | ↓ + + | ↓ + + |
| 14. ИЛ-4 | ↓ + + | ↓ + + + | ↓ + + + |
| Цитокины СЖ больного глаза | | | |
| 15. ИЛ-1β | ↓ + + | ↓ + + + | ↓ + + |
| 16. ФНО-α | ↓ + + | ↓ + + | ↓ + + |
| 17. ИЛ-4 | ↓ + + | ↓ + + + | ↓ + + + |
| Цитокины СЖ парного(здорового) глаза | | | |
| 18. ИЛ-1β | ↓ + | ↓ + + + | ↓ + + + |
| 19. ФНО-α | ↓ + + | ↓ + | ↓ + + + |
| 20. ИЛ-4 | ↓ + + + | ↓ + + + | ↓ + + + |

Примечание: — нет эффекта, ± тенденции к нормализации показателей, от + до + + + степень выраженности позитивного эффекта; ↑ — повышение показателей, ↓ — снижение показателей.

Заключение

Проблема эндогенных увеитов является одной из наиболее актуальных в офтальмологии в связи со значительной распространённостью этого заболевания, многообразием этиологических факторов, сложностью патогенеза, обуславливающих хроническое и рецидивирующее течение заболевания, высокой частотой осложнений, приводящих к инвалидности по зрению.

По данным литературы, в патогенезе эндогенных увеитов участвуют различные звенья иммунной системы.

Особая роль отводится цитокиновому статусу. Рядом авторов показана роль цитокинов ИЛ-1 β ; ФНО- α ; ИЛ-4; ИФН- α в патогенезе инфекционных и аутоиммунных увеитов [5, 65, 79, 98, 119, 124, 149, 150]. Литературные данные указывают, что цитокины, выполняющие роль факторов роста, дифференцировки и активации иммунокомпетентных клеток, являются эндогенными иммуномодуляторами.

На сегодняшний день накоплен опыт по применению эндогенных иммуномодуляторов в составе лечебных схем в иммунологии, онкологии, гинекологии, гематологии. В отечественной офтальмологии цитокинотерапия проводилась при проникающих ранениях глаза, ожогах, вирусных кератитах, в послеоперационном периоде глаукомы, экстракции катаракты [18, 29, 56, 58, 94, 138]. В то же время существуют единичные исследования, посвящённые возможности применения цитокинов ИЛ-2, ИЛ-13 у больных увеитами в лечебных целях [111, 131, 176, 180].

Целью работы явилось изучение клинической и иммунологической эффективности локального применения аутологичных и гетерологичных (суперлимф) цитокинов в комплексном лечении больных увеитами.

Было обследовано и пролечено 103 пациента в возрасте от 18 до 64 лет, мужчин – 52, женщин – 51. В зависимости от способа терапии больные были разделены на 3 клинические группы:

1-я группа (61 пациент) – больные, которые получали традиционную терапию;

2-я группа (25 пациентов) – больные, получавшие наряду с традиционной терапией местно комплекс аутоцитокинов;

3-я группа (17 пациентов) – больные, в терапии которых использовались традиционные препараты и местно суперлимф.

Группы больных были составлены произвольно и тождественны по клиническим и иммунологическим показателям.

Контрольную группу составили 50 клинически здоровых доноров обоего пола в возрасте 18-49 лет. Всем больным проводилось традиционное офтальмологическое и общеклиническое обследование. Клиническую эффективность лечения оценивали по балльной методике.

Иммунологические исследования включали реакции: Е-РОК по определению Т-лимфоцитов и субпопуляций, Манчини для определения уровня сывороточных иммуноглобулинов основных изотипов, твёрдофазный иммуноферментный метод определения IgE. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом преципитации в полиэтиленгликоле (ПЭГ-6000) – 4,0% при волне 280 нм.

Функцию фагоцитирующих клеток оценивали на основании исследования фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови в тесте с латексом.

Количественная оценка уровней ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 в сыворотке крови и слезе больных увеитами проводилась методом ИФА с помощью набора реагентов Pro-Con ИЛ-1 β , Pro-Con – TNF- α , Pro-Con – ИЛ-4 (Санкт-Петербург; ТОО «Протеиновый контур»).

С целью этиологической и дифференциальной диагностики проводилось: – определение антител к токсоплазмам, вирусу герпеса, цитомегаловирусу (ЦМВ), микобактериям туберкулёза проводилось методом ИФА, исследование соскобов конъюнктивы на наличие антигенов герпеса, ЦМВ, аденовирусов – МФА, внутрикожные пробы с туберкулином и последующим наблюдением за очаговой реакцией в глазу.

Выделение комплекса эндогенных цитокинов, использовавшихся в лечении, осуществлялось по методу, предложенному Л.В. Ковальчуком и Л.В. Ганковской, 1989 г. Количественное определение ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 в супернатантах проводили по методике, аналогичной определению в сыворотке крови. Количество общего белка в супернатанте определяли по Лоури спектрофотометрическим методом. Биологическую активность супернатантов оценивали в тесте фагоцитарной активности нейтрофилов. Супернатант, содержащий комплекс эндогенных цитокинов, расфасовывали в стерильные флаконы и хранили в морозильном отделении холодильника при t -20°C. Лечение аутоцитокинами проводилось в течение 8-10 дней в инстилляциях супернатанта в комплексе с базисной этиопатогенетической терапией: по 2 капли 5 раз в день.

Суперлимф является стандартизированной лекарственной формой комплекса цитокинов, включающего факторы роста, про и противовоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ТФР, МИФ, ИФН- γ); секретируемые лейкоцитами периферической крови свиньи. Лечение проводилось в течение 8-10 дней в комплексе с базисной терапией по 2 капли 5 раз в день. Основным механизмом действия комплекса цитокинов связан с активацией фагоцитоза макрофагами и нейтрофилами, выработкой ими активных форм кислорода и азота. Обладая каскадностью, паракринным и плеiotропным эффектом цитокины стимулируют деятельность иммунокомпетентных клеток Т- и В-клеточного ряда. Кроме того, под влиянием эндо- и экзогенных цитокинов происходит изменение собственного цитокинового фона тканей, что индуцирует приток в очаг мононуклеарных фагоцитов, в связи с чем воспалительная реакция приобретает локальный и менее выраженный характер. В свою очередь усиление функциональной активности макрофагов и иммунорегуляторных клеток способствует более быстрой резорбции продуктов распада и усилению репаративных процессов.

В структуре обследованных больных (103 чел. – 114 глаз) преобладали увеиты передней локализации (85 больных – 82,5%, 93 глаза – 81,6%) с односторонним первичным процессом (92 человека – 90,6%) в активном периоде, задние увеиты у 10,7% больных, с генерализованной формой было 6,8% больных.

С высокой частотой определялись признаки раздражения цилиарного тела, такие, как светобоязнь, боль, инъекция глазного яблока – (97,6%; 88,2%; 96,4%). Передние и генерализованные увеиты сопровождалась наличием преципитатов на задней поверхности роговицы с преобладанием мелких множественных преципитатов в 73,1% больных глаз, формировались задние синехии в 96,5% больных глаз, отмечалась реакция со стороны стекловидного тела в 96,8% больных глаз. В 11,4% (13) больных глаз у 13% (12) больных был зафиксирован подъем ВГД, преимущественно у больных с системными заболеваниями, 5 больных (6 глаз).

Задний увеит наблюдался у 10,7% (11) больных и сопровождался реакцией со стороны стекловидного тела у 3-х больных (3 глаза). При офтальмоскопии выявлялись очаги, свежие и нередко старые. Центральный хориоретинит с наличием единичных свежих очагов зафиксирован у 4-х больных; парамакулярное и периферическое расположение наблюдалось у 2-х больных и диссеминированный процесс отмечался у 4-х больных.

Генерализованная форма увеита была у 6,8% (7) больных (10) глаз. Процесс протекал с преципитатами, экссудатом в стекловидном теле, хориоретинальными очагами на глазном дне, и у 5 из 7 больных была определена туберкулёзная этиология процесса с преобладанием очагового увеита и расположением свежих крупных очагов парамакулярно и на периферии.

У 78,5% больных на основании иммунологических, рентгенологических тестов и анамнестических данных установлена этиологическая структура. Наибольший удельный вес составили больные увеитом на фоне системных заболеваний – 34,9% (36 больных); увеиты вирусной этиологии – 27,2%

(28 человек); офтальмотуберкулез – 9,7% (10 больных). В единичных случаях представлены увеиты сифилитической природы – 2,9% (3 больных), на фоне инфицированности токсоплазмами и гломерулонефрита по 1,9% (2 человека). Неустановленной этиология осталась у 21,5% (22 больных).

