

УДК 616-008.9-08:616-022

И.С. Гайдаш, П.Г. Пантелеев

ГУ «Луганский государственный медицинский университет» МЗ Украины, г. Рубежное

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ И СЛЁЗНОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ ОФТАЛЬМОГЕРПЕСОМ

Изучено содержание интерлейкинов и интерферонов в биологических жидкостях больных офтальмогерпесом. Установлено, что в остром периоде офтальмогерпеса имеет место увеличение в слёзной жидкости и в сыворотке крови концентраций интерлейкинов 1 β , 2, 4, 6, 8 и 10, фактора некроза опухоли- α , α - и γ -интерферонов. Общий уровень провоспалительных цитокинов преобладает над таковым противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: офтальмогерпес, интерлейкины, интерфероны.

Введение

Воспалительные заболевания глаз герпес-вирусной этиологии являются актуальной офтальмологической проблемой [1]. Согласно нашим данным, частота герпетического поражения глаз у больных, пролеченных в условиях офтальмологического стационара г. Северодонецка в 2015–2017 годах, составила 10,0–10,7 %. Доминирующим клиническим вариантом офтальмогерпеса был кератит (71,1–73,8 %), значительно реже встречались кератоувеит (11,8–14,7 %), язва роговицы (7,7–8,2 %) и хориоретинит (5,1–7,5 %). Рецидивирование офтальмогерпеса регистрировалось в 21,6–32,0 % случаев, а инвалидизация вследствие патологии глаз герпес-вирусной этиологии – в 10,9–13,6 %.

Размножение герпес-вирусов происходит в клетках эпителия конъюнктивы и роговицы. В очагах поражения развивается воспалительная реакция. Репродукция герпес-вирусов в тканях глаза стимулирует иммунный ответ, в том числе и цитокиновую сеть, которая без антигенной стимуляции функционирует на минимальном уровне [2]. Доказана роль цитокинового дисбаланса как в сыворотке крови, так и в слёзной жидкости в патогенезе диабетической ретинопатии, регматогенной отслойки сетчатки и аденовирусного керато-конъюнктивита [2–6].

Цель исследования – определение в крови и слёзной жидкости больных офтальмогерпесом концентраций интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), фактора некроза опухоли (ФНО- α) и интерферонов (ИФН- α , ИФН- γ).

Материал и методы

Обследовано 35 больных офтальмогерпесом в возрасте от 21 до 46 лет [средний возраст – (32,6 \pm 1,5) года], в том числе 13 женщин (37,1 %) и 22 мужчины (62,9 %). У всех пациентов заболевание протекало в среднетяжёлой форме. Слёзную жидкость и кровь исследовали в остром периоде заболевания, до начала лечения. Контрольную группу составили 32 практически здоровых лица (17 мужчин и 15 женщин) 19–43 лет, средний возраст – (30,5 \pm 1,3) года, ранее офтальмогерпесом не болевших.

Кровь забирали из локтевой вены утром натощак, после чего получали сыворотку путём отстаивания крови при +37 °С в термостате. Сбор слёзной жидкости проводили также утром до приёма пищи и до выполнения лечебных и диагностических процедур. Накопление слёзной жидкости осуществляли с помощью стерильной пластиковой насадки, закреплённой на пипеточном дозаторе. Отобранную слёзную жидкость до проведения иммунологических исследований замораживали. Концентрации цитокинов определяли ме-

© И.С. Гайдаш, П.Г. Пантелеев, 2017

тодом твёрдофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном анализаторе «Immunochem 2100» (США) с использованием наборов реагентов для количественной оценки ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , ИФН- α и ИФН- γ в биологических жидкостях человека (производители – фирмы «ProCon» (Санкт-Петербург, РФ) и «Диагностические системы» (Н. Новгород, РФ)) в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента [7]. Статистически значимой разницей между показателями считали при вероятности нулевой гипотезы менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Установлено, что в остром периоде офтальмогерпеса концентрации цитокинов в крови и слёзной жидкости обследованных больных существенно увеличиваются.

В сыворотке крови больных (табл. 1) содержание ИЛ-1 β превысило аналогичный по-

казатель в контрольной группе в 2,15 раза, ИЛ-2 – в 1,32 раза, ИЛ-4 – в 1,09 раза, ИЛ-6 – в 3,86 раза, а ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α – в 3,15; 1,15 и 2,07 раза соответственно. Концентрация сывороточного ИФН- α в острой фазе заболевания увеличилась относительно показателя ИФН- α в контрольной группе в 1,65 раза, а ИФН- γ – в 1,57 раза.

Коэффициенты ИЛ-6/ИЛ-10 и ИФН- γ /ИЛ-10, характеризующие баланс между оппозиционными цитокинами в сыворотке крови больных офтальмогерпесом, увеличивались соответственно в 3,37 и 1,37 раза относительно аналогичных показателей в контрольной группе.

