

*На правах рукописи*

**Зайнутдинова Гузель Халитовна**

**ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ  
ПРИ ОСТРЫХ ПЕРЕДНИХ УВЕИТАХ,  
ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗА И ТЕРАПИИ**

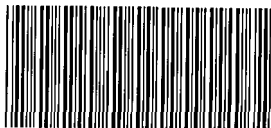
14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

17 МАЯ 2012

Уфа – 2012



005044446

*ЗХ*

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении «Уфимский научный исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Бикбов Мухаррам Мухтарамович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
ФГБУ «Государственный научный  
центр Институт иммунологии»  
ФМБА России, заведующий отделом  
клеточной иммунологии

**Ярилин Александр Александрович**

доктор медицинских наук, профессор,  
ГБОУ ВПО «Самарский  
государственный медицинский  
университет» Минздравсоцразвития  
России, заведующий кафедрой общей и  
клинической микробиологии,  
иммунологии и аллергологии

**Жестков Александр Викторович**

доктор медицинских наук,  
ГБОУ ВПО «Башкирский государствен-  
ный медицинский университет»  
Минздравсоцразвития России, профес-  
сор кафедры оториноларингологии

**Азнабаева Лилия Фаритовна**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской Академии наук

Защита состоится «25» мая 2012 г. в 11<sup>00</sup> часов на заседании Объединенного диссертационного совета ДМ 208.006.05 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Автореферат разослан «24» апреля 2012 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

**Лукманова Клара Абдулловна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Исследованиями последних лет установлено ведущее значение в иммунопатогенезе воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаза – увеитов - нарушений иммунного реагирования [Дроздова Е.А., 2007; Слепова О.С. и др., 2007; 2008; Шевчук Н.Е., 2009; Caspi R., 2008; Sonoda K.H., 2008; Sugita S., 2009; Mochizuki M., 2010]. Увеиты относятся к иммуноопосредованным воспалительным заболеваниям, характеризующимся нарушением регуляции иммунитета, склонностью к хроническому воспалению и повреждению тканей [Ильина Н.И., Гудима Г.О., 2005].

Актуальность изучения иммунных реакций, играющих основную роль в развитии и патогенезе увеитов, обусловлена высокой заболеваемостью, частыми рецидивами и тяжелыми исходами, приводящими к инвалидизации людей трудоспособного возраста. В развитых странах число заболевших увеитом ежегодно составляет 15 - 38 человек на 100 тыс. населения, среди которых 10 - 35% становятся слепыми или слабовидящими [Катаргина Л.А., Архипова Л.Т., 2004; McCluskey P.J., 2000; Grunwald L. et al., 2011]. В последние годы рядом авторов отмечается рост удельного веса увеитов герпетической этиологии и связанных с системными заболеваниями, в том числе ревматическими. Исследования иммунного статуса больных увеитом при ревматических заболеваниях и герпетической инфекции проводились В.Б. Мальхановым (1997), Г.К. Мамбеткуловой (2000), А.З. Сафиной (2004), Л.Ш. Ишбердиной (2005), Е.А. Дроздовой (2006), J.H. Chang et al. (2005), L. Du et al. (2009). Однако эти данные не систематизированы и разрозненны.

Известно, что центральная модуляция функций иммунной системы может осуществляться через эндокринную систему [Гриневич В.В., 2003; Симбирцев А.С., 2004]. В формировании ключевых связей между нейроэндокринной и иммунной системой участвуют иммунорегуляторные цитокины [Акмаев И.Г., 2003; Симбирцев А.С., 2004; Ярилин А.А., 2010; Besedovsky H.O. et al., 2010]. При

развитии воспалительных реакций повышенные концентрации провоспалительных цитокинов опосредованно могут усиливать повреждение тканей глаза, защита против которого осуществляется через активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [Elenkov I.J., 2004; Pinto R.A., 2006].

Эндогенные глюкокортикоиды (ГК) являются одними из ключевых гуморальных регуляторов активности иммунной системы. Совместно с катехоламинами они могут подавлять продукцию провоспалительных (IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и т.д.) и стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-4, TGF- $\beta$ ) [Алмаев И.Г., 2001; Dunn A.J., 2000; Pinto R.A. et al., 2006]. Однако в научной литературе о гормональных отклонениях и их значении в клиническом течении увеитов имеются лишь немногочисленные сведения [Комаров О.С., 2006; Mastorakos G. et al., 1995; Dujic M., 1998; Miyamoto N. et al., 1999].

Острые передние увеиты имеют высокую ассоциацию с антигенами гистосовместимости I класса, в частности HLA-B27, частота встречаемости которого в разных популяциях среди больных варьирует от 19 % до 82 %, тогда как среди здоровых в среднем 3 % [Huhtinen M. et al., 2000; Pathanapitoon K. et al., 2002; Chang J. H. et al., 2005]. Однако возможное участие других антигенов HLA I класса в развитии этой офтальмопатологии остается малонизученным.

Вышеизложенное диктует необходимость исследований механизмов иммуно - гормональных взаимосвязей, иммуногенетических особенностей и значимости герпесвирусной инфекции при острых передних увеитах вирусной этиологии и ревматических заболеваниях, что может внести существенный вклад в понимание патогенеза, прогнозирование клинического течения, повышение эффективности ранней диагностики, лечения, профилактики рецидивов и осложнений.

### **Цель исследования**

Определение особенностей иммуно-гормональной регуляции и значимости латентной герпесвирусной инфекции в патогенезе острых передних увеитов, оценка эффективности применения противовирусного средства Картофеля побегов экстракт в комплексной терапии больных.

### Задачи исследования

- 1 Определить клинические особенности и гендерные отличия при острых передних увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями или герпесвирусной инфекцией (вирус простого герпеса, Эпштейна-Барр и цитомегаловирус).
- 2 Оценить значение герпесвирусных инфекций в патогенезе острого переднего увеита на основании исследований биоматериала из конъюнктивы (выявление антигенов вируса простого герпеса) и уровня специфических антител в сыворотке крови.
- 3 Изучить особенности цитокиновой регуляции при острых передних увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями и герпетической инфекцией, на основе исследования содержания интерлейкина-1 $\beta$ , рецепторного антагониста интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерферона- $\alpha$ , аутоантител к интерферону- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$ , васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке крови больных.
- 4 Исследовать у больных острыми передними увеитами уровни тиреотропина, тиреоидных гормонов, пролактина, тестостерона, кортизола в сыворотке крови и чувствительность лимфоцитов к кортизолу.
- 5 Провести корреляционный анализ между уровнями цитокинов, гормонов и специфических противовирусных иммуноглобулинов класса G у больных острыми передними увеитами, установить клиническое значение выявленных взаимосвязей.
- 6 Оценить диагностическое и прогностическое значение антигенов гистосовместимости I класса (HLA) в развитии острых передних увеитов при ревматических заболеваниях и герпетической инфекции.
- 7 Разработать схему комплексной терапии с применением препарата Картофеля побегов экстракт, оценить ее эффективность у больных острыми передними увеитами.

### Научная новизна

Впервые у больных острыми передними увеитами, ассоциированными с ревматическими заболеваниями и герпетической инфекцией, установлены особенности взаимодействия иммунной и гормональной систем, заключающиеся в сопряженных изменениях концентраций цитокинов, кортизола, тиреоидных гормонов, пролактина и титров специфических антител к вирусам семейства *Herpesviridae* в сыворотке крови, выраженность десинхронизации которых зависит от тяжести и длительности клинического течения, рецидивирования заболевания.

Установлена клиничко-патогенетическая значимость латентных герпетических инфекций, обусловленных преимущественно вирусом простого герпеса типа 1, реактивация которых способствует развитию тяжелого течения острых передних увеитов у больных с ревматическими заболеваниями.

При острых передних увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями, определены иммуно-лабораторные критерии развития неблагоприятного затяжного течения заболевания: концентрация в сыворотке крови васкулоэндотелиального фактора роста – VEGF более 750 пг/мл, фактора некроза опухоли- $\alpha$  – более 15,0 пг/мл, интерферона- $\gamma$  – ниже 10 пг/мл.

Показано, что высокий риск развития острого переднего увеита у пациентов с ревматоидными артритом ассоциирован с наличием антигенов HLA-A25, HLA-B27 и HLA-B51, анкилозирующими артритом - HLA-A26, HLA-B22, HLA-B27 и HLA-B51, герпетической инфекцией - HLA-A26, HLA-A30, HLA-B44, HLA-B51 и HLA-B53.

Разработана схема комплексной терапии острых передних увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями и вирусной этиологией, с включением препарата Картофеля побегов экстракт, обладающего поливалентной противовирусной активностью и способствующего индукции эндогенного интерферона.

Научная новизна исследования подтверждена патентами Российской Федерации на изобретения № 2287164 от 10.11.2006 г., № 2314534 от 10.01.2008 г. и № 2325657 от 27.05.2008 г.

### **Практическая значимость работы**

У пациентов с острыми передними увеитами с целью ранней диагностики и адекватного подхода к терапии рекомендуется определять в динамике лечения антигены вируса простого герпеса типа 1 в биоматериале из конъюнктивы, антитела к ранним белкам вирусов семейства *Herpesviridae* (вирус простого герпеса типа 1, 2, Эпштейна-Барр и цитомегаловирус), титры специфических иммуноглобулинов класса М и G в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Установление активации вирусной инфекции может быть прогнозом тяжелого клинического течения заболевания.

Установлено, что изучение состава специфичностей антигенов I класса гистосовместимости при острых передних увеитах имеет важное диагностическое значение для формирования групп риска развития ревматического заболевания и увеита у пациентов с ревматическими заболеваниями, который повышается при обнаружении HLA-A25, HLA-B27 и HLA-B51 - при ревматоидных артритах; HLA-A26, HLA-B22, HLA-B27, HLA-B51 - при анкилозирующих артритах; HLA-A26, HLA-A30, HLA-B44, HLA-B51, HLA-B53 - при герпетической инфекции.

Исследование в динамике острого переднего увеита уровней пролактина, тиреотропина, тиреоидных гормонов, кортизола и тестостерона (у мужчин) в сыворотке крови позволяет оценить состояние гормонального гомеостаза для прогнозирования тяжести клинического течения этого заболевания и проведения адекватной терапии.

Маркерами развития тяжелого течения острых передних увеитов являются ассоциированность ревматических заболеваний с обострением герпетической инфекции; высокие уровни фактора некроза опухоли- $\alpha$ , васкулоэндотелиального фактора роста, низкие значения содержания интерферона- $\gamma$ ; низкие уровни кортизола на фоне повышения значений тестостерона в сыворотке крови.

Дополнение комплексной терапии острых передних увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями и герпетической инфекцией, препаратом Картофеля побегов экстракт с противовирусной

активностью, позволяет в короткие сроки купировать клинические проявления заболевания, сокращая сроки пребывания больных в стационаре.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследований, включающие определение цитокинового и гормонального статуса пациентов, разработанные способы прогноза клинического течения передних увеитов и схемы их лечения используются в работе консультативной поликлиники, клинических отделений государственного бюджетного учреждения «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан» (г. Уфа), офтальмологической службы ГБУЗ РБ «Городская поликлиника № 52» (г. Уфа), ГБУЗ РБ «Центральная городская больница» (г. Сибай) и ГБУЗ РБ «Ишимбайская ЦРБ» (г. Ишимбай).

Основные положения и выводы диссертационной работы используются в учебном процессе на курсах повышения квалификации по инфекционным и воспалительным заболеваниям глаз для врачей-офтальмологов на базе государственного бюджетного учреждения «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан» (ГБУ «УфНИИ ГБ АН РБ»), Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России).

Результаты работы легли в основу методических рекомендаций Министерства здравоохранения Республики Башкортостан «Прогнозирование клинического течения воспалительных заболеваний глаз» (Уфа, 2010). По материалам диссертации получено 3 патента Российской Федерации на изобретения.