Как видно из полученных данных, довольно значительной оказалась группа увеитов вирусной этиологии. Диагноз увеитов вирусной этиологии был поставлен по совокупности данных эпидемиологического анамнеза, результатов иммунологического и серологического исследования. Герпес – вирусная этиология увеита была установлена у 13 больных на основании выявления антигена вируса герпеса в соскобе конъюнктивы, высоких титров антител IgG и анамнестических данных (частые обильные внеглазные высыпания). В группу вирусной этиологии были отнесены 10 больных, у которых увеит развился на фоне острого респираторного заболевания в сроки 3-4 дня после начала заболевания, сопровождался высоким подъемом температуры до 39,2° С. Также в эту группу были включены 4 больных с постгриппозным увеитом и 1 больной с увеитом на фоне ветряной оспы. Таким образом, группу увеитов вирусной этиологии составили 28 больных.

При исследовании сывороток 49 больных антитела класса IgG к токсоплазмам были выявлены у 30,6% больных (15 из 49). Эти данные свидетельствуют об инфицированности, но учитывая, что другие методы этиологической диагностики не проводились, диагноз токсоплазмоза этим больным выставлен не был. Однако 2-м больным с титром 780 МЕ/мл при отрицательных результатах других методов этиологической и дифференциальной диагностики при отсутствии клинических признаков общесоматической патологии был поставлен диагноз заднего увеита на фоне инфицированности токсоплазмами.

Туберкулёзная этиология увеита установлена на основании данных анамнеза, рентгенологического, клинико-лабораторного исследования, иммунологических тестов у 10 больных. Положительная внутрикожная проба с

туберкулином с 2 Т.Е. и 5 Т.Е. наблюдалась у 9 больных. У 1 больного была диагностирована туберкулёзная инфильтрация S1, S2, S6 правого лёгкого в стадии распада.

Сифилитическая этиология увеита была установлена на основании положительной реакции Вассермана у 3-х больных.

У 21,5% больных причина заболевания осталась неустановленной, что диктует необходимость совершенствования этиологической диагностики.

При анализе клинической симптоматики нами были установлены некоторые особенности и различия в клинической картине увеитов, развившихся на фоне системных заболеваний и вирусной инфекции.

Общими симптомами для этих этиологических групп явились: – передняя локализация (88,9% при системных заболеваниях и 100% больных при вирусной этиологии), одностороннее поражение (91,7% и 92,8% больных соответственно), выраженные субъективные признаки заинтересованности цилиарного тела (83,3% и 100% больных), подъём ВГД (13,8% и 14,3% больных соответственно). Различия выражались: – при увеитах на фоне системных заболеваний развитием мощных, плохо поддающихся рассасыванию синехий (27,8% больных), высокой частотой вовлечения в процесс стекловидного тела (90,2% больных); для вирусных увеитов характерными были: – высокая частота мелких множественных преципитатов (92,8% больных); – наличие «нежных» синехий, легко поддающихся действию мидриатиков (71,4% больных).

При увеитах туберкулёзной этиологии наблюдалась разнообразная клиническая симптоматика. Но учитывая малое количество наблюдений очень трудно выделить какие-либо характерные особенности. Нельзя не обратить внимание на тот факт, что у половины больных процесс носил генерализованный характер.

Анализ анамнестических данных и осмотр специалистов разного профиля выявил у подавляющего числа больных (81,6% – 84 человека из 103 об-

следованных) признаки иммунологической недостаточности с преобладанием двух типов – инфекционного синдрома (1 тип) – 41,7% (43 человека) и аутоиммунного синдрома (3 тип) – 33% (34 человека), что согласуется с литературными данными об изначальной иммунокомпрометированности больных, что может служить фактором, предрасполагающим к развитию увеита.

В иммунном статусе больных активным увеитом основные нарушения иммунитета были связаны с изменениями в Т-клеточном, гуморальном иммунитете, фагоцитарной защите, цитокиновом статусе, что свидетельствует о задействованности всех звеньев иммунной системы.

У наших больных чаще других обнаруживался дефицит Т-тфч лимфоцитов (48,4%) больных, повышенный ИРИ (47,4%), гиперконцентрации IgA (52,6%) больных. Данные изменения являются характерными для системных заболеваний соединительной ткани и увеитов, развивающихся на фоне этих заболеваний. Таким образом, результаты наших исследований подтверждают наличие у 33% больных верифицированных системных заболеваний и предполагают у части больных скрытое, торпидное течение этих болезней без проявления симптомов со стороны других органов.

Впервые нашими исследованиями были установлены высокие концентрации IgE у 78% больных со средними показателями, достоверно превышающими показатели контроля, у лиц даже без каких-то аллергических проявлений. Трактовка полученных результатов неоднозначна. С одной стороны, можно думать о развитии аллергического компонента при эндогенных увеитах, что патогенетически обосновывает необходимость применения антигистаминных препаратов. С другой стороны, согласно литературным данным, роль IgE не ограничивается участием в клинически проявляющейся симптоматике аллергии. Есть состояния (коклюш, нефротический синдром, ревматоидный артрит, болезни печени и т.д.), при которых возникают изменения продукции IgE. Всё вышесказанное позволяет думать о аллергическом фоне, своеобразной гипер IgE реакции при эндогенных увеитах. К сожалению,

сравнить с данными других авторов не представляется возможным, так как в офтальмологии подобных работ нам не встретилось.

При исследовании фагоцитоза оказалось, что у 42,6% больных был понижен фагоцитарный индекс и у 56,4% фагоцитарное число, хотя их средние показатели не отличались от показателей контроля, что говорит о недостаточной фагоцитарной защите и инфекционной уязвимости больных увеитами.

Значительные изменения обнаружены в системном и локальном цитокиновом статусе. Уровень исследованных цитокинов ИЛ-1 β ; ФНО- α ; ИЛ-4 в сыворотке крови был повышен у подавляющего числа больных (87,9%; 72,5%; 69,7% соответственно). Средние их показатели достоверно отличались от показателей контроля ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). Это согласуется с литературными данными о цитокинах ИЛ-1 β и ФНО- α , как ключевых медиаторах воспаления [75, 104, 109, 126, 167]. Повышение уровня ИЛ-4 на фоне повышенных провоспалительных цитокинов можно расценивать, как компенсаторное [47, 93, 149]. Учитывая, что число больных с гиперсекрецией ИЛ-4 (69,7%) достоверно меньше числа больных с гиперсекрецией ИЛ-1 β (87,9%) ($p < 0,01$), можно думать о дисбалансе про и противовоспалительных цитокинов. Полученные нами прямые корреляционные связи между показателями Т-тфч клеток и ИЛ-4 подтверждают положение о Т-тфч лимфоцитах (Th-2), как продуценте ИЛ-4 и наши данные о недостаточности для баланса ИЛ-4, обусловленного дефицитом Т-тфч клеток. Полученные данные говорят о том, что локальное воспаление в глазу сопровождается дисбалансом цитокинов крови, регулирующих воспалительные процессы.

Изменения местного гуморального статуса были связаны с повышенным содержанием IgA ($p < 0,001$) и IgM ($p < 0,005$), в отличие от парного (здорового) глаза, где IgM обнаруживался в минимальных концентрациях. Гиперпродукция иммуноглобулинов класса А и М в больном глазу отражает усиление локального иммунного ответа в остром периоде увеита и согласуется с имеющимися данными других авторов [5, 17, 65, 82].

Параллельное изучение местного цитокинового статуса показало гиперсекрецию всех цитокинов почти в 100% больных глаз, и их концентрации достоверно превышали показатели контроля. Наши данные согласуются с данными И.Е. Пановой (1998) [65] о высоком содержании ИЛ-4 в слёзной жидкости при переднем увеите туберкулёзной этиологии, но не совпадают с данными других исследователей, выявлявших цитокины в слёзной жидкости больного глаза значительно реже (ИЛ-1 β не обнаруживался, ФНО- α – в 18% проб) [5, 79].

В слезе парного (здорового) глаза также определялось повышение уровня цитокинов, что говорит о иммунологической заинтересованности не только больного, но и здорового глаза по типу содружественной реакции.

Полученные нами прямые корреляционные связи между показателями Т-тфч клеток и ИЛ-4 подтверждают положение о Т-тфч лимфоцитах (Th-2), как источнике ИЛ-4, и наши данные о недостаточности для баланса продукции ИЛ-4, обусловленного дефицитом Т-тфч клеток. Прямые корреляции между ИЛ-4 и IgE согласуются с литературными данными о доминирующей роли ИЛ-4 при включении синтеза IgE [15, 47, 88, 149]. Взаимосвязь между ФНО- α и IgA, вероятно, можно расценивать как признак активности воспаления. Несколько сложнее для трактовки выявленная взаимосвязь между ФНО- α и IgE, опосредованная связью с ИЛ-4. Можно полагать, что продукция IgE, индуцированная ИЛ-4, в свою очередь, инициирует секрецию ФНО- α . С другой стороны, ФНО- α , согласно литературным данным, усиливая дифференцировку В-клеток, косвенно способствует выработке IgE.