В слёзной жидкости (табл. 2) прирост уровней цитокинов в остром периоде офтальмогерпеса был более значительным, чем это имело место в сыворотке крови. Содержание ИЛ-1 β превышало аналогичный показатель в контрольной группе в 11,27 раза, ИЛ-2 – в 1,83 раза, ИЛ-4 – в 1,42 раза, ИЛ-6 – в 8,6 ра-

Таблица 1. Концентрации цитокинов в сыворотке крови у больных офтальмогерпесом

Показатель	Контрольная группа (n=32)	Больные офтальмогерпесом (n=35)	p
ИЛ-1 β , пг/мл	18,66 \pm 0,93	40,12 \pm 2,01	<0,001
ИЛ-2, пг/мл	7,04 \pm 0,35	9,29 \pm 0,46	<0,001
ИЛ-4, пг/мл	0,72 \pm 0,04	0,83 \pm 0,04	<0,05
ИЛ-6, пг/мл	3,46 \pm 0,17	13,35 \pm 0,67	<0,001
ИЛ-8, пг/мл	21,58 \pm 1,08	67,98 \pm 3,40	<0,001
ИЛ-10, пг/мл	5,08 \pm 0,25	5,84 \pm 0,29	<0,05
ФНО- α , пг/мл	7,75 \pm 0,39	16,04 \pm 0,80	<0,001
ИФН- α , пг/мл	23,46 \pm 1,17	38,71 \pm 1,94	<0,001
ИФН- γ , пг/мл	19,73 \pm 0,99	30,98 \pm 1,55	<0,001
ИЛ-6/ИЛ-10, у. е.	0,68 \pm 0,03	2,29 \pm 0,11	<0,001
ИФН- γ /ИЛ-10, у. е.	3,88 \pm 0,19	5,30 \pm 0,27	<0,001

Таблица 2. Концентрации цитокинов в слёзной жидкости у больных офтальмогерпесом

Показатель	Контрольная группа (n=32)	Больные офтальмогерпесом (n=35)	p
ИЛ-1 β , пг/мл	4,83 \pm 0,24	54,43 \pm 2,72	<0,001
ИЛ-2, пг/мл	1,71 \pm 0,09	3,13 \pm 0,16	<0,001
ИЛ-4, пг/мл	0,120 \pm 0,006	0,170 \pm 0,009	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	1,04 \pm 0,05	8,94 \pm 0,45	<0,001
ИЛ-8, пг/мл	3,08 \pm 0,15	28,74 \pm 1,43	<0,001
ИЛ-10, пг/мл	1,25 \pm 0,06	1,61 \pm 0,08	<0,001
ФНО- α , пг/мл	1,81 \pm 0,09	13,79 \pm 0,69	<0,001
ИФН- α , пг/мл	12,73 \pm 0,64	44,93 \pm 3,75	<0,001
ИФН- γ , пг/мл	4,35 \pm 0,22	9,44 \pm 0,47	<0,001
ИЛ-6/ИЛ-10, у. е.	0,83 \pm 0,04	5,55 \pm 0,28	<0,001
ИФН- γ /ИЛ-10, у. е.	3,48 \pm 0,17	5,86 \pm 0,29	<0,001

за, ИЛ-8 – в 9,33 раза, а ИЛ-10 и ФНО- α – в 1,29 и 7,62 раза соответственно. Концентрация ИФН- α в острой фазе заболевания в слёзной жидкости увеличилась относительно показателя ИФН- α в контрольной группе в 3,53 раза, а ИФН- γ – в 2,17 раза. Коэффициенты ИЛ-6/ИЛ-10 и ИФН- γ /ИЛ-10 увеличивались относительно аналогичных показателей в контрольной группе в 6,69 и 1,68 раза соответственно.

Обсуждение результатов исследования

Полученные данные свидетельствуют о развитии при офтальмогерпесе выраженной воспалительной реакции, проявлением чего являются изменения цитокиновых профилей как в сыворотке крови, так и в слёзной жидкости. В данных биологических жидкостях преобладают провоспалительные интерлейкины: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α – при относительно незначительном пуле интерлейкинов противовоспалительных: ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10, что подтверждается увеличением коэффициента ИЛ-6/ИЛ-10.

Увеличение в крови и в слёзной жидкости концентраций ИФН- α и ИФН- γ свидетельст-

вует об активации неспецифического гуморального ответа на герпес-вирусную инфекцию. При этом увеличение коэффициента ИФН- γ /ИЛ-10 свидетельствует о преобладании функции Th1-лимфоцитов над функцией Th2-лимфоцитов.

Выводы

1. В остром периоде офтальмогерпеса в слёзной жидкости и сыворотке крови больных имеет место увеличение концентраций интерлейкинов 1 β , 2, 4, 6, 8, 10, фактора некроза опухоли- α , интерферонов α и γ . Пул провоспалительных цитокинов превосходит пул цитокинов с противовоспалительными свойствами.

2. Общий уровень провоспалительных цитокинов преобладает над таковым противовоспалительных цитокинов как в крови, так и в слёзной жидкости.

Перспективность исследования

Выявленные изменения являются основанием для разработки методов фармакологической коррекции нарушений цитокинового статуса у пациентов с офтальмогерпесом, что будет способствовать ускорению процессов саногенеза.