### **Положения, выносимые на защиту**

- 1 Острые передние увеиты, ассоциированные с ревматическими заболеваниями, часто имеют тяжелое течение, наиболее выраженное у женщин с ревма-



тизмом. Острый герпетический увеит по степени тяжести клинического течения не имеет гендерных различий.

2 В развитии острых передних увеитов важное значение имеет активация латентной герпесвирусной инфекции, выявляемой по обнаружению антигенов вируса простого герпеса типа 1 в биоматериале из конъюнктивы, нарастанию титров специфических антител класса G к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу в сыворотке крови, с более тяжелым течением заболевания при исходно высоких титрах специфических антител.

3 В патогенезе острых передних увеитов отмечается повышение содержания в крови  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-1RA}$ ,  $\text{IL-6}$ ,  $\text{IFN-}\alpha$ ,  $\text{IFN-}\gamma$  и  $\text{IL-4}$ . Ассоциация острого переднего увеита с ревматическими заболеваниями характеризуется высокими концентрациями  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$  и VEGF в сыворотке крови. При острой герпетической инфекции наиболее выражено повышение содержания в крови  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1RA}$ ,  $\text{IFN-}\gamma$ .

4 У больных острыми передними увеитами, ассоциированными с ревматическими заболеваниями, уровень кортизола и чувствительность лимфоцитов к нему не отличаются от контроля, при остром герпетическом увеите – повышаются. Лечение больных глюкокортикоидными препаратами приводит к снижению концентрации в крови кортизола и числа чувствительных к нему лимфоцитов.

5 В патогенезе острых передних увеитов развиваются нарушения иммуно-эндокринной регуляции, характеризующиеся при ассоциации с ревматическими заболеваниями разнонаправленными изменениями уровней  $\text{IL-6}$  и кортизола, с герпетической инфекцией – однонаправленными связями между концентрациями ауто-АТ к  $\text{IFN-}\alpha$  и кортизола,  $\text{TNF-}\alpha$  и пролактина,  $\text{IL-1}\beta$  и свободного тироксина.

6 Риск развития острого переднего увеита обусловлен иммуногенетическими особенностями: у больных с ревматоидными артритами - наличием антигенов HLA-A25, HLA-B27, HLA-B51; с анкилозирующими спондило-

артритами - HLA-A26, HLA-B22, HLA-B27, HLA-B51; с герпетической инфекцией – HLA-A26, HLA-A30, HLA-B44, HLA-B51, HLA-B53. Маркером тяжелого течения увеита у пациентов с ревматоидными артритами является антиген HLA-A25.

7 Комплексная патогенетически ориентированная терапия острого переднего увеита с включением лекарственного средства Картофеля побегов экстракт способствует сокращению сроков выздоровления и сопровождается снижением концентрации антител к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу в сыворотке крови больных.

### **Апробация работы**

Материалы диссертационной работы представлены на всероссийских и региональных научно-практических конференциях: научно-практической конференции офтальмологов «Актуальные вопросы офтальмологии» (Челябинск, 2004); Всероссийской конференции молодых ученых «Advances in ophthalmology» (Москва, 2008); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2008); научно-практической конференции «Актуальные проблемы офтальмологии» (Уфа, 2009); научно-практической конференции с международным участием «Школа регионального офтальмохирурга» (Уфа, 2009); IX съезде офтальмологов России (Москва, 2010); Всероссийской научно-практической конференции по офтальмологии (Вологда, 2010); III Российском общенациональном офтальмологическом форуме (Москва, 2010); научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» (Уфа, 2010; 2011); научно-практической конференции «Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов» (Астрахань, 2011).

Диссертация апробирована на ученом совете государственного бюджетного учреждения «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан» (протокол № 1 от 18 января 2012 года), заседании Объединенного диссертационного совета ДМ 208.006.05 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессиональ-

ного образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (протокол № 13 от 9 февраля 2012 года).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, в том числе 12 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации. Новизна исследования подтверждена 3 патентами Российской Федерации на изобретения.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 242 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 26 рисунками. Библиографический указатель включает 374 источника (120 - отечественных и 254 - зарубежных).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского регионального фонда фундаментальных исследований "Поволжье-РБ" 2011 года, проект № 11-04-97001.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа основана на результатах клинического и лабораторного обследования 336 пациентов с острыми передними увеитами (ОПУ). Среди них было 174 (51,8%) мужчины и 162 (48,2%) женщины в возрасте от 18 до 72 лет ( $46,5 \pm 2,7$  лет), пролеченных за 2003-2010 годы в стационаре ГБУ «Уф НИИ ГБ АН РБ». Контрольную группу составили лица ( $n=656$ ) того же возраста ( $42,1 \pm 3,2$  лет) без ревматических заболеваний.

Для установления этиологического диагноза всем больным проводилось общее клиническое и офтальмологическое обследование, включавшее консультации специалистов, лабораторные исследования.

Герпесвирусную этиологию ОПУ устанавливали по совокупности клинико-инструментальных и лабораторных исследований: наличие помутнений на роговице как следствия герпетического кератита (6,9 %); герпетических высыпаний на коже век и переносицы (30,0 %), губ (17,2 %), носо-губной области (8,3 %), носа (5,0 %), которые имелись до лечения или развивались в процессе проводимой терапии. Для подтверждения диагноза герпетического увеита учитывались также результаты очаговой аллергической пробы на внутрикожное введение герпетической вакцины [Каспаров А.А., 1972], и определения антигенов в биоматериале из конъюнктивы и типов специфических антител к вирусу простого герпеса 1 типа в сыворотке крови.

Верификация клинического диагноза системного ревматического процесса проводилась ревматологом. Состояние ревматического заболевания на момент обследования и лечения острого переднего увеита (или обострения хронического увеита) оценивалось ревматологом как период ремиссии или подострого течения.

Все пациенты были распределены на 2 группы: 1-я - с острыми передними увеитами (ОПУ), ассоциированными с ревматическими заболеваниями (РЗ) – 191 (56,8 %); 2-я – с ОПУ при герпетической инфекции – острыми герпетическими увеитами (ОГУ) 145 (43,2 %) человек (табл. 1).

Согласно международной классификации увеитов [Deschenes J. et al., 2008], в каждой из групп выделяли три подгруппы по степени тяжести клинического течения острого переднего увеита. При легкой степени тяжести отмечалась клеточная реакция влаги передней камеры глаза (феномен Тиндаля) до 1 балла (0-15 клеток), незначительный отек радужки, вялая световая реакция зрачка (отсутствие или единичные синехии); средней - клеточная реакция влаги передней камеры до 3-х баллов (до 26-50 клеток), серозный экссудат, выраженный отек радужки, задние плоскостные синехии; тяжелой – клеточная реакция влаги передней камеры 4 балла (>50 клеток), фибринозный экссудат, гипопион,

множественные (круговые) задние плоскостные синехии, гониосинехии, рубцов и неоваскуляризация радужки.

Таблица 1 - Распределение обследованных больных по этиологии, эпизоду и длительности течения острого переднего увеита

Острые передние увеиты	Эпизод болезни				Длительность болезни			
	первая атака		рецидив		до 1 месяца		более 1 месяца	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
при ревматических заболеваниях, в т.ч.:	108	58,3	83	41,7	87	45,5	104	54,5
ревматоидном артрите	25	23,1	27	32,5	23	26,4	29	27,9
ревматизме	14	13,0	11	13,3	10	11,5	15	14,4
спондилоартритах, в т. ч.:	69	63,9	45	54,2	54	62,1	60	57,7
реактивном артрите и болезни Рейтера	12	17,4	9	20,0	8	14,8	13	21,7
анкилозирующем спондилоартрите	19	27,5	24	53,3	27	50,0	16	26,7
недифференцированной спондилоартропатии	38	55,1	12	26,7	19	35,2	31	51,6
при герпетической инфекции	69	47,6	76	52,4	82	56,6	63	43,4
В целом	177	52,7	159	47,3	169	50,3	167	49,7

Традиционная терапия ОПУ включала применение антибактериальных, противовоспалительных, антиаллергических, при необходимости - противогрибковых, гипотензивных препаратов по известным схемам и дозировкам [Каспаров А.А., 1989; Майчук Ю.Ф., 2000]. Из нестероидных противовоспалительных средств назначали: диклофенак 3,0 мл внутримышечно или мовалис 0,005 г по 1 таблетке 2 - 3 раза в день, или найз 0,1 г по 1 таблетке 2 - 3 раза в день, или сульфасалазин 0,5 г по 1 таблетке 3 раза в день. У больных с ОПУ, ассоциированными с ревматическими заболеваниями, при тяжелом течении заболевания системно применяли глюкокортикоидные препараты (ГК). Преднизолон назначали в дозах 0,5 - 0,8 мг/кг в сутки ежедневно внутрь с постепенным снижением дозы в течение 1,5 - 2,0 месяцев. При тяжелом течении заболевания с генерализацией процесса применяли пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в течение 3-х дней со снижением дозы

препарата в течение 2-х недель. Общеукрепляющая и антиоксидантная терапия включала применение витаминов группы В и С.

При ОПУ, ассоциированных с герпетической инфекцией, назначали противовирусную терапию препаратом зовиракс 250,0 мг внутривенно капельно на изотоническом растворе натрия хлорида (200 мл) 3 раза в день (при тяжелом течении) или ацикловир в таблетированной форме по 0,2 г 5 раз в день.

Местно применяли глазные капли Наклоф (Novartis Ophthalmics, Франция) 3 раза в день, дексаметазона 0,1 %-го раствора 3 - 6 раз в день, тауфона 4 %-го раствора 3 раза в день; парабульбарно применяли 0,4 %-ый раствор дексаметазона по 0,5 мл 1 - 2 раза в день, 4 %-ый раствор гентамицина сульфата по 0,5 мл 1 - 2 раза в день.

Нами была разработана собственная схема терапии ОПУ у больных с ревматическими заболеваниями при выявлении признаков реактивации вирусов простого герпеса (ВПГ), Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловируса (ЦМВ). При этом дополнительно к традиционной терапии в 84 случаях ОПУ применяли лекарственное средство из очищенного экстракта побегов растения *Solanum tuberosum* (КПЭ), основное действующее вещество - гексозный гликозид, состоящий из глюкозы, рамнозы, арабинозы, маннозы, ксилозы, галактозы, уроновых кислот (Панавир, рег. № Р N000299/023АО, ОАО "Мосхимфармпрепараты" им. Семашко Н.А., Россия), обладающий поливалентной противовирусной активностью и способствующий индукции эндогенного интерферона. Основная группа, получавшая данный препарат, состояла из 57 больных ОПУ, ассоциированных с РЗ, и 27 – ассоциированных с герпетической инфекцией (ОГУ). Препарат вводили внутривенно струйно № 2 - 5 (в зависимости от степени тяжести), с перерывом 48 часов между инъекциями.

В основной группе исключали пульс-терапию глюкокортикоидными препаратами, но не отменяли прием преднизолонa, рекомендованный ревматологом, в дозе не более 15 мг в день. Препарат дексаметазона при этом назначали только местно в виде инстилляций 0,1 % раствора от 3 до 6 раз в день и

локальных инъекций 0,4 %-0,5 мл 1-2 раза в день №10 в зависимости от тяжести течения увеита.

Пациентам с ОГУ назначали препарат дексазона 0,4 %-ный раствор 1 раз в день по 0,5 мл парабульбарно от 1 до 3 дней под контролем клинико-биомикроскопической картины глаза.