Анализ корреляционных связей локального иммунного ответа и клинической симптоматики увеита свидетельствует об опосредованности провоспалительными цитокинами ИЛ-1 β и ФНО- α болевого симптома и изменений в передней камере, как показателей воспалительной реакции. Гиперпродукция IgM отражает клинические изменения в радужке. Связей между ИЛ-4 и

клиническими параметрами не обнаружено, что соответствует биологическим свойствам этого цитокина.

Картина корреляционных связей позволяет говорить о задействованности и сложных взаимоотношениях Т-клеточного, гуморального и цитокинового звеньев системного и местного иммунитета, опосредующих воспалительную реакцию и клиническую симптоматику активного увеита, что согласуется с литературными данными [108, 134, 190]. Дисбаланс цитокинов может стать одной из причин активации аутореактивных Т-лимфоцитов, так как в настоящее время известно, что воспалительная реакция определяется соотношением провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [93, 115, 136].

Исследован иммунологический статус в этиологических группах.

Во всех группах были выявлены изменения в Т-клеточном, гуморальном звеньях иммунитета, обнаружены изменения в цитокиновом статусе больных. Вместе с тем установлены некоторые особенности иммунного ответа.

При увеитах на фоне системных заболеваний выявлены нарушения в Т-клеточном – дефицит Т-тфч клеток у 59,4%, повышенный ИРИ у 59,4% больных, в гуморальном звене иммунитета – повышенный IgA у 50% больных. Обнаруженные высокие концентрации IgE у 65,2% больных, вероятно, могут служить индикатором аллергического компонента, обосновывают применение антигистаминных препаратов и антиоксидантов и позволяют по новому взглянуть на иммунопатогенез увеитов, учитывая литературные данные, что роль Ig E не ограничивается участием лишь в клинически проявляющейся симптоматике аллергии [15, 88]. При анализе показателей фагоцитоза отмечено увеличение фагоцитарного индекса у 40,6% больных и снижение фагоцитарного числа у 46,9% больных и хотя их средние показатели не отличались от показателей контроля, этот факт указывает на разбалансированность в системе фагоцитоза.

В цитокиновом статусе установлено резкое повышение концентрации цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4, характеризующая острый воспалительный про-

цесс в глазу, касающееся наиболее выраженной активности ИЛ-1 β . Выявленные изменения в исследованных звеньях иммунитета характерны для системных заболеваний [61, 82, 89, 134].

При увеитах вирусной этиологии определялись следующие изменения: – в Т-клеточном звене иммунитета – повышенное содержание у большей части больных Т-лимфоцитов (60,7% больных), обращает на себя внимание также дефицит Т-тфч клеток у 53,6% больных и высокий ИРИ у 53,6% больных, в гуморальном звене иммунитета наблюдались резко повышенные концентрации IgA у 60,7% больных и IgE у 95,0% больных.

Иммунологической особенностью для вирусных увеитов явилось снижение фагоцитарного индекса у 62,9% и фагоцитарного числа у 70,4% больных, что позволяет думать о супрессивной роли вирусов на фагоцитарный компонент иммунитета.

В цитокиновом статусе отмечались высокие концентрации всех исследованных цитокинов, но в отличие от увеитов на фоне системных заболеваний, отмечалась большая выраженность продукции ФНО- α и менее выраженная продукция ИЛ-4. Полученные данные свидетельствуют о том, что при вирусных увеитах изменения в различных звеньях иммунитета аналогичны изменениям при системных заболеваниях, что позволяет предположить триггерную роль вирусной инфекции в развитии аутоиммунных нарушений.

При офтальмотуберкулёзе не было выявлено выраженных нарушений в Т-клеточном, гуморальном звеньях иммунитета. Отличием от других этиологических групп явились низкие показатели фагоцитарного числа у 80% больных, что указывает на недостаточность фагоцитарной защиты при офтальмотуберкулёзе. Уровни изучаемых цитокинов были умеренно повышенными. Описанные выше изменения могут свидетельствовать о снижении иммунореактивности при туберкулёзной инфекции.

При увеитах неизвестной этиологии определялись нарушения как в Т-клеточном – повышенное содержание общего количества Т-лимфоцитов у

65% больных, так и в гуморальном звене иммунитета – повышенные уровни IgA и IgE у 70% и 85,7% больных соответственно, сниженные уровни IgG у 50% больных при повышенной системной секреции про и противовоспалительных цитокинов у 71,4% – 76,9% – 84,6% больных. Анализируя иммунограмму больных увеитами неизвестной этиологии, можно предположить, что у части больных определяются нарушения, характерные для системных болезней, которые могут быть прогностическим маркером заболеваний соединительной ткани.

Совокупность выявленных нарушений иммунитета является объективной предпосылкой для проведения иммунокорригирующей терапии. Комплексное лечение с цитокинами в сравнении с традиционной, базовой терапией показало высокую клиническую эффективность.

При сравнительном изучении клинических показателей в процессе лечения установлено, что к 3-м суткам болезненные явления, светобоязнь и инъекция сосудов глаза имели тенденцию к резкой регрессии при сочетанном лечении с цитокинами, в отличие от традиционной терапии.

Ощущения боли исчезли на 6 день при лечении суперлимфом у всех больных, под влиянием аутоцитокинов у 48,15% ($p < 0,01$) и лишь у 27,58%, леченных традиционно.

Явление светобоязни снизилось у 58% больных, леченных аутоцитокинами, у 50% – суперлимфом и у 27,6% больных, получавших традиционную терапию.

Инъекция глазного яблока уменьшилась под влиянием локального применения цитокинов на 6 день у 55,6% больных 2-ой группы, у 37,5% – 3-ей группы и 19% больных, получавших традиционную терапию.

Преципитаты при применении аутоцитокинов и суперлимфа к 10 дню рассосались у 96,3% ($p < 0,01$) и у 93,8% ($p < 0,05$) соответственно, при традиционной терапии только у 31% больных.

Воспалительный экссудат уменьшался, рассасывался на 10 день в стекловидном теле при аутоцитокинотерапии у 81,5% ($p < 0,001$), при комбинированной с суперлимфом у 92,3% ($p < 0,05$) и при традиционной терапии у 67,2% больных.

При анализе данных визометрии установлено, что острота зрения улучшилась на $0,42 \pm 0,10$ ($p < 0,01$) у больных 2-ой группы и $0,46 \pm 0,12$ ($p < 0,02$) – 3-ей группы, а у леченных традиционно лишь на $0,39 \pm 0,05$.

При сравнении клинической эффективности аутоцитокинотерапии и терапии, комбинированной с суперлимфом резких различий не выявлено. Вместе с тем, под влиянием аутоцитокинов быстрее исчезала симптоматика поражения цилиарного тела, а под влиянием суперлимфа быстрее рассасывались преципитаты, экссудат стекловидного тела. В целом, комбинированное лечение с цитокинами приводило к купированию воспалительного процесса на 3-4 дня раньше традиционного лечения, сокращению сроков лечения, не имело побочных явлений и системных реакций.

Сравнительное исследование иммунологических параметров показало сходство исходных данных во всех 3-х группах больных.

Применявшиеся методы лечения на содержание Т-лимфоцитов существенного влияния не оказали. После лечения отмечалась тенденция к нормализации Тсупр./цитотоксических субпопуляций под влиянием аутоцитокинов и суперлимфа, уменьшалось число больных с дефицитом Т-тфч клеток на 10% и 16% соответственно. Увеличилось число больных с нормализовавшимся ИРИ до 57,1% с 45% и до 50% с 41,2% при комбинированном лечении и до 41,2% с 32,7% при традиционной терапии с достоверным снижением средних показателей до контроля.

Полученные данные свидетельствуют о том, что локальное использование препаратов цитокинов недостаточно для необходимой системной Т-иммунорегуляции. Сохраняется высокий процент больных с дефицитом

Т-тфч клеток и высоким показателем ИРИ, указывающим на выраженность аутоиммунных нарушений.

Исследование значений гуморального иммунитета под влиянием проведенного лечения показало достоверность снижения концентрации IgA при всех схемах терапии, наиболее интенсивное при аутоцитокинотерапии. Нормализация концентраций IgG до показателей нормы происходила при использовании комплексной терапии, чего не обнаруживалось при традиционной терапии. На содержание показателей Ig M использованные виды лечения не оказали корригирующего действия.

Отчетливый эффект действия аутоцитокинов и суперлимфа в отличие от традиционной терапии наблюдался на содержание IgE. Достоверно уменьшилось ($p < 0,05$) число больных с высокими концентрациями IgE, леченных с помощью аутоцитокинотерапии и средний уровень IgE также достоверно снизился после лечения, но не достиг показателей нормы. Существенный результат зафиксирован у больных, леченных суперлимфом. Число больных с высоким содержанием IgE уменьшилось на 26% с достоверным снижением средних уровней до нормы, что может также служить патогенетическим обоснованием применения цитокинов.

Существенные различия в эффекте применявшихся видов терапии зарегистрированы в содержании сывороточных цитокинов. В каждой группе больных определялось достоверное снижение средних концентраций исследованных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4), однако нормализация показателей наступала только для ИЛ-4. Наибольшее влияние на провоспалительные цитокины ИЛ1 β , ФНО- α оказывала аутоцитокинотерапия, а на ИЛ-4 – суперлимф.

По данным литературы, причиной развития воспалительной реакции в глазу может стать дисбаланс или дефекты в цитокиновой сети, так как известно, что воспалительная реакция в значительной степени зависит от соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [136].

Полученные результаты о нормализации цитокинового статуса патогенетически обосновывают применение аутологичных цитокинов и гетерологичных цитокинов (суперлимф) в лечении эндогенных увеитов.

Динамика показателей локального иммунного ответа позволила сравнить иммуномодулирующий эффект использованных в работе видов локальной терапии.

При всех видах терапии снижались концентрации IgA и IgM, достигая контрольных, но наиболее выраженное действие зафиксировано у больных, леченных с включением в терапию суперлимфа. Сравнительный анализ воздействия 3-х видов терапии на локальный цитокиновый статус показал, что комбинированная терапия оказывается более результативной, чем традиционная: уменьшалось число больных глаз с гиперконцентрациями цитокинов и снижение их средних уровней было более выраженное и резкое.

Сравнение данных воздействия лечения комбинированного с аутоцитокинами и суперлимфом показало сходство и некоторое различие их действия. Сходным было влияние на концентрации ФНО- α и ИЛ-4 в больном и здоровом глазу.

Различие состояло в более выраженном действии аутоцитокинотерапии, чем суперлимфа на концентрации ИЛ-1 β , которые снижались и достигали нормы практически в слезе всех больных глаз.

Интересным является также то, что в локальном иммунном ответе существующие в активном периоде увеита патологические корреляционные связи под влиянием аутологичных цитокинов исчезают, под влиянием суперлимфа образуется одна новая связь, на фоне исчезнувших других. Под влиянием же традиционной терапии не только сохраняются исходные патологические связи, но и появляются новые, что позволяет думать либо о недостаточной устойчивости эффекта традиционной терапии, либо о включении дополнительных компенсаторных механизмов для обеспечения достигнутого клинического улучшения / выздоровления. Для полноты суждения необхо-

димы данные локального цитокинового статуса в отдалённые сроки наблюдения.

При анализе динамики иммунологических показателей под влиянием комбинированной с цитокинами иммуномодулирующей и традиционной терапии установлено “точки приложения” цитокиновых препаратов. Общим было воздействие на субпопуляции Т-лимфоцитов и иммунорегуляторный индекс, сывороточные IgA, IgE, сывороточные цитокины ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4, цитокины слёзной жидкости ФНО- α , ИЛ-4, различие состояло в следующем – аутоцитокины наиболее эффективно воздействовали на Т-тфр лимфоциты, секрецию ИЛ-1 β в слезе больного глаза; суперлимф на Т-тфч лимфоциты, сывороточный IgG, фагоцитарное число. Различия в действии этих препаратов объясняются, по видимому, небольшим различием в наборе состава цитокинов применявшихся препаратов. Полученные данные свидетельствуют о том, что по состоянию иммунной системы больных увеитами в активный период можно судить о том, насколько эффективно будет применение комбинированной терапии и дифференцированно подходить к назначению цитокинсодержащих препаратов.

Обобщенные результаты исследований указывают на положительный клинический и иммуномодулирующий эффект комбинированной с аутологичными и гетерологичными (суперлимф) цитокинами терапии. Хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов позволяет рекомендовать в клиническую практику применявшиеся виды комбинированной с цитокинами терапии увеитов.

Выводы

1. Увеиты являются иммуноопосредованным заболеванием с симптомами вторичного иммунодефицита, нарушениями в Т-клеточном, гуморальном, фагоцитарном и цитокиновом звеньях иммунитета, что обуславливает необходимость коррекции с помощью иммуотропных препаратов.
2. Первичный активный увеит характеризуется нарушениями в цитокиновой системе на локальном и системном уровнях с выраженной гиперсекрецией и дисбалансом про и противовоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4, более выраженными при увеитах на фоне системных заболеваний соединительной ткани и увеитах вирусной этиологии.
3. Определены клинические особенности увеитов при системных заболеваниях и вирусной этиологии. В клинической картине общими симптомами явились передняя локализация с односторонним поражением, цилиарной заинтересованностью, подъёмом ВГД. Различия выражались в наличии мощных синехий и высокой частотой поражения стекловидного тела при увеитах на фоне системных заболеваний и высокой частотой мелких множественных преципитатов и нежных синехий при вирусных увеитах.
4. Определены иммунологические особенности увеитов, развившихся на фоне системных заболеваний и вирусной этиологии. Общими проявлениями нарушений иммунитета явились: дефицит Т-тфч лимфоцитов, повышенный ИРИ, гиперконцентрации IgA, IgE, дисбаланс системной гиперпродукции цитокинов, особенно ИЛ-1 β и ИЛ-4. Отличительными чертами вирусных увеитов были: резко выраженная гиперсекреция ФНО- α и выраженная депрессия фагоцитарной активности.
5. Установлены преимущество и высокая лечебная и иммуномодулирующая эффективность локального применения аутологических цитокинов в комплексе с традиционной терапией. Комплексная терапия обусловила

раннее клиническое выздоровление и нормализацию нарушений иммунного статуса больного: численности Т-теофиллинрезистентных лимфоцитов, концентраций IgA, IgE, системной и местной продукции цитокинов.

6. Установлены преимущество и высокая лечебная и иммуномодулирующая эффективность локального применения суперлимфа (гетерологичные цитокины) в комплексе с традиционной терапией. Применявшаяся терапия обеспечивала раннее клиническое выздоровление и нормализацию нарушений иммунного статуса больного: количества Т-теофиллинчувствительных лимфоцитов, содержания IgA, IgG, IgE, системной и местной продукции цитокинов.
7. Установленные «точки приложения» воздействия препаратов цитокинов позволяют целенаправленно провести иммунотерапию в соответствии с изменениями иммунограммы конкретного больного.
8. Локальная цитокинотерапия отличается действием, максимально приближенным к физиологическому, хорошей переносимостью, отсутствием побочных явлений и субъективного дискомфорта.

Практические рекомендации

1. Больным увеитами рекомендуется проводить долабораторную диагностику клинических признаков иммунологической недостаточности с целью выявления иммунодефицитных и аутоимунных состояний и определения тактики лечения.
2. С целью оптимизации лечения и нормализации нарушений иммунореактивности больным увеитами рекомендуется проведение комплексной терапии с включением аутоцитокинов и суперлимфа. Аутологичные цитокины и суперлимф необходимо применять местно в инстилляциях по 2 капли 5 раз в день в течение 10 дней. Комплексную терапию мож-

- но рекомендовать, как эффективный, доступный и безопасный метод иммунокоррекции.
3. Клиническими показаниями к применению комплексной цитокинотерапии следует считать активный первичный процесс, рецидивирующие формы увеита, увеиты на фоне системных заболеваний и инфекционной природы, особенно вирусной этиологии.
 4. Иммунологическими показателями к применению локальной цитокинотерапии при увеитах следует считать: дефицит Т-теофиллинчувствительных клеток, гиперконцентрации IgA и IgE, гиперпродукцию системных/локальных провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α и локальную гиперсекрецию IgA и M.
 5. Иммунопатогенетически обоснованным является строгая необходимость применения в активном периоде увеита антигистаминных препаратов.

Литература

1. Алиханов Х.А., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. и др. Динамика иммунологических показателей у больных с гнойной хирургической инфекцией под влиянием цитокинов // Тезисы докладов III Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 1997. – М.:РЦ «Фармединфо», 1997. – С.243.
2. Алиханов Х.А., Ковальчук Л.В., Чадаев А.П. Применение естественных цитокинов для лечения осложнённых ран // Тезисы докладов II Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 1996. – М.:РЦ «Фармединфо», 1996. – С.6.
3. Анджелов В.О., Кричевская Г.И. Алгоритм диагностического лабораторного обследования при вирусных и хламидийных инфекциях глаза // Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз: Сборник трудов. – Москва 2001. – С. 39-40.
4. Балашова Л.М., Саксонова Е.О., Зайцева Н.С. и др. Иммунологические показатели у больных с витреоретинальной патологией // Тезисы докладов VI Российского съезда офтальмологов, Москва, 1994. – С.122.
5. Быковская Г.Н. Значение иммунологических факторов в патогенезе двусторонних и односторонних увеитов. // Автореферат дисс. к.м.н. – Москва, 2000. – 27С.
6. Быковская Г.Н., Слепова О. С., Кричевская Г.И., Кушнир В.И. Изучение антител к ДНК у больных с односторонними и двухсторонними увеитами. // Вестник офтальмологии. – 1997. т. 113, №2 – С.30-32.
7. Валеева Р.Г., Гришина В.С., Илуридзе С.Л., Исаева Р.Т. О перспективах иммуотропного лечения травматических увеитов. // Вестник офтальмологии. – 1999. т.114, №4 – С. 26-38.
8. Варданян И.Р. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение больных с ожогами глаз и послеожоговыми бельмами роговицы. // Автореферат дисс. к.м.н. – Москва, 2000. – 23С.