У обследованных больных проведены лабораторные исследования, включавшие определение специфических антител (АТ) к предданным белкам и уровней титров специфических антител класса М, G (Ig М, G) к ВПГ и ЦМВ, АТ к раннему (ЕА), капсидному (VCA) и ядерному (EBNA-2-1) антигенам ВЭБ, уровней цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$ , 4, 6 (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6), интерферона- $\alpha$ , - $\gamma$  (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), рецепторного антагониста интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1RA), аутоантител к IFN- $\alpha$  (аутоАТ к IFN- $\alpha$ ), гормонов в сыворотке крови, антигенов гистосовместимости I класса (HLA-I) на лимфоцитах крови, чувствительности лимфоцитов к кортизолу, антигена вируса простого герпеса 1 типа (АГ ВПГ-1) в соскобах с конъюнктивы (табл. 2).

Взятие крови из локтевой вены обследуемых больных осуществляли в 8 часов утра натощак в 2 пробирки (по 5 мл). Кровь для последующего выделения лимфоцитов, HLA-типирования и определения кортизол-чувствительности стабилизировали гепарином (50 мкл). Для определения содержания гормонов, цитокинов, специфических АТ к вирусам ВПГ, ЦМВ и ВЭБ и предданным АТ к ВПГ и ЦМВ сыворотку отделяли центрифугированием в течение 30 минут при 3000 об/мин.

Количественное определение цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), аутоАТ к IFN- $\alpha$ , VEGF в сыворотке крови пациентов проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) («Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Уровни антител к предданным белкам ВПГ типа 1, 2 и ЦМВ, АТ классов IgM и IgG к ВПГ, ЦМВ и ВЭБ определяли путем титрования парных сывороток

крови в ИФА (ЗАО БТК «Биосервис», Москва, «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия).

Таблица 2 – Общая характеристика проведенных лабораторных исследований у больных с острыми передними увеитами и здоровых доноров

Лабораторные показатели	Практически здоровые лица	Число обследованных пациентов с увеитом, абс.	
		при герпетической инфекции	при ревматических заболеваниях
Уровни IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-4, IL-6, VEGF, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , аутоАТ к IFN- $\alpha$ в сыворотке крови (ИФА)	41	118	134
Антигены вируса простого герпеса типа 1 (РИФ)	67	145	191
Содержание специфических IgM и G к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, АТ к преданным белкам ВПГ типа 1, 2 и ЦМВ в сыворотке крови (ИФА)	12	31	49
Содержание гормонов (кортизол, тестостерон, пролактин, тиреотропин, тироксин, трийодтиронин, тиреоглобулин), аутоантител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови (ИФА)	15	125	111
Чувствительность лимфоцитов крови к кортизолу (РИА)	10	16	21
Антигены гистосовместимости I класса (HLA-I) на лимфоцитах (микролимфоцитотоксический тест)	573	42	106

Антигены ВПГ в соскобах с конъюнктивы больных определяли методом прямой иммунофлуоресценции («Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Биоматериал для исследования получали методом скарификации конъюнктивы у больных ОПУ с помощью офтальмологического скальпеля.

Определение содержания гормонов: пролактина (ПРЛ), тиреотропина, кортизола, тестостерона, тиреоглобулина, свободного трийодтиронина, свободного тироксина, а также антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови осуществляли методом ИФА («Вектор-Бест», Новосибирск, Россия) в клинической лаборатории ГБУ «Уф НИИ ГБ АН РБ»



совместно с с.н.с., д.б.н. Н.Е. Шевчук (зав. лаб., к.б.н. Халимов А.Р.). Результаты выражали в стандартных единицах, принятых для каждого гормона.

Определение чувствительности лимфоцитов крови к кортизолу (с расчетом показателя относительной рецепции кортизола лимфоцитами, %) и одновременно содержания этого гормона в сыворотке крови проводили в Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России совместно с зав. лаб. д.м.н., проф. В.В.Сперанским методом радиоиммунного анализа (Унитарное предприятие «Хозрасчетное опытное производство Института биорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь).

Антигены HLA-I класса на лимфоцитах крови исследовали у 148 пациентов с ОПУ в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте в ГБУЗ «Республиканская станция переливания крови» совместно с зав. отд., врачом высшей категории Р.Г. Галимовой. В качестве гистотипирующих стандартов использовали сыворотки Всесоюзного банка гистотипирующих стандартов Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови [Бондаренко А.Л. 1999; Terasaki P.I. et al., 1978].

Полученные данные обработаны стандартными методами параметрической и непараметрической статистики с использованием математико-статистического пакета современных прикладных программ [Боровиков В.П., 2001; Реброва О.Ю., 2006]. Они включали определение дескриптивных статистических данных: среднего выборочного значения ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения ( $SD$ ), отражающего изменчивость вариационного ряда. Приведенные в работе цифровые данные выражены величиной ( $M \pm SD$ ). Для выявления значимой корреляции использовались методы однофакторного и многофакторного параметрического дисперсионного анализа, основанного на разложении общей дисперсии на составляющие: факторальную и случайную. На основании расчетов определяли коэффициент

влияния контролирующего фактора – долю вариационных данных (по отношению к общим значениям).

Статистическая обработка полученных данных при иммуногенетических исследованиях проведена по стандартным формулам [Певницкий Л.А., 1988, Jawahar T. et al., 1985] и с помощью пакета прикладных компьютерных программ «Statistica 5.0». Расчет критерия относительного риска (RR) для оценки силы ассоциации между аллелями производили по формуле Wolf. Различия между показателями оценивали с применением критерия Фишера-Стьюдента, за вероятность различий принимались значения, начиная с  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Клинико-иммунологическая характеристика больных острым передним увеитом**

Необходимость изучения особенностей иммунологической реактивности у больных ОПУ определяется сложностью этиологической диагностики, которая устанавливается только у 43-80 % больных, склонностью к повторяющимся атакам, высокой частотой осложнений. В связи с этим нами было проведено клинико-иммунологическое обследование 191 больного ОПУ, ассоциированными с ревматическими заболеваниями (РЗ) и 145 больных с герпетическими инфекциями, госпитализированных для лечения в клинику ГБУ «Уф НИИ ГБ АН РБ».

Было установлено, что у 66,0 % пациентов отмечалась средняя и тяжелая степень клинического течения ОПУ, характеризовавшаяся общей астенией, выраженным болевым синдромом в глазу с иррадиацией по ходу тройничного нерва. При биомикроскопическом исследовании наблюдали выраженную смешанную инъекцию сосудов глазного яблока, серозную или фибринозную экссудацию в переднюю камеру глаза, множественные задние синехии, рубеоз и неоваскуляризацию радужки.

Развитие ОПУ, ассоциированных с РЗ, имело свои особенности течения, зависящие от нозологической формы ревматического заболевания и пола пациентов (рис. 1).

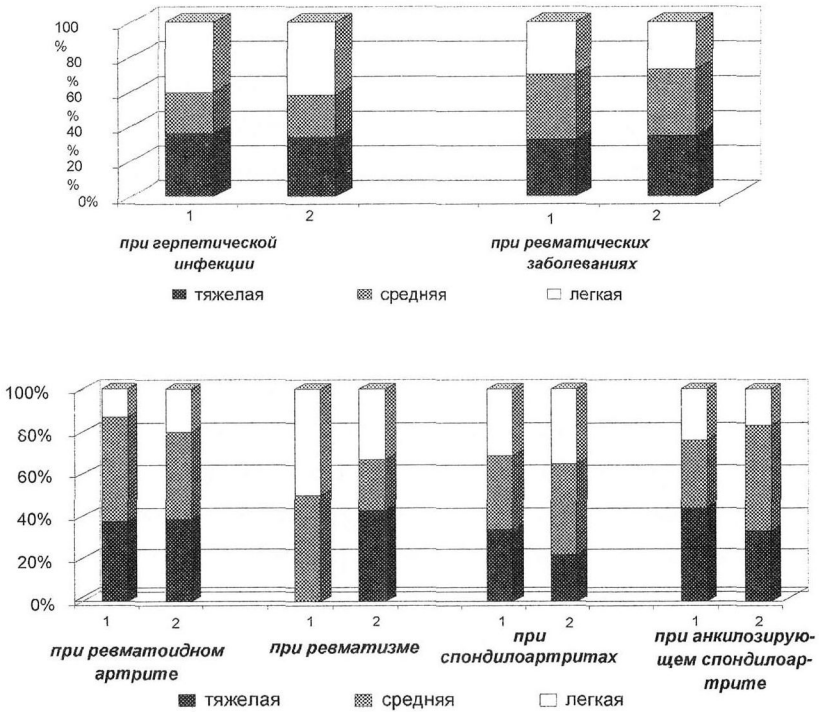


Рисунок 1 — Количественное распределение больных по степени тяжести клинического течения острого переднего увеита

Примечание: 1 — мужчины, 2 — женщины

Так, возникновение ОПУ на фоне ревматоидного артрита (РА) и ревматизма чаще отмечали у женщин (84,6 % и 84,0 % соответственно). В то же время, если более тяжелое (средней и тяжелой степени) течение увеита на фоне РА одинаково часто отмечалось как у мужчин, так и женщин (88,0 % и 79,0 % соот-

ветственно), то на фоне ревматизма тяжелое течение отмечалось только у женщин. Острый передний увеит при спондилоартрите (СПА) чаще наблюдали у мужчин с более тяжелым течением на фоне анкилозирующего артрита (АС) и болезни Рейтера. Острый герпетический увеит по степени тяжести клинического течения у мужчин и женщин не различался.

Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о зависимости степени тяжести клинического течения острых передних увеитов от пола пациентов и нозологической формы системного ревматического заболевания, что позволяет выявлять группы риска по развитию тяжелых форм.

В настоящее время большое значение придается латентным герпесвирусам, которые, персистируя в организме хозяина могут осложнять течение различных заболеваний [Хаитов Р.М. и др., 2011; Abendroth A., Arvin A.M., 2001]. В связи с этим у пациентов с ОПУ нами проведено определение антигенов вируса простого герпеса в биоматериале с конъюнктивы век иммунофлуоресцентным методом и уровня специфических АТ в сыворотке крови методом ИФА. В сравнении с практически здоровыми лицами у больных ОПУ, ассоциированными с РЗ и герпетической инфекцией, была выявлена более высокая частота обнаружения АГ ВПГ статистически значимо выраженная у больных с наличием HLA-B27 антигенов гистосовместимости I класса (табл. 3). Диагностически значимый уровень иммуноглобулинов класса G к ВПГ (титр специфических IgG  $\geq 1:12800$ ) у пациентов с ОПУ, ассоциированными с РЗ, и ОГУ определялись значительно чаще во всех группах по сравнению с группой практически здоровых лиц.

Диагностически значимый уровень антител к ВПГ в сыворотке крови, служивший критерием наличия герпес-вирусной этиологии ОПУ, был установлен нами ранее по результатам обследования больных острыми герпетическими кератитами древовидной формы. Эти значения для IgM составили 1:800 и более (на 6-е сутки), IgG - 1:12800 и более (на 20 сутки) [Мальханов В.Б. и др., 2009].

Исследование АТ к ранним белкам ВПГ типа 1 обнаружило их присутствие в крови у 92 % больных ОПУ, ВПГ типа 2 – у 29 %, ЦМВ – у 36 %. На основании сравнительного анализа частоты обнаружения АТ к ранним белкам ВПГ

типов 1 и 2 в сыворотке крови больных до лечения была установлена статистически значимая роль ВПГ типа 1, как в этиопатогенезе ОПУ, ассоциированного с РЗ, так и при остром герпетическом увеите.