9. Воробьёв А.А. Физиологические пути введения антигенов и других биологически активных веществ в организм. // Иммунология. – 1996. №5. – С.10-15.
10. Ганковская Л.В. Иммуноцитокнины: регуляция функций макрофагов, локальная иммунокоррекция. // Автореферат дисс. д.м.н. – Москва, 1994. – 22С.
11. Ганковская Л.В., Хорошилова-Маслова И.П., Ковальчук Л.В. и др. Эндогенные иммунопептиды в лечении ожоговой болезни глаза в эксперименте. // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: Сборник трудов. – Москва, 1997. – С.455.
12. Ганковская Л.В., Цховребова А.З., Гвоздева И.А., Ковальчук Л.В., Череев А.Н. Стимуляция фагоцитарной функции макрофагов факторами, угнетающими миграцию лейкоцитов и макрофагов человека. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1986. – №8. – С.210-213.
13. Головизлин М.В. Инфекция, как пусковой фактор аутоиммунных процессов, обусловленных патологией Т-клеточной селекции. // Иммунология. – 1996. №1. – С.12-17.
14. Гречаный М.П. Дезинтоксикационная и иммунокорригирующая терапия тяжёлых рецидивирующих увеитов // Автореферат дисс. к.м.н. – Москва, 1991. – 23С.
15. Гуцин И.С. Физиология иммуноглобулина Е. // Аллергология и иммунология. – 2000. т.1, №1. – С.76-87.
16. Денисов А. А., Пинегин Б.В., Ерёмкина О.Ф. и др. Изучение иммунорегуляторных свойств рекомбинантного лимфотоксина человека. // Иммунология. – 1996. №4. – С.34-38.
17. Денисова Е. В. Осложнения энтеровирусных увеитов, клиника и патогенез. // Автореферат дисс. к.м.н. – Москва, 1999. – 27С.

18. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Образцова Е. Н., Василенкова Л. В. Аутолимфокиноterapia, как профилактика избыточного рубцевания при антиглаукоматозных операциях. // Глаукома: Сборник трудов. – Москва. – 1996. – вып.2 – С.156-158.
19. Ермакова Н.А. Клинико-иммунологические особенности и лечение периферического увеита. // Автореферат дисс. к.м.н. – Москва, 1989. – 27С.
20. Ермакова Н.А. Общие представления о патогенезе увеитов. // Клиническая офтальмология. – 2003. т.4, №4. – С. 141-143.
21. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 240С.
22. Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. – М.: Медицина, 1984. – 320С.
23. Зайцева Н.С., Слепова О.С., Теплинская Л.Е. и др. Иммунологические методы в диагностике увеитов. // Метод. рекомендации. – 1989. – 390С.
24. Зайцева Н.С., Теплинская Л.Е., Рязанцева Т.А. и др. Циркулирующие иммунные комплексы при увеитах. // Вестник офтальмологии. – 1987. т.103, №1 – С. 42-45.
25. Зайнутдинова Г.К., Шевчук Н.Е., Марванова З.Р. Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных с синдромом Сьегрена. // Материалы научно-практической конференции «Воспалительные заболевания органа зрения» – Челябинск – 2004. – С.125.
26. Зуева В.С., Спивак Н.Я., Фильчаков И.В. и др. Влияние лейкинферона на активность фагоцитирующих клеток при сальмонеллёзах у людей. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1991., №9 – С. 21-25.
27. Иммунология и аллергология. // Под ред. Л. Йегера; 2-е изд. – М.: Медицина, 1990. – т.1-3.
28. Каспаров А.А. Офтальмогерпес. – М: Медицина, 1994. – 223С.

29. Каспарова Е.А. Локальная экспресс-аутоцитокиноterapia в лечении заболеваний переднего отдела глаза. // Автореферат дисс. к.м.н. – Москва, 2001. – 25С.
30. Катаргина Л.А. Эндогенные увеиты у детей раннего возраста. Клинико-функциональные и иммунологические особенности, профилактика и лечение осложнений. // Автореферат дисс. д.м.н. – Москва, 1992. – 28С.
31. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. – М.: NOVARTIS, 2004. – 99С.
32. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. – М: Медицина, 2000. – 319С.
33. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. Увеиты. – М. : 4-ый филиал Воениздата, 1998. – 208С.
34. Кашкин К.П. Цитокины и комплемент – регуляторные молекулы иммунной системы. // Аллергология и клиническая иммунология. – 1994., №1 – С.77-80.
35. Кетлинский С.А. Интерлейкин 1-β в эксперименте и клинике. // Тезисы докладов III Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 1996. – М.:РЦ «Фармединфо»,1996. – С.26.
36. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины монокулярных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. // Иммунология. – 1995. №3. – С.30-43.
37. Ковальчук Л.В., Боярт Б.А., Ганковская Л.В. Лимфокиноterapia раннего процесса в эксперименте. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1986. – №8. –С.210-213.
38. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Регуляторное действие пептидов иммунной системы на функциональную активность моноцитов и естественных киллеров человека *in vitro*. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1989. – №9. – С.61-63.

39. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Иммуноцитокينات и локальная иммунокоррекция. // Иммунология. – 1995. №1. – С.4-7.
40. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Новые возможности лечения цитокинами: иммуноцитокينات в локальной иммунокоррекции. // International Journal of Immunorehabilitation. – 1997. -№4. P.57-60.
41. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Локальная иммунокоррекция цитокинами. // Аллергология и клиническая иммунология. – 1999., №1 С.64-71.
42. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Долгина Е.Н., Еричев В.П., Хорошилова-Маслова И.П., Гундорова Р.С. и др. Иммунокорригирующая терапия препаратом «Суперлимф» патологий органа зрения. – М. 2002. – 36С.
43. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Иванюшко Н.А. и др. Цитокиновая концепция патогенеза и лечения воспалительных заболеваний пародонта. // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: сборник трудов II национальной конференции аллергологов и клинических иммунологов. – М. – 1998. – С371.
44. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Крайнова Т.А. и др. Аутолимфокиноterapia в стимуляции репаративных процессов тканей глаза. // Вестник офтальмологии. – 1993. т.109, №3 – С. 8-9.
45. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Крайнова Т.А. и др. Естественный комплекс цитокинов в лечении проникающих ранений глаза кролика в эксперименте. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 1993. – №3. – С.284-287.
46. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Образцова Е.Н. Локальная цитокиноterapia: тканевые, клеточные и молекулярные механизмы. // Тезисы докладов III Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 1996. – М.:РЦ «Фармединфо»,1996. – С.137.
47. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова Э.И. Система цитокинов. – М., 1999. – 77С.

48. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Соколова Е.В., Титовец Р.Е. Цитокины в регуляции противоопухолевой активности макрофагов: экспериментальное обоснование адоптивной макрофаготерапии при злокачественном росте. // Иммунология. – 1995. №3. – С.52-54.
49. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В. и др. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа. – М., 2001. – 158С.
50. Ковальчук Л.В., Павлюк А.С., Алексеева Н.Я., Яковлева Н.В. и др. Оценка активности ФНО в норме и при опухолях яичников. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1990. – №6. – С.576-577.
51. Кондратенко И.В., Ярилин А.А., Хакалин Л.Н. Интерлейкин-2 и его роль в развитии иммунодефицитов и других иммунопатологических состояний. // Иммунология. – 1992. №1. – С.6-9.
52. Краснов М.М., Каспаров А.А. и др. Полудан в лечении вирусных заболеваний глаз. // Вестник офтальмологии. – 1997. т.113, №5 – С. 35-39.
53. Крайнова Т.А. Регуляция раневого процесса в роговице естественным комплексом цитокинов. // Автореферат дисс. к.м.н. – Москва, 1994. – 25С.
54. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А. Концепция иммунокоррекции при многофакторных иммунодефицитных состояниях, инфекционных и онкологических заболеваниях. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1996. – №5. – С. 104-110.
55. Кузнецов В.П., Стрижова Н.В., Беляев Д.Н. и др. Инфекционные агенты в этиологии хронических сальпингоофаритов и разработка комплексной терапии с лейкоинфероном. // Вестник дерматологии и венерологии. – 1994. - №4. – С.22-25.
56. Курьшева Н.И., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Шилкин Г.А. и др. Применение комплекса цитокинов для предупреждения избыточного рубцевания при антиглаукоматозных операциях непроницающего типа. // Офтальмохирургия. – 2001. – №3. – С. 30-37.

57. Майчук Ю.Ф. Новое в эпидемиологии и фармакотерапии глазных инфекций. // Клиническая офтальмология. – 2000. – т.1, №2 – С.48-52.
58. Макаров П.В. Метод локальной иммунокоррекции – аутолимфокинотерапия проникающих ранений глаза. // Автореферат дисс. к.м.н. – Москва, 1994. – 24С.
59. Максимов В.Ю., Дмитриева О.Г., Евсеев С.Ю., Александрова Н.М. Диагностика и лечение увеитов герпесвирусной и хламидийной этиологии. // Клиническая офтальмология. – 2003. – т.4, №4 – С.168-169.
60. Мынбаев О.А., Рублёва К.И., Кулаков В.И., Адамян Л.В. Клинико-экспериментальное изучение влияния ЕКЦ на заживление раны и функциональную активность фагоцитов раневого экссудата. – Тезисы докладов III Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 1997. – М.:РЦ «Фармединфо»,1997. – С.278.
61. Насонова В.А., Астапенко Н.Г. Клиническая ревматология. – М: Медицина, 1989. – 590С.
62. Новиков В.И., Власов А.А., Кондрашов В.И., Рязанов Н.К. Иммуноterapia злокачественных новообразований черепно-лицевой области человека аутологичными препаратами в послеоперационном периоде. // Иммунология. – 1995. №2. – С.54-56.
63. Образцова Е.Н. Анализ состава цитокинов слёзной жидкости и сыворотки крови в норме и некоторых видах офтальмопатологии. // Автореферат дисс. к.м.н. – Москва, 1996. – 24С.
64. Осипова Е.О., Симбирцев А.С., Котов А.Д. и др. Продукция цитокинов и оценка тяжести течения и прогноза ревматоидных увеитов у детей. // Иммунология. – 1998. №6. – С.32-33.
65. Панова И.Е. Пути оптимизации диагностики и лечения туберкулёза глаз. // Автореферат дисс. д.м.н. – Челябинск, 1998. – 39С.
66. Пеньков М.А., Шпак Н.И., Аврущенко Н.М. Эндогенные увеиты. – Киев: Здоров'я, 1979. – 111С.

67. Петров Р.В. Иммунология. – М: Медицина, 1987. – 416С.
68. Петров Р.В., Павлюк А.С., Ковальчук Л.В. и др. Интерлейкинзависимые иммунодефициты человека. // Иммунология. – 1987. №4. – С.20-22.
69. Поздеева О.Г. Клинико-иммунологические особенности увеитов при системных заболеваниях. // Автореферат дисс. к.м.н. – Челябинск, 1996. – 26С.
70. Показатели общей глазной заболеваемости в Российской Федерации. // Информационное письмо МЗ РФ – М. – 1999. – 14С.
71. Пучковская Н.А., Шульгина Н.С., Минев М.Г., Игнатов Р.К. Иммунология глазной патологии. – М: Медицина, 1983. – 208С.
72. Рафальский В.В. Сравнительное изучение фармакодинамики и клинической эффективности эндогенных иммуномодуляторов при ингаляционном введении у больных острой пневмонией. // Автореферат дисс. к.м.н. – Смоленск, 1998. – 25С.
73. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 208С.
74. Рысаева А.Г. Клинико-иммунологическая диагностика и лечение больных увеитами при синдромных и системных заболеваниях. // Автореферат дисс. к.м.н. – Москва, 1982. – 23С.
75. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека. // Иммунология. – 1998. №3. – С.9-17.
76. Симбирцев А.С. Интерлейкин 2 и рецепторный комплекс в регуляции иммунитета. // Иммунология. – 1998. №6. – С.3-8
77. Слепова О.С. Органоспецифический аутоиммунитет при воспалительной патологии сетчатки и увеального тракта (патогенез, диагностика, обоснование терапии). // Автореферат дисс. д.б.н. – Москва, 1991. – 47С.
78. Слепова О.С. Иммунодиагностика и обоснование иммунокорригирующей терапии при воспалительных заболеваниях глаз. // Актуальные во-

- просы воспалительных заболеваний глаз: Сборник трудов. – Москва 2001. – С. 242-243.
79. Слепова О.С., Герасименко В.А., Макаров П. В. и др. Сравнительное исследование роли цитокинов при разных формах глазных заболеваний. Сообщение 1. Фактор некроза опухоли альфа. // Вестник офтальмологии. – 1998. т.114, №3 – С. 28-32.
80. Слепова О.С., Зайцева Н.С., Муравьёва Т.В., Илуридзе С.Л. Прогностическое значение тканеспецифических реакций при формировании поствоспалительных помутнений роговицы. // Патология оптических сред глаза : Сборник трудов. – Москва 1989. – С.63-68.
81. Слепова О.С., Померанцева И.Д. Аутоаллергия при поражении увеальной оболочки и сетчатки глаза. // Вестник офтальмологии. – 1984. т.100, №1 – С. 59-65.
82. Старикова А.В. Клинические и иммунологические критерии прогнозирования течения исходов и выбора лечебной тактики при увеитах, ассоциированных с поражением суставов у детей. // Автореферат дисс. к.м.н. – Москва, 2003. – 25С.
83. Танковский В.Э. Комплексное лечение рецидивирующих эндогенных увеитов. // Автореферат дисс. к.м.н. – Москва, 1992. – 22С.
84. Тарасова Л.Н., Григорьева Е.Г. Клиника и лабораторная диагностика офтальмологических проявлений при болезни Рейтера. // Офтальмологический журнал. – 1992. №1 – С.52.
85. Теплинская Л.Е. Нарушение иммунитета, иммунодиагностика, иммунологические основы терапии эндогенных увеитов. // Автореферат дисс. д.м.н. – Москва, 1992. – 26С.
86. Теплинская Л.Е., Зайцева Н.С., Калибердина А.Ф. Клинико-иммунологические нарушения при увеитах на фоне болезни Бехчета. // Вестник офтальмологии. – 1994. т.110, №3 – С. 23-25.

87. Теплинская Л.Е., Калибердина А.Ф., Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Этиологические и иммунологические факторы патогенеза антигенов сетчатки. // Офтальмологический журнал. – 1992. №1 – С.13-18.
88. Тотолян А.А. Иммуноглобулин Е: структура, продукция, биологические эффекты и диагностическое использование. // Аллергология. – 1999. №2 – С.4-7.
89. Третьяк Е.Б., Сыроедова О.Н., Рябцева А.А., Сучков С.В. Современные представления о патогенезе аутоиммунных увеитов. // Клиническая офтальмология. – 2003. т.4, №4. – С. 144-145.
90. Фёдоров С.Н., Панасюк А.Ф., Ларионов Е.В. и др. Аутоиммунные концепции катарактогенеза. //Офтальмохирургия. – 1989. №1-2. – С.4-6.
91. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. // М.: ВНИРО, 1995. – 219С.
92. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. // Иммунология. – 2000. №5. – С. 4-7
93. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Чередеев А.Н. Оценка иммунной системы человека. Современное состояние вопроса. Сложности и достижения. // Иммунология. – 1998. №6. – С.8-10.
94. Хорошилова-Маслова И.П., Ганковская Л.В., Андреева Л.Д., Еричев В.П. и др. Ингибирующее влияние комплекса цитокинов на заживление ран после глаукомофильтрующей операции в эксперименте. // Вестник офтальмологии. – 2000. т.116, №1. – С. 5-8.
95. Ченцова О.Б. Туберкулёз глаз. – Медицина, 1990. – 256С.
96. Ченцова О. Б. Клинико-иммунологические критерии течения прогноза увеитов. // Вестник офтальмологии. – 1999. т.115, №2. – С. 23-25.
97. Чередеев А.Н. Интерлейкины: функциональная роль, как медиаторов иммунной системы. // Лабораторное дело. – 1996. №10. – С. 4-11.

98. Черешнева И.В., Бахметьев Б.А., Сидоров Д.В., Дианова Д.Г. Исследование цитокинов в сыворотке крови с воспалительными заболеваниями глаз. // Цитокины и воспаление. – СПб. – 2002. т1, №2. – С.135.
99. Шаимова В.А. Провоспалительные цитокины в патогенезе бактериальных кератитов. // Материалы научно-практической конференции «Воспалительные заболевания органа зрения» – Челябинск – 2004. – С.141.
100. Шаханина К.Л., Стоев К.Г. Иммуноглобулины класса Е человека. // Иммунология. – 1981. №6. – С.9-17.
101. Шпак Н.И., Савко В.В. Основные принципы диагностики и лечения больных с эндогенными увеитами. // Офтальмологический журнал. – 1986. №2 – С.65.
102. Юдина С.М., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Яковлева А.В., Баранов В.И. Клинико – иммунологическая эффективность локальной цитокинотерапии при офтальмогерпесе. // International Journal on Immunorehabilitation. – 2000. – vol.2. – №1. – P.74-80.
103. Яковлева А.В. Эффективность локальной цитокинотерапии при некоторых видах глазной патологии. // Автореферат дисс. к.м.н. – Курск, 1992. – 27С.
104. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии. // Иммунология. – 1997. №5. – С.7-14.
105. Ястребова Н.Е. Разработка и изучение диагностических возможностей иммуноферментных тест – систем на основе антигенных препаратов золотистого стафилококка и ДНК. // Автореферат дисс. к.м.н. – Москва, 1988. – 19С.
106. Andri L., Senna G. E., Dama A.R. Clinical efficacy and safety of local nasal immunotherapy. // J. Allergy. – 1997. – vol. 52. – № 33. – P.36-36.
107. Arocer-Mettinger E., Asenbauer T., Ulbrich S., Grabner G. Serum interleukin-2-receptor in uveitis. // Curr. Eye Res. – 1990. – vol.9. – P.25-29.