Таблица 3 – Частота выявления антигена вируса простого герпеса в биоматериале с конъюнктивы век и антител к нему в сыворотке крови у больных острыми передними увеитами, %

Показатели	Практически здоровые лица, n=25	Больные острым передним увеитом			
		при ревматических заболеваниях		при герпетической инфекции	
		HLA B27+ n=54	HLA B27- n=22	HLA B27+ n=30	HLA B27- n=15
Антиген ВПГ в материале с конъюнктивы век (РИФ)	30,0	65,0	64,0	100,0	100,0
$\chi^2$ , p	-	$\chi^2=6,16$ ; p=0,014	$\chi^2=3,52$ ; p=0,061	-	-
Специфические антитела к ВПГ в сыворотке крови (ИФА):					
Ig M (титр $\geq 1:800$ )	-	20,4	22,7	30,0	33,3
Ig G (титры до 1:400)	88,0	37,0	41,0	36,9	26,7
Ig G (титры $\geq 1:12800$ и/или сероконверсия)	12,0	63,0	59,0	63,1	73,3
$\chi^2$ , p	-	$\chi^2=15,83$ ; p=0,0006	$\chi^2=9,56$ ; p=0,003	$\chi^2=12,91$ ; p=0,001	$\chi^2=12,92$ ; p=0,001

Примечание:  $\chi^2$  – критерий Пирсона; p – различие с контролем статистически значимо.

Более редкое обнаружение в динамике ОПУ АТ к ранним белкам ВПГ-2 и ЦМВ в сыворотке крови может свидетельствовать об отсутствии особого клинического значения этих вирусов в патологии сосудистой оболочки глаза, что согласуется с данными В.О. Анджелова с соавторами (2003).

Антитела к ЕА (раннему), VCA (капсулярному) и EBNA-2-1 (ядерному) антигенам ВЭБ выявляли соответственно в 22 %, 56 % и 100 %; тогда как одновременно ко всем трем его антигенам – лишь в 9 % случаев острого переднего увеита. Сероконверсия в сыворотке крови к EBNA-2-1 ВЭБ в процессе лечения

была установлена в 8 % случаев, IgG к ВПГ и/или ЦМВ - в 29% и 22%, соответственно. Достоверных различий в частоте их выявления в исследуемых группах не установлено.

Результаты сравнительных исследований тяжести клинических проявлений у больных с ОПУ, ассоциированных с РЗ и герпетической инфекцией, показали высокую частоту тяжелого течения заболевания при наличии исходно исходно высоких уровней специфических Ig G к ВПГ и ЦМВ и/или их сероконверсий. Так, при ОПУ, ассоциированных с РЗ, тяжелое течение достоверно часто сопровождалось исходно высокими (1:12800) титрами IgG к ВПГ или ЦМВ в сыворотке крови сравнительно с легким (рис. 2).

В случае ОПУ, ассоциированных с герпетической инфекцией, напротив, в динамике лечения достоверно чаще отмечали сероконверсию по специфическим IgG к ВПГ (55,6%) и ЦМВ (50,0%) (рис. 3).

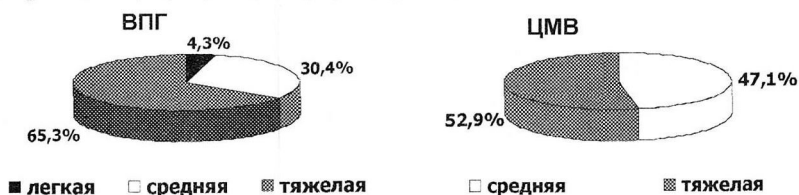


Рисунок 2 – Распределение больных увеитом с ревматическими заболеваниями по степени тяжести течения увеита и уровню IgG к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу

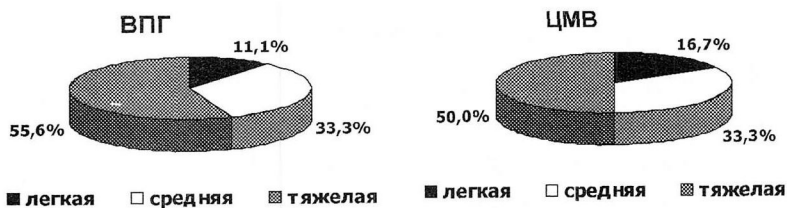


Рисунок 3 – Распределение больных с герпетической инфекцией по степени тяжести клинического течения увеита и уровню IgG к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу

Наличие исходно высоких титров антител к ВПГ типа 1 при ассоциированности увеита с РЗ, а также частое определение АТ к ранним белкам вируса (93 %), позволяет предположить его триггерную роль в развитии осложненного течения ОПУ у этих больных.

Следовательно, полученные данные позволяют заключить, что в этиопатогенезе острого переднего увеита большую значимость имеет вирус простого герпеса типа 1, который может являться основным этиологическим фактором у больных с герпетической инфекцией и триггерным - при увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями.

Далее нами были проведены исследования содержания в крови больных ОПУ цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , VEGF, рецепторного антагониста IL-1 $\beta$  - IL-1RA и аутоантител к IFN- $\alpha$ . Исследование содержания цитокинов в крови у больных ОПУ, ассоциированных с РЗ и герпетической инфекцией, показало значительные их изменения на системном уровне в обеих группах (табл. 4). При этом у больных ОПУ на фоне РЗ и ОГУ отмечали повышение концентрации всех исследуемых цитокинов по сравнению с группой контроля: IL-1 $\beta$  – в 3,2 и 3,8; IL-6 – в 4 и 4,2; TNF- $\alpha$  – в 4,7 и 3,7; IFN- $\alpha$  – в 4 и 2,8; IFN- $\gamma$  – в 1,3 и 1,7; IL-4 – в 2,3 и 1,8 раза соответственно, что свидетельствует о развитии в организме острой воспалительной реакции.

В периоде раннего выздоровления отмечали восстановление значений только IFN- $\alpha$  и TNF- $\alpha$  у больных ОПУ на фоне ревматических заболеваний. При ОГУ отмечалось снижение до значений в группе контроля уровней TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в крови, остальные показатели оставались повышенными.

Установленное нами исходно высокое содержание в крови у больных VEGF (в 16,5 и 8,8 раза выше, чем в контроле, при ОПУ, ассоциированных с РЗ и ОГУ, соответственно) отражает усиление ангиогенеза в сосудистой оболочке глаза. Сохранение его высоких уровней у больных ОПУ после традиционного лечения свидетельствует о высоком риске развития осложнений (неоваскулярная глаукома, потеря предметного зрения).

Таблица 4 — Уровни цитокинов и аутоантител к IFN-α в сыворотке крови больных острыми передними увеитами различной этиологии, пг/мл (M±SD)

Показатели	Контроль (n=41)	Острый передний увеит			
		при ревматических заболеваниях		при герпетической инфекции	
		острый период (n=134)	стадия реконвалесценции (n=103)	острый период (n=118)	стадия реконвалесценции (n=98)
IL-1β p	3,4±0,6	10,9±3,9 <0,02	8,8±2,1 <0,02	12,8±1,9 <0,02	7,4±1,1 <0,05
IL-1RA p	184,7±15,5	550,3±24,6 <0,02	437,4±17,1 <0,05	884,5±20,6 <0,02	608,4±26,2 <0,02
IL-6 p	9,4±0,7	37,4±2,0 <0,02	25,8±2,7 <0,001	39,6±3,4 <0,001	16,6±2,2 <0,02
IL-4 p	3,7±0,3	8,6±2,1 <0,02	7,7±1,5 <0,05	6,6±1,3 <0,05	9,6±2,5 <0,05
IFN-γ p	9,2±0,3	12,2±0,6 <0,05	6,0±2,3 >0,05	15,2±1,3 <0,05	8,1±1,1 >0,05
IFN-α p	4,2±0,2	16,7±2,2 <0,01	6,4±7,6 >0,05	11,6±1,6 <0,05	12,2±2,4 <0,05
аутоАТ к IFN-α p	0,5±0,1	5,9±1,6 <0,001	3,8±1,3 <0,01	2,4±0,2 <0,05	3,4±0,5 <0,05
TNF-α p	4,0±0,9	18,8±1,3 <0,001	7,7±1,4 <0,05	14,8±1,8 <0,001	7,5±1,4 <0,05
VEGF p	36,9±8,6	608,5±62,9 <0,001	485,1±40,0 <0,001	324,8±40,5 <0,01	123,5±19,3 <0,01

Примечание: p – различие с контролем статистически значимо при p<0,05; p<0,02; p<0,01; p<0,001.

Повышение уровней цитокинов IL-1β, IL-4, IL-6, TNF-α было обнаружено при всех нозологических формах ОПУ на фоне ревматических заболеваний. При этом более высокие концентрации IL-1β, IL-6 и TNF-α в сыворотке крови отмечались при ОПУ, ассоциированных с ревматоидным артритом (рис. 4).

При ОПУ, ассоциированных с герпетической инфекцией, наиболее значимое повышение содержания IFN-γ в сыворотке крови отмечали при легком (в 1,7 раза) и средне-тяжелом (в 1,9 раза) течении заболевания. Тогда как при тяжелых формах ОПУ его концентрация оставалась в пределах физиологической нормы. При этом происходил сдвиг соотношения уровней IFN-γ/IL-4 у больных с тяжелым течением ОПУ на фоне герпетической инфекции в сторону IL-4, что является показателем переключения Th1-пути иммунного ответа на Th2. В то же время при ОПУ, ассоциированных с РЗ, судя по значениям индекса IFN-



$\gamma$ /IL-4 (0,97), отмечалась активация одновременно Th1- и Th2- пути. Полученные данные отражают нарушения регуляции иммунного реагирования при ОПУ, наиболее выраженные при тяжелом течении заболевания.

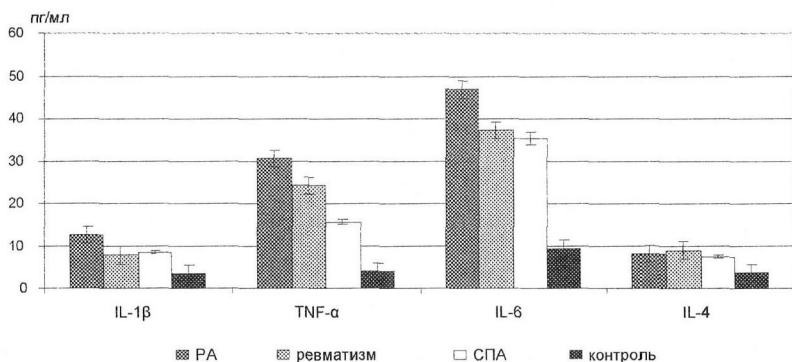


Рисунок 4 – Содержание цитокинов в сыворотке крови при острых передних увеитах на фоне различных нозологических форм ревматических заболеваний, пг/мл

Примечание: по оси абсцисс – цитокины, по оси ординат – концентрация цитокинов (пг/мл).

Прогностическое значение при ОПУ у больных имело определение содержания IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и VEGF в сыворотке крови. При сниженном содержании в сыворотке крови IFN- $\gamma$  (<10,0 пг/мл) и повышенном – TNF- $\alpha$  (15,0 пг/мл и выше) и VEGF (750 пг/мл и выше) прогнозировали неблагоприятное клиническое течение ОПУ, ассоциированного с ревматическим заболеванием.

Таким образом, острые передние увеиты сопровождаются выраженной продукцией цитокинов. Выявленные особенности иммунологической реактивности у больных при тяжелом течении ОПУ, ассоциированных с РЗ, характеризуются одновременной активацией Th1 и Th2-зависимого пути, а при тяжелых формах ОПУ, протекающих на фоне герпетической инфекции – преобладанием Th2-зависимой регуляции иммунного ответа. Эти данные свидетельствуют о неадек-

ватной реакции иммунной системы на вирусную инфекцию, приводящую впоследствии к ее гиперактивности с формированием аутоиммунных процессов.

### **Состояние гормонального статуса и иммуно-гормональные взаимодействия при острых передних увеитах**

Известно, что основную роль при развитии аутоиммунных заболеваний глаза могут играть нарушения взаимодействия иммунной и эндокринной системы, обеспечивающих гомеостаз и отсутствие иммунного конфликта в организме. В связи с этим нами были проведены исследования гормонального статуса по уровню кортизола, пролактина, тестостерона, тиреотропина, тиреоидных гормонов, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе в сыворотке крови, чувствительности лимфоцитов к кортизолу с одновременным определением в сыворотке крови уровней этого гормона у больных с острыми передними увеитами.