108. Avichezer D., Chan C.C., Silver P.B. et al. Residues 1-20 of IRBP and whole IRBP elicit different uveitogenic and immunological responses in interferon gamma deficient mice. // *Exp. Eye Res.* – 2000. – vol. 8. – №2. – P. 111-118.
109. Bhattacharjee P., Henderson B. Inflammatory responses to intraocularly injected interleukin-1. // *Curr. Eye Res.* – 1987. – №6. – P. 929-934.
110. Becker M. D., Adamus G., Davey M. D., Rosenbaum J. T. The role of T-cells in autoimmune uveitis. // *Ocul. Immunol. and Inflamm.* – 2000. – vol.8. – №2. – P. 93-100.
111. Ben Ezra D., Maftzir G., Kalichman I., Barak V. Serum levels of interleukin-2 receptor in ocular Bechet's disease. // *Am. J. Ophthalmol.* – 1993. – vol.115. – P.26-30.
112. Bloch-Michel E., Nussenblatt R.B. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intra-ocular inflammatory disease. // *Am. J. Ophthalmol.* – 1987. – vol.103. – P.234-235.
113. Caspi R. R., Chan C.C., Grabbs B. G., Silver P. B., Wiggert B. et al. Endogenous systemic IFN- gamma has a protective role against ocular autoimmunity in mice. // *J. Immunol.* – 1994. – vol.152. – P.890-899.
114. Caspi R.R. Immune mechanism in uveitis. // *Springer Semin. Immunopathol.* – 1999. – vol.21. – P.113-124.
115. Cavillon J.M. Interleukins and inflammation. // *Pathol. Biol.* – 1990. – vol.38. – №1. – P.36-42.
116. Charteris D. G., Lightman S. L. Comparison of the expression of interferon- γ , IL-2, IL-4 and limphotoxin MKNA in experimental autoimmune uveoretinitis. // *Brit. J. Ophthalmol.* – 1994. – vol.78. – P. 786-790.
117. Cooper M., Welander C. Interferons in the treatment of multiple myeloma. // *Cancer.* – 1997. – vol.29. – Sup.1 – P. 594-600.
118. Das G., Sheridan S., Janerway C. The source of earli IFN- γ that plays a role in Th-1 priming. // *J. Immunol.* – 2001. – vol. 167., №4. – P.2004 – 2010.

119. De Boer J.H., van Haren M.A.C., de Vries-Knoppert W. A. E. J., Baarsma G.S. et al. Analysis of IL-6 levels in human vitreous fluid obtained from uveitis patients, patients with proliferative intraocular disorders and eye bank eyes. // *Curr. Eye Res.* – 1992. – vol. 11. – P.181-186.
120. De Boer J.N., Hack C.E., Verhoeven A.J., Baarsma G.S., de Jong P.V.T.M., Rademakers A.J. et al. Chemoattractant and neutrophil degranulation activities related to interleukin – 8 in vitreous fluid in uveitis and vitreoretinal disorders. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1993. – vol.34. – P.3376-3385.
121. De Kozak V. Antibodies response in uveitis. // *Eye.* – 1997. – №11. – P. 194-199.
122. Dernouchamps J. Role of immune complexes in uveitis. // *Trans. Ophthalmol. Soc. U.K.* – 1981. – vol.101,c.III. – P.349-350.
123. Deschennes J., Char D.H., Kaliter A. Activated T lymphocytes in uveites. // *Brit. J. Ophthalmol.* – 1988. – vol.72. – P. 83-87.
124. De Vos A.F., Hoekzema R., Kijlstra A. Cytokines and uveitis: a review. // *Curr. Eye Res.* – 1992. – vol.11. – P.581-597.
125. De Vos A.F., Klaren V.N.A., Kijlstra A. Expression of multiple cytokines and interleukin-1 receptor antagonist in the uvea and retina during endotoxin – induced uveitis in the rat. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1994. – vol.35. – P.3873-3883.
126. De Vos A.F., van Haren M.A.C., Verhagen C., Hoekzema R., Kijlstra A. Kinetics of intraocular tumour necrosis factor and interleukin-6 in endotoxin – induced uveitis in the rat. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1994. – vol.35. – P.1100-1106.
127. Dick A.D. A bird in the hand ... // *Brit. J. Ophthalmol.* – 2002. – vol.86. – P. 1323-1325.
128. Dick A.D. Experimental approaches to specific immunotherapies in autoimmune disease: future treatment of endogenous posterior uveitis? // *Brit. J. Ophthalmol.* – 1995. – vol.79. – P. 81-88.

129. Dinarello C.A. Interleukin and intrleukin-1 antagonism. // *Blood*. – 1991. – vol.77. – P. 1627-1652.
130. Elliot M.J., Maini R.N., Feldmann M., Long-Fox A. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumour necrosis factor alpha. // *Arthritis Rheum*. – 1993. – vol. 36. – P. 1681-1690.
131. Ferrick M.R., Thurau S.R., Oppenheim M.H., Herbort C.R. et al. Ocular inflammation stimulated by intravitreal interleukin-8 and interleukin-1. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 1991. – vol.32. – P.1534-1539.
132. Feron E.J., Rotova A, van HagenP.M., Baarsma G.S., Suttorp-Schulten M.S.A. Interferon- α_{2b} for refractory ocular Bechet's disease. // *Lancet*. – 1994. – vol. 343. – P.1428.
133. Forrester J.V. Endogenous posterior uveitis. // *Brit. J. Ophthalmol*. – 1990. – vol.70. – P. 620-624.
134. Forrester J.V. Autoimmunity and autoimmune disease of the eye. // *Dev. Ophthalmol*. – 1999. – vol.30. – P.167-186.
135. Forrester J.V., Liversidge J., Dick A.D. et al. What determines the sit of inflammation in uveitis and chorioretinitis. // *Eye*. – 1997. – №11. – P. 162-166.
136. Forrester J.V., Mc. Menamin P.G. Immunopatogenic mechanism in intraocular inflammation. // *Chem. Immunol*. – 1999. – vol.73. – P.155 –158.
137. Forrester J.V., Stott D.I., Hercus K.M. Naturally occurring antibodies to bovine and human retinal S-antigen: a comparison beetween uveitis patients and healthy volunteers. // *Brit. J. Ophthalmol*. – 1989. – vol.73. – P. 155 – 159.
138. Gankowskaya L.V., Kovalchuk L.V., Gavrilova Y.A. et al. Autolimphokino-therapy in rehabilitation of patients with ocular wounds. // *International Journal of Immunorehabilitation*. –1994. – №1. – P.117.
139. Gupta S.D., Singh V.K., Rajasingh J. et al. // Cellular immune responses of patients with juvenile chronic arthritis to retinal antigens and their synthetic peptides. // *Immunol. Res*. – 1996. – vol. 15. – №1. – P. 74-83.

140. Hadden G. W., Saha A., Sosa M., Hadden E.M. Immunotherapy with natural interleukins and for thymosin alpha, potently augments T-lymphocyte responses of hydrocortisone – treated aged mice. // *Int. J. Immunopharmacol.* – 1995. – vol. 17. – №10 – P. 821-828.
141. Hingorati M., Calder V., Jolly G. Eosinophil surface antigen expression and cytokine production vary in different ocular allergic diseases. // *J. Allergy and Clinical Immunology.* – 1998. – vol.102. – №5. – P.821-830.
142. Holz F.G., Krastel H., Breitbart A. et al. Low dose methotrexate treatment in non – infectious uveitis resistant to corticosteroids. // *Ger. Ophthalmol.* – 1992. – №1. – P. 142-144.
143. Hooks J.J., Chan C.C., Detrick B. Identification of the lymphokines, interferon-gamma and interleukin-2 in inflammatory eye diseases. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1988. – vol.29. – P.1444-1451.
144. Hylkama H., Kijlstra A. Circulating immune complexes in uveitis patients. // *Int. Ophthalmol.* – 1989. – vol.13. – №4. – P. 253-259.
145. Issacs J. D., Watts R.A., Hasleman B.L., Hale G. et al. Humanised monoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. // *Lancet.* – 1993. – vol.340. – P. 748-752.
146. Kanski J. Screening for uveitis in juvenile chronic arthritis. // *Brit. J. Ophthalmol.* – 1989. – vol.73. – № 3. – P. 225 – 228.
147. Kanski J. Juvenile arthritis and uveitis. // *Surv. Ophthalmol.* – 1990. – vol.34. – №4. – P.253-267.
148. Kazner L., Chan C.C., Whitcup S.M., Gery I. The paradoxical effect of tumour necrosis factor alpha (TNF- α) in endotoxin –induced uveitis. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1993. – vol.34. – P.2911-2917.
149. Kijlstra A. Cytokines their role in uveal disease. // *Eye.* – 1997. – №11. – P. 200-205.

150. Klok A.M., Luyendijk L., Zaal M. J. W., Rotova A. et al. Elevated serum IL-8 levels are associated with disease activity in idiopathic intermediate uveitis. // *Brit. J. Ophthalmol.* – 1998. – vol.82. – № 8. – P. 871 – 874.
151. Kötter M., Zierhut A.K. et al. Human recombinant interferon- α 2a for the treatment of Behcet's disease with sight threatenig posterior or panuveitis. // *Brit. J. Ophthalmol.* – 2003. – vol.87. – P. 423 – 431.
152. Lacomba M.S., Martin C.M., Chamond R.R. et al. Aqueous and serum interferon- γ , IL-2, IL-4, and IL-10 in patietns with uveitis. // *Arch. Ophtalmol.* – 2000. – vol.118. – №6. – P. 768-782.
153. Lacomba M.S., Martin C.M., Galera G et al. Aqueous humor and serum tumour necrosis factor -alpha in clinical uveitis. // *Ophthalmic-Res.* –2001. – vol.33. – №5. – P.251-255.
154. Lerner M.P., Donoso L.A., Nordquist R.E., Cunnigham M.W. Immulogical mimicry between retinal S-antigen and group A-streptococcal M proteins. // *Autoimmunity.* – 1995. – vol.22. – №2. – P. 95-106.
155. Lightman S. New therapeutic options in uveitis. // *Eye.* – 1997. – №11. – P.222-226.
156. Lightman S., Chan C. Immune mechanisms in chorioretinal inflammation in man. // *Eye.* – 1990. – vol.4. – №2. – P.345-353.
157. Magone M.T., Whitcup S.M. Mechanism of intraocular inflamation. // *Chem. Immunol.* – 1999. – vol.73. – P.90-119.
158. Mantovani A., Bussolini F., Introna M. Cytokine regulation of endothelial cell function. From molecular level to the bedside. // *Immunol. today.* – 1997. – vol. 18. – P. 231 – 240.
159. Marie C., Cavallion G.M. Negative feedback in inflammation: The role of anti-inflammatory cytokynes. // *Bull. Inst. Pasteur.* – 1997. – vol.95. – P. 41-54.
160. Mc. Combs C.C., de Shaso R.D. Immune System Disorders. In: T.M. Speigh Drug Treatment, 4-th edition. Avery's. –1996.

161. Mc. Menamin P.G. The distribution of immune cells in the uveal tract of the normal eye. // Eye. – 1997. – №11. – P.183-193.
162. Meneses A., Verastegui E., Barrera G.L. et al. Histologic findings in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving perilymphatic natural cytokine mixture (IRX-2) prior to surgery. // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1998. –vol.122. – №5. – P.477-454.
163. Murphy C.C., Duncan L., Forrester J.V., Dick.A. D. Systemic CD4+ T cell phenotype and activation status in intermediate uveitis. // Brit. J. Ophtalmol. – 2004. – vol.88. – P. 412 – 416.
164. Murray P. Serum autoantibodies and uveitis. // Brit. J. Ophtalmol. – 1986. – vol.70. – № 4. – P. 266 – 268.
165. Murray P., Hoekzema R., van Haren M.A.C., de Hon F.D., Kijlstra A. Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. // Invest. Ophtalmol. Vis. Sci. – 1990. – vol.31. – P.917-920.
166. Murray P., Rahi A. New concepts in the control of ocular inflammation. // Trans. Ophtalmol. Soc. U.K. – 1985. – vol.104. – №2. – P.152-158.
167. Nacamura S., Imakawa T., Sugita M., Kijima M. et al. The role of Tumor Necrosis Factor-alpha in the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. // Invest. Ophtalmol. Vis. Sci. – 1994. – vol.35. – P.3885-3889.
168. Nussenblatt R. et al. Cyclosporine A therapy in the treatment of intraocular inflammatory disease. //Am. J. Ophtalmol. –1983. – vol.96. – P. 275-282.
169. Nussenblatt R., Caspi R.R., Mahdi R., Chan C.C. et al. Inhibition of S-antigen induced experimental autoimmune uveoretinitis by oral induction of tolerance with S-antigen. // J Immunol. – 1990. – vol. 144. – P. 1689-1695.
170. Nussenblatt R., Whitcup S., Palestine A. Uveitis: fundamentals and clinical practice. –2. nd ed. – 1996.
171. O'Dell J. Anticytokine therapy – a new era in treatment of rheumatoid arthritis? //New Engl. Med. J. – 1999. –vol.340. – P.310-312.

172. Paul W.E., Sedar R.A. Lymphocyte responses and cytokines. // Cell. – 1994. – vol. 76. – P.241-251.
173. Planck S.R., Huang X-N, Robertson J.E., Rosenbaum T. Retinal pigment epithelial cells produce interleukin-1 and granulocyte – macrophage colony – stimulating factor in response to interleukin-1. // Curr. Eye Res. – 1993. – №3. – P.205 –212.
174. Ramanathan S., de Kozak Y., Saoudi A., Goureau O. et al. Recombinant IL-4 aggravates experimental autoimmune uveoretinitis in rats. // J. Immunol. – 1996. – vol.157. – P. 2209 – 2215.
175. Roberge F.G., Caspi R.R., Nussenblatt R.B. Glial retinal Muller cells produce IL-1 activity and have a dual effect on autoimmune T-helper lymphocytes. // J. Immunol. – 1988. – vol.140. – P. 2193 – 2196.
176. Roberge F.G., de Smet M.D., Benichon J., Kriete M.F., Hakimi R.G. Treatment of uveitis with recombinant human interleukin – 13. // Brit. J. Ophthalmol. – 1998. – vol.82. – № 10. – P. 1195 – 1199.
177. Rocken M., Racke M., Shevach E.M. IL-4 – induced immune deviation as antigen –specific therapy for inflammatory autoimmune disease. // Immunol. Today. – 1996. – vol.157. – P.2209-2215.
178. Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology. – Mosby, 1996.
179. Rosenbaum J.T. Cytokines: the good the bad and the unknown. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1993. – vol.34. – P.2389-2391.
180. Rosenbaum J.T., Angell E. Paradoxical effects of IL-10 in endotoxin – induced uveitis. // J Immunol. – 1995. – vol. 155. – P. 4090-4094.
181. Singh V.K., Nagaraju K. Experimental autoimmune uveitis, molecular mimicry and oral tolerance. // Immunol. Res. – 1996. – vol.15. – P. 323-346.
182. Standiford T.J., Kunkel S.L., Greenberger M.J. et al. Expression and regulation of chemokines in bacterial pneumonia. // J. Leukoc. Biol. – 1996. – vol.59. – №1. – P.24-28.

183. Stanford M.R. Behcet's syndrome. // Brit. J. Ophthalmol. – 2003. – vol.87. – P. 381 – 382.
184. Tompkins R.J. The role of proinflammatory cytokines in inflammatory and metabolic responses. // Am. Surg. – 1997. – vol.225. – P. 243-245.
185. Trinchieri G. Regulatory role of T cells producing both interferon gamma and interleukin-10 in persistent infection. // J. Exp. Med. – 2001. – vol.194. – №10. – P. 53-57.
186. Uveitis. Pathophysiology and therapy. – Ed. by Kraus –Mecking. E., O'Connor R. – New York. – 1983. – 245P.
187. Vitale A., Kodziguez A., Foster S. Low dose cyclosporin A therapy in treating chronic non infectious uveitis. // Ophthalmology. – 1996. – vol.103. – P. 275-282.
188. Wakefield D., Mc. Cluskey P., Penny R. Intravenous pulse methylprednisolone therapy in severe inflammatory eye disease. // Arch. Ophthalmol. – 1993. – vol.34. – P.2389-2391.
189. Wakefield. D., Montaro A., Mc Cluskey P. Acute anterior uveitis and HLA-B 27. // Surv. Ophthalmol. – 1991. – vol.36. – P.223-232.
190. Zhang X., Jiang S., Manczak M., Sugden B., Adamus G. Phenotypes of T cell infiltrating the eyes in autoimmune anterior uveitis associated with E.A.E. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2002. – vol.43. – P.1499-1508.
191. Zierhut M. Uveitis., vol.1: Differential Diagnosis. // Ed. Eolus Press. – 1995. – 199 P.
192. Zierhut M., Feltcamp B., Forrester J.V., Saal J., Dannecker G. Immunology of the eye and the joint. // Immunol. today. – 1994. – vol.15. – P.249-251.
193. Zierhut M., Shlote T., Tomida J., Stiemer R. Immunology of uveitis and ocular allergy. // Acta Ophthalmol. Scand. – 2000. – vol.78. – P.22-25.