Полученные нами данные до лечения позволили установить изменения содержания гормонов у больных острыми передними увеитами, ассоциированными как с РЗ, так и герпетической инфекцией (табл. 5).

При ОПУ, ассоциированных с РЗ, обнаруживали достоверное снижение в крови содержания тиреоглобулина и повышение уровней тестостерона и антител к тиреопероксидазе, тогда как при ОГУ статистически значимо повышались концентрации кортизола, антител к тиреоидной пероксидазе и снижались уровни тиреоглобулина и тестостерона.

В результате проведенных нами исследований у 47,1 % больных ОПУ, ассоциированных с РЗ, были установлены изменения содержания кортизола в сыворотке крови (рис. 5). Пациентов с низкими значениями кортизола в сыворотке крови регистрировали чаще при увеитах, связанных с анкилозирующими спондилоартритами (61,1 %) и реже – недифференцированной спондилоартропатией (16,7 %). У больных ОГУ концентрации этого гормона в сыворотке крови были чаще (35,7 % больных) повышенными и составили  $(886,2 \pm 98,1)$  против  $(354,3 \pm 28,5)$  нмоль/л в контроле ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5 – Содержание гормонов и аутоантител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину в сыворотке крови больных острыми передними увеитами до лечения

Гормоны		Контроль	Острый передний увеит	
			при ревматических заболеваниях	при герпетической инфекции
Кортизол, нмоль/л		354,3±28,5	369,5±82,3	752,9±89,4 **
Пролактин, нг/мл	мужчины	8,3±1,2	11,4±0,5	9,4±1,0
	женщины	12,6±1,1	13,4±0,9	11,4±0,7
Тиреотропин, мМЕ/л		1,9±0,3	2,0±0,2	2,9±0,4 *
Свободный трийодтиронин, пмоль/л		6,1±0,2	6,4±0,2	6,6±0,4
Свободный тироксин, пмоль/л		15,6±1,3	12,7±2,1	11,3±1,9
Тиреоглобулин, нг/мл		18,7±3,1	7,4±2,1*	10,2±3,0 *
Антитела к тиреоглобулину, МЕ/мл		20,8±4,9	11,7±3,5	12,0±2,1
Антитела к тиреоидной пероксидазе, МЕ/мл		15,4±2,7	95,3±23,7 *	73,9±6,8 *
Тестостерон, нмоль/л	мужчины	17,8±0,3	23,2±1,9 *	13,4±1,1 *
	женщины	2,4±0,2	2,9±0,1*	1,3±0,3 *

Примечание: различие с контролем статистически значимо \* -  $p < 0,02$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

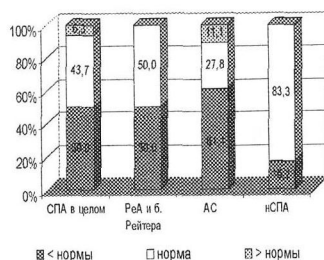
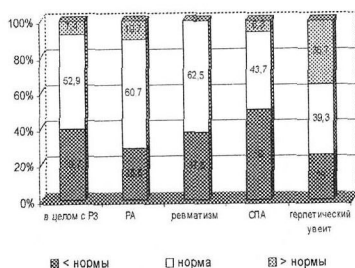


Рисунок 5 — Распределение пациентов с острыми передними увеитами в зависимости от концентрации эндогенного кортизола в сыворотке крови

Следовательно, при острых передних увеитах выявляются изменения в содержании гормона кортизола, которые имели различия у больных с ревматическими заболеваниями и герпетической инфекцией.

Известно, что реализация эффекта глюкокортикоидных гормонов происходит на клеточном уровне с участием внутриклеточных рецепторов, нарушения в этом звене могут приводить к изменению глюкокортикоидной активности в организме [Schaaf M., 2003]. В этой связи нами были проведены исследования чувствительности лимфоцитов к глюкокортикоидам (ГК) путем подсчета относительного числа клеток, связавших кортизол методом радиоиммунного анализа (табл. 6). Было установлено, что при ОПУ, ассоциированных с РЗ, число кортизол-чувствительных клеток, как и уровень сывороточного кортизола, не отличались от контроля ( $p>0,05$ ). Напротив, у пациентов с ОГУ было обнаружено повышение относительного числа лимфоцитов, связавших кортизол и высокий уровень этого гормона в крови ( $p<0,001$ ).

Таблица 6 — Чувствительность к кортизолу лимфоцитов крови у больных с острыми передними увеитами ( $M\pm SD$ )

Острый передний увеит	Виды терапии					
	без применения глюкокортико-стероидных препаратов			с применением глюкокортико-стероидных препаратов		
	п	Связывание кортизола лимфоцитами, %	Уровень кортизола, нмоль/л	п	Связывание кортизола лимфоцитами, %	Уровень кортизола, нмоль/л
при ревматических заболеваниях, $n=21$	11	$4,5\pm 0,3$	$343,7\pm 49,2$	10	$2,3\pm 0,6 *$	$91,3\pm 58,2 *$
при герпетической инфекции, $n=16$	7	$9,2\pm 0,1 *$	$836,7\pm 82,5 *$	9	$3,2\pm 0,2 *$	$448,3\pm 79,8$
Контроль	10	$4,8\pm 0,4$	$354,3\pm 28,5$	10	$4,8\pm 0,4$	$354,3\pm 28,5$

Примечание: п – количество пациентов; \* - различие с контролем статистически значимо ( $p<0,05$ ).

Причем лечение препаратами кортикостероидов больных обеих групп приводило к снижению относительного числа лимфоцитов, связавших кортизол. Эти данные указывают на необходимость проведения системной заместительной гормональной терапии при ОПУ, ассоциированных с РЗ, и только местной гормональной терапии – при острой герпетической инфекции.

Далее нами была установлена важная роль в иммунных реакциях организма при ОПУ гормона передней доли гипофиза - пролактина (ПРЛ). Содержание ПРЛ было повышенным у 29,7 % больных с тяжелым течением ОПУ, большую часть которых составили пациенты с ревматоидным и реактивным артритом.

Анализ полученных данных о концентрации тестостерона в крови больных ОПУ выявил достоверные различия в его уровнях при ОПУ, ассоциированных с РЗ и герпетической инфекцией (табл. 7). Наиболее значимые изменения уровней тестостерона в сыворотке крови наблюдали у больных с рецидивирующим течением острого переднего увеита. Повышение его показателей выявлено у мужчин с рецидивом ОПУ, ассоциированных с анкилозирующим спондилоартритом, реактивным артритом и болезнью Рейтера, у женщин – при увеите на фоне ревматоидного артрита. При ОГУ, напротив, было установлено снижение уровня этого гормона в крови. На стадии реконвалесценции повышенные значения тестостерона сохранялись у пациентов с ОПУ на фоне ревматических заболеваний.

Таблица 7 - Динамика содержания тестостерона у больных с рецидивом острых передних увеитов, нмоль/мл ( $M \pm SD$ )

Острый передний увеит	Пол	Уровень тестостерона		
		n	Период заболевания	
			острый	реконвалесценция
при ревматических заболеваниях, в т.ч.	мужчины	16	$17,4 \pm 2,1$	$22,5 \pm 1,1^*$
	женщины	14	$3,2 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,3$
ревматоидном артрите	женщины	6	$3,7 \pm 0,2^*$	$2,8 \pm 0,3$
спондилоартритах, в т. ч.:	мужчины	4	$25,7 \pm 1,7^*$	$22,5 \pm 1,1^*$
	женщины	8	$1,8 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,3$
реактивный артрит и болезнь Рейтера	мужчины	5	$22,4 \pm 1,6^*$	$21,1 \pm 1,8$
	женщины	5	$1,9 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,3$
анкилозирующий артрит	мужчины	3	$25,7 \pm 2,7^*$	$23,6 \pm 2,3^*$
	женщины	-	$1,7 \pm 0,1^*$	$2,1 \pm 0,1$
при герпетической инфекции	мужчины	7	$12,0 \pm 0,9^*$	$17,9 \pm 1,2$
	женщины	9	$1,3 \pm 0,2^*$	$2,6 \pm 0,2$
Контроль	мужчины	12	$17,8 \pm 0,3$	
	женщины	11	$2,4 \pm 0,2$	

Примечание: n – количество пациентов. \*- различие с контролем статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

При исследовании тиреоидного гомеостаза в обеих группах больных ОПУ отмечалось снижение содержания тиреоглобулина, повышение антител к тиреопероксидазе с нормализацией их показателей при выздоровлении. У больных с тяжелым течением ОПУ на фоне РЗ выявляли снижение ( $p < 0,05$ ) уровней свободного трийодтиронина при первой атаке и повышение - при рецидиве, у женщин - снижение уровня свободного тироксина в крови. На стадии выздоровления содержание в крови этих гормонов не отличалось от контрольных.

Следовательно, при острых передних увеитах отмечались особенности изменения показателей функциональной активности эндокринной системы у больных с ревматическими заболеваниями и при герпетической инфекции, имеющие сходства и различия, зависящие от тяжести клинического течения, рецидивирования, продолжительности болезни и пола пациентов.

Известно, что изменения гормонального гомеостаза связаны с иммунологической реактивностью [Kvetnoy I.M., 2002]. Такое взаимодействие двух значимых систем организма определяет целесообразность изучения при воспалительном процессе в сосудистой оболочке глаза соотношения в крови уровней цитокинов и гормонов.

В результате проведенных исследований нами установлена взаимосвязь соотношения  $IFN-\alpha/IFN-\gamma$  у больных ОПУ с сероконверсией IgG к ВПГ или ЦМВ. При ОПУ, ассоциированных с РЗ, у больных с сероконверсией IgG к ВПГ или ЦМВ в сыворотке крови отмечали смещение соотношения  $IFN-\alpha/IFN-\gamma$  в сторону синтеза  $IFN-\alpha$ , наиболее выраженного при тяжелом течении заболевания. При отсутствии сероконверсии это соотношение изменялось в сторону увеличения уровня  $IFN-\gamma$ . При ОГУ у больных с высокими титрами IgG к ВПГ соотношение  $IFN-\alpha/IFN-\gamma$  смещалось в пользу  $IFN-\gamma$  при легкой и средней степени тяжести и  $IFN-\alpha$  - в случае тяжелого течения. Эти данные могут указывать на единство этиопатогенеза ОГУ и ОПУ, ассоциированных с ревматическими заболеваниями.

Во всей выборке больных с ОПУ выявлена связь между содержанием аутоАТ к  $IFN-\alpha$  в сыворотке крови и уровнем IgG к ВПГ или ЦМВ. Высокие уровни аутоАТ к  $IFN-\alpha$  чаще отмечались у больных с тяжелым течением ОПУ

(29,2 %). Было также установлено, что тяжелое клиническое течение ОГУ отмечалось чаще у больных с сероконверсией специфических АТ к ВПГ и одновременным повышением содержания эндогенного кортизола сравнительно с лицами, у которых этих изменений не выявляли. При тяжелых формах ОПУ, ассоциированных с РЗ, у больных с высокими уровнями IgG к ВПГ не отмечалось повышения содержания кортизола в сыворотке крови.

При ОПУ, ассоциированных с РЗ, у больных с сероконверсией IgG к ЦМВ средний уровень кортизола в крови не отличался от контрольного, но по мере выздоровления происходило повышение его концентрации выше уровней контроля ( $p < 0,05$ ).

При тяжелом течении ОПУ у большинства пациентов (62,5 %) обнаруживали сероконверсию IgG одновременно к ВПГ и ЦМВ с повышением содержания кортизола в сыворотке крови. Легкое и среднее течение увеита в 80,0 % случаев сопровождалось отсутствием высоких концентраций IgG к ВПГ и ЦМВ и повышением уровней кортизола в сыворотке крови, что может отражать общую неспецифическую стрессорную реакцию организма, развивающуюся на ранних этапах вирусной инфекции.

В ходе проведения исследований у пациентов с ОПУ, ассоциированными с РЗ, нами были установлены корреляционные связи между уровнями гормонов и цитокинов (рис. 6). Были выявлены отрицательные корреляционные связи при ОПУ, ассоциированных с РЗ, между уровнем в сыворотке крови кортизола и концентрацией IL-6 ( $r = -0,9510$ ;  $p = 0,02$ ) и TNF- $\alpha$  ( $r = -0,9328$ ;  $p = 0,039$ ). Уровни тестостерона в сыворотке крови у мужчин с ОПУ находились в обратной зависимости от концентрации IL-1 $\beta$  ( $r = -0,9572$ ;  $p = 0,003$ ) и прямой – уровня его рецепторного антагониста IL-1RA ( $r = 0,7512$ ;  $p = 0,013$ ).

При ОГУ содержание пролактина в крови прямо коррелировало с уровнем TNF- $\alpha$  ( $r = 0,9725$ ;  $p = 0,018$ ), что соответствует литературным данным участия этого пролактина в воспалительных процессах в организме.

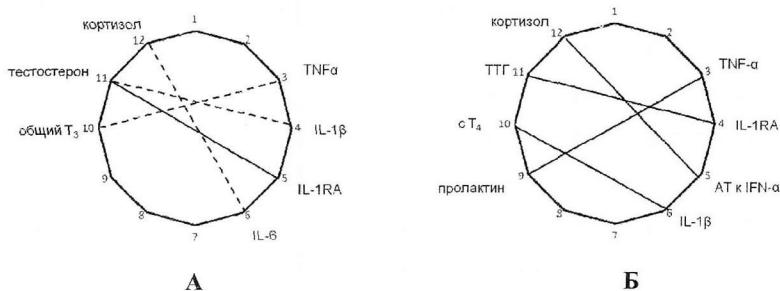


Рисунок 6 — Взаимосвязи между уровнями в крови цитокинов и гормонов у больных острыми передними увеитами: А - при ревматических заболеваниях; Б - при герпетической инфекции

Обозначения: ——— - положительные, - - - - - отрицательные корреляционные связи

Проведенные нами исследования позволили представить схему иммуно-гормональных взаимосвязей, имеющих значение в патогенезе острых передних увеитов (рис. 7).

Следовательно, в результате сравнительных исследований и многомерного статистического анализа изученных показателей в зависимости от клинической характеристики ОПУ установлен транзиторный дисбаланс показателей функциональной активности эндокринной системы, в частности, содержания гормонов гипофиза, надпочечников и гонад, степень и характер десинхронизации которых зависели от нозологической формы, тяжести и длительности клинического течения заболевания.

Определено значение в патогенезе ОПУ связей между уровнями гормонов и цитокинов, проявляющихся разнонаправленными изменениями уровня кортизола в сыворотке крови и  $\text{TNF-}\alpha$ , а при увеитах, ассоциированных с РЗ, уровня этого гормона и концентрации  $\text{IL-6}$ . В патогенезе ОПУ, ассоциированных с герпетической инфекцией, установлена однонаправленная динамика изменений в сыворотке крови уровней кортизола и аутоАТ к  $\text{IFN-}\alpha$ , содержания пролактина и  $\text{TNF-}\alpha$ , тестостерона и концентрации  $\text{IL-1RA}$ .



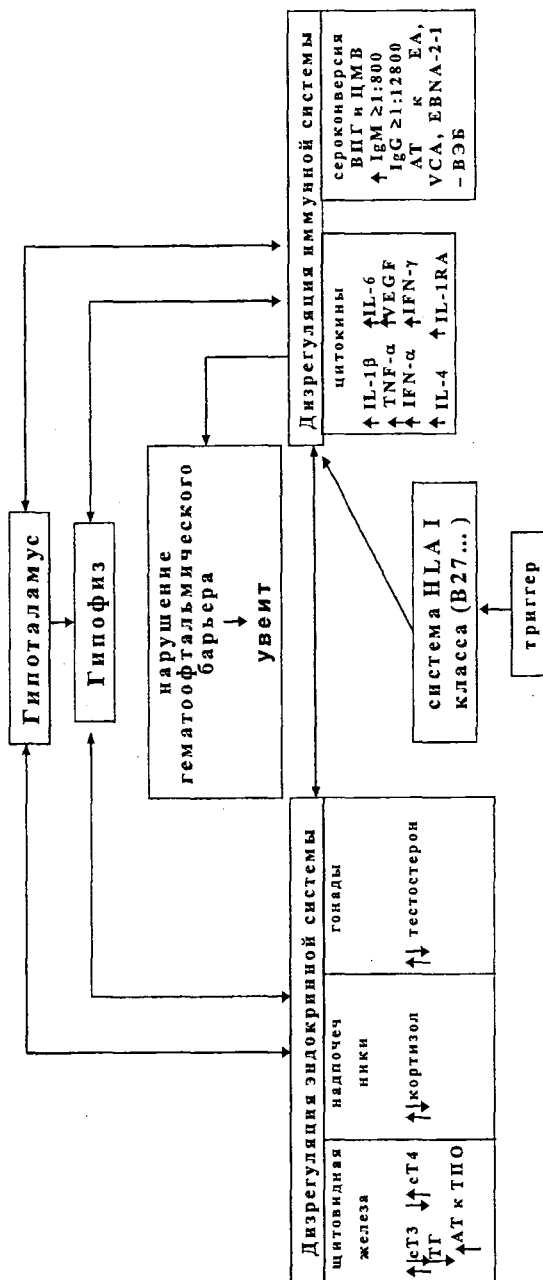


Рисунок 7 – Схема иммуно-эндокринных взаимодействий при остром переднем увеите

Таким образом, при острых передних увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями и герпетической инфекцией, установлены различия клинико-патогенетической роли функционального состояния эндокринной системы. У 39,7 % пациентов с увеитами при ревматических заболеваниях (чаще при анкилозирующих артритах - 61,1 %) наблюдается сниженное содержание эндогенного кортизола в крови, при тяжелом течении – снижение ( $p<0,05$ ) уровней свободного трийодтиронина при первой атаке и повышение - при рецидиве, у женщин - снижение уровня свободного тироксина в крови. Напротив, при герпетических увеитах у 35,7 % больных отмечалось повышение уровня кортизола, более выраженное при первой атаке, по сравнению с рецидивом.

### **Результаты определения иммуногенетических маркеров передних увеитов**

Нами было проведено определение иммуногенетических маркеров острого переднего увеита и риска его развития у 148 пациентов с ОПУ, ассоциированными с отдельными, наиболее часто встречающимися нозологическими формами РЗ и герпетической инфекцией. В связи с этим была изучена частота выявления антигенов I класса гистосовместимости (HLA) на лимфоцитах крови в микролимфоцитотоксическом тесте.

В целом во всей группе больных ОПУ была выявлена высокая частота встречаемости антигена HLA-B27, составившая 49,3 % (73 чел.).

Сравнительный анализ показателей HLA-типирования выявил наибольшее число пациентов, имевших данный антиген, в группе больных ОПУ, ассоциированных с реактивным артритом и болезнью Рейтера (табл. 8).

У HLA-B27-позитивных и HLA-B27-негативных пациентов были выявлены характерные особенности клинического течения острого переднего увеита. Так, частота выявления задних синехий ( $p<0,05$ ), гипопиона ( $p>0,05$ ), вторичной глаукомы ( $p>0,05$ ) при ОПУ, ассоциированных с РЗ, была выше среди HLA-B27 - позитивных в отличие от HLA-B27-негативных пациентов.

Таблица 8 – Распределение пациентов с острыми передними увеитами, тестированных на наличие HLA-B27 антигена, %

Острый передний увеит	Число пациентов, абс.	Число пациентов с B27+	
		абс.	%
при анкилозирующем артрите	44	24	54,5
при ревматоидном артрите	45	30	66,7
при реактивном артрите и болезни Рейтера	17	14	82,4
при герпетической инфекции	42	5	11,9
В целом	148	73	49,3

Тогда как при отсутствии этого антигена у пациентов чаще отмечали такие осложнения, как отек макулы и помутнение хрусталика (катаракта) (табл. 9).

Таблица 9 – Сравнительная клиническая характеристика HLA-B27-позитивных и HLA-B27-негативных пациентов с острыми передними увеитами, %

Клинические признаки увеита	Увеит при ревматическом заболевании		Острый герпетический увеит	
	HLA B27+ n=54	HLA B27- n=22	HLA B27+ n=30	HLA B27- n=15
Одностороннее поражение	75,9	72,7	100	86,7
Задние синехии	98,1*	68,2	23,3	66,7*
Гипопион	22,2	13,6	3,3	6,7
Катаракта	7,4	27,3*	13,3	33,3*
Гипертензия (ВГД>21мм рт.ст)	11,1	9,0	26,7	46,7*
Вторичная глаукома	13,0	9,0	6,7	6,7
Отек макулы (кистозный или диффузный)	1,9	4,5*	10,0	13,3

Примечание: \* – различие между B27+ и B27- большими статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

При ОГУ более тяжелое течение отмечалось у HLA-B27-негативных пациентов по сравнению с HLA-B27-позитивными, что характеризовалось более частой встречаемостью таких осложнений как задние синехии - в 2,9 раза, катаракта - в 2,5, гипертензия - в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о неблагоприятном исходе ОПУ у пациентов с P3, независимо от наличия HLA-B27-

антигена, а при ОГУ неблагоприятные исходы чаще отмечаются у HLA-B27- негативных пациентов.

Кроме HLA-B27 нами были проведены исследования других антигенов этой группы (табл. 10). Было установлено, что риск развития ОПУ в исследуемых группах повышается при наличии общего антигена HLA-B51.

Таблица 10 – Частота выявления антигенов HLA I класса у больных острыми передними увеитами при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите и герпетической инфекции, %

Антигены HLA I класса	Частота при увеите на фоне РА (RR)	Частота при увеите на фоне АС (RR)	Частота при герпетическом увеите (RR)	EF, PF
A2	0	22,7 (0,3)	2,4 (0,8)	0,09
A9	2,2 (0,1)	0	0	0,14
A10	0	2,3 (0,2)	2,4 (0,2)	0,08
A23	6,7 (13,4)	0	0	0
A24	13,3 (7,4)	0	0	0
A25	20,0 (99,3)	0	0	0
A26	11,1 (51,8)	4,6 (22,5)	7,1 (33,8)	0
A28	15,6 (4,0)	0	0	0
A30	6,7 (31,4)	0	7,1 (33,8)	0
A32	8,9 (9,5)	0	0	0
A36	4,4 (9,4)	0	0	0
B7	0	6,8 (0,3)	0	0,10
B8	0	22,7 (2,7)	0	0
B12	2,2 (0,1)	4,6 (0,3)	0	0,11
B22	4,4 (13,1)	4,6 (13,4)	0	0
B27	66,7 (16,4)	54,6 (10,0)	11,9 (0,7)	0
B35	0	4,6 (0,3)	2,4 (0,2)	0,10
B39	8,9 (41,4)	0	0	0
B41	0	15,9 (4,1)	0	0
B44	0	0	23,8 (19,2)	0
B47	6,7 (13,4)	0	0	0
B49	0	0	11,9 (8,7)	0
B51	13,3 (26,8)	4,6 (10,0)	7,1 (14,4)	0
B53	2,2 (3,5)	0	7,1 (9,2)	0

Примечание: RR – относительный риск возникновения ОПУ; EF - показатель этнологической фракции при  $RR > 1$ , PF - показатель превентивной фракции при  $RR < 1$

Относительный риск развития увеита у пациентов с ревматоидными артритами повышается при наличии антигенов HLA-A25 ( $RR=99,3$ ), HLA-B51 ( $RR=26,8$ ); HLA-B27 ( $RR=16,4$ ), анкилозирующими артритами – HLA-A26

(RR=22,5), HLA-B22 (RR=13,4), HLA-B27 (RR=10,0), HLA-B51 (RR=9,6); с герпетической инфекцией - HLA-A26 (RR=33,8), HLA -A30 (RR=33,8), HLA-B44 (RR=19,2), HLA-B51 (RR=14,4), HLA-B53 (RR=9,2).

Протекторами ОПУ, ассоциированных с ревматоидными артритами, явились антигены HLA-A9 и В12, с анкилозирующими артритами – HLA-A2, A10, В7, В12 и В35; герпетической инфекцией – HLA-A10 и В35. При ОПУ, ассоциированных с РА, установлена прямая зависимость тяжелого течения с наличием антигена HLA – A25 ( $r = 0,5105$ ;  $p=0,014$ ).

Полученные результаты могут иметь значение при формировании групп риска по развитию ОПУ и их осложнений у пациентов с сопутствующей соматической патологией.

### **Результаты комплексной терапии с применением препарата**

#### **Картофеля побегов экстракт у пациентов с острыми передними увеитами**

Полученные нами данные о выявлении высоких титров специфических антител IgG и IgM к ВПГ, ЦМВ в сыворотке крови у больных ОПУ послужили основанием для разработки схемы комплексной терапии с включением препарата КПЭ, обладающего противовирусной активностью и потенцирующего индукцию эндогенного интерферона [Климова Р.Р. и др., 2004; Сергиенко В.И., 2005].

Исследования проведены в 2-х основных группах больных: 1 – с ОПУ, ассоциированными с РЗ (57 человек) и 2 – с герпетической инфекцией (27 человек). Пациенты обеих групп были распределены на 2 подгруппы: I - получавшие данный препарат дополнительно к традиционной терапии, II - леченные только традиционно. Пациентов каждой из подгрупп подразделяли по степени тяжести воспалительного процесса в радужной оболочке глаза: с легкой, средней и тяжелой. Эффективность лечения оценивалась по клиническим и лабораторным показателям: остроте зрения, снижению выраженности клинических симптомов, срокам выздоровления, уровню IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , динамике титров противовирусных антител в сыворотке крови.

Полученные результаты лечения больных с ОПУ показали высокую клинико-иммунологическую эффективность применения гексозного гликозида, что про-

являлось ранними сроками исчезновения клинических симптомов заболевания у больных (табл. 11), сокращением сроков клинического выздоровления пациентов с ОПУ на фоне РЗ, по сравнению с группой контроля, при легкой и средней степени тяжести на 4,6, тяжелой – на 3,0 суток ( $p<0,05$ ); у пациентов с ОПУ, ассоциированным с герпетической инфекцией - на 3,7 - 5,5 суток ( $p<0,05$ ).

После проведения комплексной терапии по данной схеме отмечалась тенденция к нормализации содержания в сыворотке крови IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и аутоАТ к IFN- $\alpha$ . Кроме того, после лечения в основных группах снижалось количество пациентов, имеющих высокие уровни IgG к ВПГ и ЦМВ (табл. 12).

Таблица 11 – Сроки реконвалесценции у больных с различной степенью тяжести острого переднего увеита в зависимости от способа лечения, в днях ( $M\pm SD$ )

Острый передний увеит	Группы	Степень тяжести							
		легкая			средняя			тяжелая	
		п		Срок лечения	п		Срок лечения	п	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%
при ревматическом заболевании	I	7	12,3	9,3 $\pm$ 1,4 *	11	19,3	12,8 $\pm$ 1,2 *	39	68,4
	II	4	16,0	13,9 $\pm$ 0,9	6	24,0	17,2 $\pm$ 1,0	15	60,0
при герпетической инфекции	I	5	18,5	8,4 $\pm$ 1,2 *	6	22,2	12,3 $\pm$ 1,8*	16	59,3
	II	6	16,1	12,1 $\pm$ 0,5	4	17,4	16,5 $\pm$ 0,4	13	56,5

Примечание: п – число пациентов; I – традиционная терапия+Картофеля побегов экстракт; II – традиционная терапия; \* - различие между группами I и II статистически значимо ( $p<0,05$ ).

Динамика уровня IFN- $\alpha$  в сыворотке крови больных, получавших данный препарат, прямо коррелировала со снижением уровней противовирусных IgG к ВПГ. У больных из группы сравнения, получавших традиционную терапию, достоверно значимого снижения уровней IgG к ВПГ и ЦМВ, в сравнении с исходными данными, не обнаруживали.

Удельный вес больных с остротой зрения 0,05 ед. и ниже после проведенного лечения с применением данного препарата снижался ( $p < 0,05$ ) в обеих группах сравнительно с показателями у больных с традиционной терапией.

Следовательно, дополнение комплексной терапии лекарственным средством КПЭ при острых передних увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями, сокращает сроки достижения реконвалесценции на 3,0 - 4,6 дней, способствуя снижению высоких уровней IgG к ВПГ и/или ЦМВ и нормализации содержания интерферона- $\alpha$ , - $\gamma$  в сыворотке крови. При герпетических увеитах установлен более выраженный эффект и сокращение сроков выздоровления больных на 5,5 дней.

Таблица 12 – Распределение больных острыми передними увеитами в зависимости от наличия высоких уровней IgG к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу в сыворотке крови до и после лечения

Острый передний увеит	Группы	Уровни IgG к ВПГ и ЦМВ	До лечения		После лечения	
			абс.	%	абс.	%
при ревматическом заболевании	I	ВПГ	35	61,4	19	33,3 *
		ЦМВ	22	38,6	9	15,8*
	II	ВПГ	15	48,0	10	40,0
		ЦМВ	10	35,0	5	20,0
при герпетической инфекции	I	ВПГ	16	59,3*	3	11,1 *
		ЦМВ	11	40,7	3	11,1*
	II	ВПГ	7	58,3	5	41,7
		ЦМВ	5	41,7	4	33,3

Примечание: I – традиционная терапия+ Картофеля побегов экстракт; II - традиционная терапия.

\* - различие до и после лечения статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, комплексный подход с использованием иммунологических и гормональных показателей в диагностике острых передних увеитов позволяет оценить особенности иммунологического реагирования, сопряженные с изменениями в эндокринной системе и определенными иммуногенотипическими маркерами. Представленные результаты исследований позволяют дифференцировать происходящие изменения в организме больных с этой патологией,

своевременно прогнозировать тяжелые формы течения и неблагоприятные исходы для проведения ранней адекватной терапии.

## ВЫВОДЫ

- 1 При острых передних увеитах в 66 % случаев отмечается более тяжелое течение заболевания, более выраженное у женщин с ревматизмом. Острый герпетический увеит по степени тяжести течения не имеет гендерных различий.
- 2 В патогенезе острых передних увеитов важное значение имеет активация латентной герпесвирусной инфекции: антигены вируса простого герпеса типа I в биоматериале из конъюнктивы выявляются у 64,0 – 100,0 % больных; нарастание в сыворотке крови титров специфических антител класса G к вирусу простого герпеса у 55,6 % и цитомегаловирусу – у 50,0 % больных; более тяжелое течение характеризуется исходно высокими титрами (1:12800) IgG.
- 3 При острых передних увеитах отмечается повышение содержания в крови TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-6, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, VEGF и аутоантител к IFN- $\alpha$ . Увеличение уровней VEGF более 750 пг/мл, TNF- $\alpha$  - более 15,0 пг/мл и снижение концентрации IFN- $\gamma$  - ниже 10 пг/мл в сыворотке крови являются прогностическими маркерами неблагоприятного течения увеитов.
- 4 У больных острыми передними увеитами, ассоциированными с ревматическими заболеваниями, уровень кортизола и чувствительность лимфоцитов к нему не отличаются от контроля, при остром герпетическом увеите – повышаются, что обуславливает особенности проведения гормональной терапии: при остром переднем увеите, ассоциированном с ревматическим заболеванием - системной, у больных острым герпетическим увеитом – местной.
- 5 В патогенезе острых передних увеитов отмечается десинхронизация функций иммуно-эндокринной регуляции, характеризующаяся при увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями, разнонаправленными изменениями уровней IL-6 и кортизола ( $r = -0,9510$ ;  $p = 0,02$ ) и однонаправленными связями между концентрациями аутоантител к IFN- $\alpha$  и кортизола ( $r = 0,9996$ ;



$p=0,019$ ), TNF- $\alpha$  и пролактина ( $r=0,9725$ ;  $p=0,018$ ), IL-1 $\beta$  и свободного тироксина ( $r=0,9989$ ;  $p=0,006$ ) при герпетической инфекции.

- 6 Диагностически важными для развития острого переднего увеита у пациентов с ревматоидными артритами являются антигены HLA-A25 (RR=99,3), HLA-B51 (RR=26,8), HLA-B27 (RR=16,4); с анкилозирующими спондилоартритами - HLA-A26 (RR=22,5), HLA-B22 (RR=13,4), HLA-B27 (RR=10,0), HLA-B51 (RR=9,6); с герпетической инфекцией – HLA-A26 (RR=33,8), HLA-A30 (RR=33,8), HLA-B44 (RR=19,2), HLA-B51 (RR=14,4), HLA-B53 (RR=9,2). Прогностически неблагоприятное значение имеет выявление у пациентов с увеитом при ревматоидном артрите HLA-A25 ( $r=0,5105$ ;  $p=0,014$ ).
- 7 Комплексная патогенетически ориентированная терапия больных острым передним увеитом с включением препарата Картофеля побегов экстракт, обладающего противовирусной активностью, при ревматических заболеваниях сокращает сроки достижения реконвалесценции на 3,0 - 4,6 дней, при герпетических увеитах - на 3,7 - 5,5 дней, способствуя снижению высоких уровней IgG к ВПГ и/или ЦМВ и нормализации содержания интерферона- $\alpha$ , - $\gamma$  в сыворотке крови.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1 Для прогнозирования клинического течения острого переднего увеита при ревматических заболеваниях рекомендуется исследовать в сыворотке крови больных содержание интерферона- $\gamma$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$  и васкулоэндотелиального фактора роста. При значениях уровня интерферона- $\gamma$  более 10 пг/мл отмечается благоприятное; при повышении уровней фактора некроза опухоли- $\alpha$  более 15,0 пг/мл и васкулоэндотелиального фактора роста – более 750 пг/мл – неблагоприятное течение заболевания.
- 2 У больных с ревматическими заболеваниями рекомендуется исследовать антигены гистосовместимости I класса (HLA) для формирования групп риска развития переднего увеита, который повышается у больных ревматоидным

артритом при наличии антигенов HLA-A25, HLA-B27 и HLA-B51; анкилозирующим спондилоартритом - HLA-A26, HLA-B22, HLA-B27 и HLA-B51; при герпетической инфекции – HLA-A30, HLA-B44, HLA-B51 и HLA-B53.

- 3 У больных с ревматическими заболеваниями при тяжелом течении острого переднего увеита показанием для системного назначения терапии глюкокортикоидными препаратами является снижение концентрации кортизола в сыворотке крови и отсутствие клинических проявлений реактивации вирусов герпеса.
- 4 Больным острыми передними увеитами при ревматических заболеваниях с герпетическими высыпаниями на коже век, переносицы, губ, носо-губной области, носа и одновременным выявлением в биоматериале с конъюнктивы век антигенов вирусов простого герпеса, высоких уровней (подъем титров антител) специфических IgG (ИФА) к вирусам (вирус простого герпеса, цитомегаловирус) в сыворотке крови показано применение противовирусного средства – Картофеля побегов экстракт с исключением системного введения препаратов глюкокортикоидов.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б. Взаимосвязь гормональных и иммунологических нарушений при герпетическом кератите у мужчин // **Вопросы вирусологии.** – 2004. - № 2. – С. 30-32.
2. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Марванова З.Р., Шевчук Н.Е. Взаимосвязь IL-4 и HLA-B27 с увеитом при ревматоидном артрите // **Материалы 2-ой международной конференции офтальмологов Причерноморья.** – Одесса, 2004. – С. 103 - 104.
3. Зайнутдинова Г.Х., Никитин Н.А. Содержание оксида азота в крови больных увеитами при ревматоидном артрите// **Материалы 2-ой международной конференции офтальмологов Причерноморья.** – Одесса, 2004. – С. 98 - 99.
4. Зайнутдинова Г.Х., Бабушкин А.Э., Кагиров И.М. О динамике этиологической структуры увеитов // **Материалы XII научно-практической конференции офтальмологов.** – Екатеринбург, 2004. – С. 45 - 47.
5. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Марванова З.Р. Сравнительная характеристика иммунного статуса больных герпетическим и ревмато-

идным увеитом // Клиническая офтальмология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 144 - 146.

6. Азнабаев М.Т., Мальханов В.Б., Ишбердина Л.Ш., Зайнутдинова Г.Х. Иммуногенетические особенности герпесвирусного увеита // Материалы научно-практической. конференции «Вопросы офтальмогенетики». – Москва, 2005. – С. 12 - 16.

7. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б. Современные представления о механизмах терапии аутоиммунных увеитов // Проблемы офтальмологии. – 2005. - № 2. – С. 61-66.

8. Бабушкин А.Э., Кагиров И.М., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е. Сравнительная характеристика этиологической структуры передних эндогенных увеитов за 1973-1997 гг. и 2003-2004 гг. // Проблемы офтальмологии. – 2005. - № 2. – С. 37 - 41.

9. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов, В.Б., Галкина О.М. Сравнительная характеристика иммуногенетических особенностей передних ревматоидных и герпетических увеитов у населения РБ // Материалы научно-практической конференции «Проблемы современной офтальмологии», посвященной 80-летию УфНИИ ГБ. - Уфа, 2006. - С. 102 - 103.

10. Мамбеткулова Г.К., Зайнутдинова Г.Х. Иммуногенетические особенности увеитов при болезни Бехтерева // Материалы научно-практической конференции «Проблемы современной офтальмологии», посвященной 80-летию УфНИИ ГБ. - Уфа, 2006. - С. 105 - 106.

11. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Ишбердина Л.Ш. Иммуногенетическая диагностика воспалительных и дистрофических заболеваний глаз: пособие для врачей. – Уфа: УфНИИ ГБ, 2006. – 20 с.

12. Азнабаев М.Т., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Ишбердина Л.Ш., Галкина О.М. Иммуногенетические особенности больных увеитами при системных и синдромных заболеваниях // Проблемы офтальмологии. – 2006. - № 1. – С. 7 - 9.

13. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Никитин Н.А. Роль цитокинов и оксида азота в патогенезе ревматоидного увеита // Проблемы офтальмологии. – 2006. - № 1. – С. 45 - 47.

14. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е. Локальная продукция цитокинов при ревматоидном увеите // Материалы Всероссийской конференции «Ерошевские чтения». – Самара, 2007. – С. 605 - 607.

15. Габдрахманова А.Ф., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е. Клинико-иммунологические сопоставления уровня сосудистого эндотелиального фактора роста при ревматоидном увеите // Материалы научно-практической конференции «Офтальмоиммунология. Итоги и перспективы». – М., 2007. – С. 352 - 354.

16. Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х. Особенности уровня содержания сосудистого эндотелиального фактора роста и других цитокинов в крови больных увеитами различной этиологии // Офтальмологический журнал. – 2007. - № 5. – С. 23 - 27.

17. Шамратова А. Р., Башкатов С. А., Мальханов В. Б., Зайнутдинова Г.Х. Нарушение гликозаминогликанового статуса больных ревматическими заболеваниями глаз // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения заболеваний переднего и заднего сегментов глаза» – Уфа, 2008. – С. 448 - 450.
18. Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х. Значение определения васкулоэндотелиального фактора роста для прогноза течения увеитов // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения заболеваний переднего и заднего сегментов глаза» – Уфа, 2008. – С. 450 - 453.
19. Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Особенности системной и местной продукции цитокинов при ревматоидном увеите // **Цитокины и воспаление.** – 2008. - № 2. – С. 52 - 55.
20. Бикбов М.М., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е. Содержание кортизола в крови у больных увеитом // Материалы научно-практической конференции «Воспалительные заболевания глаз». - Челябинск, 2008. – С. 36 - 39.
21. Абсаликова Д.К., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е. Изучение уровня простагландинов класса  $E_2$  в сыворотке крови и слезной жидкости пациентов с увеитами // Материалы Всероссийской конференции “Advances in ophthalmology» - М., 2008. – С. 4 - 5.
22. Шамратова А. Р., Мальханов В. Б., Зайнутдинова Г.Х. Дифференциальная диагностика ревматических увеитов // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения». – Москва, 2008. – С. 310 - 311.
23. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Сперанский В.В., Шамратова А.Р., Сергеева О.А. Содержание кортизола и гликозаминогликанов у пациентов с увеитом при ревматических заболеваниях // **Вестник офтальмологии.** - 2009. - № 6. – С. 25 - 28.
24. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Бабушкин А.Э., Сергеева О.А. Содержание гормонов щитовидной железы в сыворотке крови у пациентов с увеитами // Материалы научно-практической конференции «Фармакотерапия заболевания органа зрения». - Киров, 2009. - С. 34 - 37.
25. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Сергеева О.А., Халимов А.Р. Изучение содержания кортизола и тестостерона в сыворотке крови больных увеитами // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы офтальмологии». – Уфа, 2009. – С. 588 - 592.
26. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е. Содержание кортизола и пролактина в сыворотке крови больных увеитом // Материалы «V Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии». - Екатеринбург, 2009. - С. 307 - 308.
27. Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б., Сергеева О.А. Сравнительная характеристика цитокинового профиля при увеитах герпетической этио-

логии и на фоне ревматических заболеваний // **Вестник ОГУ** (спец. выпуск). – 2009. – № 12. – С. 37 - 41.

28. Ишбердина Л.Ш., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х. Сравнительная характеристика характеристика антигенов HLA I класса при герпесвирусном поражении глаз // **Офтальмология**. – 2010. – № 6. – С. 28 - 31.

29. Зайнутдинова Г.Х., Бабушкин А.Э., Шевчук Н.Е. Иммуно-биохимические и гормональные нарушения в патогенезе эндогенных увеитов (обзор литературы) // **Материалы международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад»**. - Уфа, 2010. – С. 302 - 306.

30. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Сергеева О.А., Имаева Р.З. Применение препарата Панавир у пациентов с передними увеитами // **Материалы международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад»**. - Уфа, 2010. – С. 307 - 310.

31. Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б., Сергеева О.А. Изучение гормонов щитовидной железы у пациентов с эндогенными увеитами // **Материалы международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад»**. – Уфа, 2010. – С. 310 - 312.

32. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Сергеева О.А. Применение иммуноферментного анализа при серологической диагностике герпетических инфекций // **Материалы международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад»**. - Уфа, 2010. – С. 324 - 328.

33. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е., Шамратова А.Р., Марванова З.Р., Латыпова Э.А. Прогнозирование клинического течения воспалительных заболеваний глаз. Методические рекомендации. – Уфа: МЗ РБ, 2010. – 20 с.

34. Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Взаимосвязь гормонов щитовидной железы и профиля цитокинов при эндогенных увеитах // **Материалы IX съезда офтальмологов России**. – Москва, 2010. – С. 352.

35. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б. Исследование содержания кортизола у больных передними увеитами // **Материалы III Российского общенационального офтальмологического форума**. – Москва, 2010. – Т. 2. – С. 261 - 264.

36. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е., Сергеева О.А. Реактивация цитомегаловирусной инфекции у больных передними увеитами // **Медицинский Вестник Башкортостана**. - 2011. - № 1. – С. 38 - 41.

37. Зайнутдинова Г.Х. Противогерпетический гуморальный иммунитет и уровень сывороточного кортизола у больных передними увеитами // **Материалы научно-практической конференции «Новые технологии в офтальмологии»**. – Казань, 2011. – С. 140 - 144.

38. Зайнутдинова Г.Х. Значение уровней базального кортизола в клиническом течении передних эндогенных увеитов // **Материалы научно-практической конференции «Федоровские чтения»**. – Москва, 2011. – С. 374 - 375.

39. Шевчук Н.Е., Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Сергеева О.А. Цитокиновый профиль и уровень гормонов щитовидной железы у пациентов с эндогенными увеитами // **Цитокины и воспаление**. - 2011. - Т.10, №2. - С.70- 74.

40. Зайнутдинова Г.Х. Изучение механизмов иммуно-эндокринных взаимодействий при передних эндогенных увеитах // Международная научно-практическая конференция по офтальмохирургии «Восток-Запад». – Уфа, 2011. – С. 305 - 309.

41. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х. Шевчук Н.Е. Серологический профиль и оптимизация диагностики герпетической и цитомегаловирусной инфекций у больных передними эндогенными увеитами // Международная научно-практическая конференция по офтальмохирургии «Восток-Запад». – Уфа, 2011. – С. 326 - 330.

42. Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Зайнутдинова Г.Х. Уровень антител к раннему ядерному и капсидному антигенам вируса Эпштейна-Барр в сыворотке крови больных передними эндогенными увеитами // Международная научно-практическая конференция по офтальмохирургии «Восток-Запад». – Уфа, 2011. – С. 336 - 337.

43. Абсаликова Д.К., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Зайнутдинова Г.Х. Значение простагландина  $E_2$  в развитии эндогенных увеитов // **Офтальмология**. – 2011. - № 1. - С. 37 - 40.

44. Зайнутдинова Г.Х. Клиническое значение сывороточного кортизола у больных передними эндогенными увеитами // **Вестник ОГУ**. - 2011. – № 14. – С. 133 - 137.

45. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е. Эффективность применения препарата Панавир при передних увеитах ревматической рубрики // **Вестник ОГУ**. - 2011. – № 14. – С. 235 - 238.

46. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Ишбердина Л.Ш., Мальханов В.Б., Галимова Р.Г. Иммуногенетическая характеристика передних увеитов при ревматоидном артрите и болезни Бехтерева // **Медицинский Вестник Башкортостана**. – 2011. - № 4. – С. 48 - 54.

47. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е. Роль реактивации герпетических инфекций при передних эндогенных увеитах и оптимизация диагностики // **Российский офтальмологический журнал**. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 46 - 50.

### **Патенты РФ**

1. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е., Марванова З.Р. Способ прогноза течения ревматоидного увеита: патент РФ 2287164. - Б.И. – 2006. - №3.

2. Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Зайнутдинова Г.Х. Способ прогноза неблагоприятного затяжного течения увеита: патент РФ 2325657. – Б.И. – 2008. - № 9.

3. Шамратова А.Р., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х. Способ диагностики ревматических увеитов: патент РФ 2314534. – Б.И. – 2008. – № 1.

Подписано в печать 23.04.12 г. Формат 60х84 1/16.  
Бумага офсетная. Печать ризографическая. Тираж 100 экз. Заказ 664  
Гарнитура «TimesNewRoman». Отпечатано в типографии  
«ПЕЧАТНЫЙ ДОМЪ» ИП ВЕРКО.  
Объем 2 н.л. Уфа, Карла Маркса 12 корп. 4,  
т/ф: 27-27-600, 27-29-123