Список литературы

1. Взаимосвязь клинико-функциональных проявлений и патоморфологических изменений роговицы у больных герпетическим кератитом / Т. Б. Гайдамака, Г. И. Дрожжина, Н. И. Храменко, Н. Е. Думброва // Офтальмологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 12–16.
2. Дрожжина Г. И. Содержание интерферонов в слёзной жидкости под влиянием индуктора интерферона у больных аденовирусным кератоконъюнктивитом / Г. И. Дрожжина, Т. Б. Гайдамака, Л. Н. Величко // Вопросы клинической офтальмологии. – 2013. – № 5. – С. 5–8.
3. Роль внутриглазных цитокинов в патогенезе неоваскулярной патологии сетчатки / Н. В. Зайцева, И. В. Злобин, Е. Я. Шевела [и др.] // Філатовські читання : наук.-практич. конф. офтальмологів з міжнародною участю, присвячена 80-річчю тканинної терапії за методом акад. В.П. Філатова, м. Одеса, 23–24 травня 2013 р. : матеріали конф. – Одеса, 2013. – С. 127–128.
4. Левицкая Г. В. Уровень некоторых цитокинов в структурах и жидкостях глаза у больных регматогенной отслойкой сетчатки с послеоперационными осложнениями / Г. В. Левицкая // Вопросы клинической офтальмологии. – 2013. – № 6. – С. 37–43.
5. Петруня А. М. Цитокиновый профиль слезы у больных диабетической ретинопатией / А. М. Петруня, А. В. Спектор // Офтальмологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 15–17.
6. Шевчук Н. Е. Содержание цитокинов в субретинальной жидкости больных при регматогенной отслойке сетчатки / Н. Е. Шевчук, И. Б. Мальханов, О. И. Вавилова // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 57–59.
7. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А. Наследов. – СПб. : Питер, 2005. – 416 с.

References

1. Gaidamaka T.B., Drozhzhina N.I., Khramenko N.I., Dumbrova N.Ye. (2010). Vzaimosviaz kliniko-funktsionalnykh proiavlennii i patomorfologicheskikh izmenenii rohovitsy u bolnykh herpeticheskim

keratitom [Interrelation of clinico-functional manifestations and pathomorphological changes in cornea in patients with herpetic keratitis]. *Oftalmologicheskii zhurnal – Ophthalmological Journal*, № 5, pp. 12–16 [in Russian].

2. Drozhzhina H.I., Haidamaka T.B., Velichko L.N. (2013). Soderzhaniie interferonov v sleznoi zhidkosti pod vliianiem induktora interferona u bolnykh adenovirusnym keratokoniunktivom [The content of interferons in a tear fluid under the influence of an interferon inducer in patients with adenoviral keratoconjunctivitis]. *Voprosy klinicheskoi oftalmologii – Questions of Clinical Ophthalmology*, № 5, pp. 5–8 [in Russian].

3. Zaitseva N.V., Zlobin I.V., Shevela Ye.Ya., Shchuko A.H., Yurieva T.N. (2013). Rol vnutrihlaznykh tsitokinov v patogeneze neovaskuliarnoi patologii setchatki [Role of intraocular cytokines in the pathogenesis of neovascular retinal pathology]. Proceeding from Filatovsky Readings: *naukovo-praktychna konferentsiia oftalmologiv z mizhnarodnoiu uchastiu, prysviachena 80-richchiu tkanynnoi terapii za metodom akademika V.P. Filatova – Scientific-Practical Conference of ophthalmologists with international participation, dedicated to the 80th anniversary of tissue therapy for the method of academician V.P. Filatov*. (23–24 maia 2013 hoda). (pp. 127–128). Odessa [in Russian].

4. Levitskaia H.V. (2013). Uroven некотorykh tsitokinov v strukturakh i zhydkostiakh hlaza u bolnykh rehmatochennoi otsloikoii setchatki s posleoperatsionnymi oslozhneniiami [The level of some cytokines in structures and eye fluids in patients with rheumatogenic retinal detachment with postoperative complications]. *Voprosy klinicheskoi oftalmologii – Questions of Clinical Ophthalmology*, № 6, pp. 37–43 [in Russian].

5. Petrunia A.M., Spector A.V. (2008). Tsitokinovyi profil slezy u bolnykh diabeticheskoi retinopatii [Cytokine profile tears in patients with diabetic retinopathy]. *Oftalmologicheskii zhurnal – Ophthalmological Journal*, № 2, pp. 15–17 [in Russian].

6. Shevchuk N.E., Malkhanov I.B., Vavilova O.I. (2006). Soderzhaniie tsitokinov v subretinalnoi zhidkosti bolnykh pri rehmatochennoi otsloike setchatki [The content of cytokines in the subretinal fluid of patients with rheumatogenic detachment of the scotch]. *Tsitokiny i vospaleniie – Cytokines and Inflammation*, vol. 5, № 2, pp. 57–59 [in Russian].

7. Nasledov A. (2005). SPSS kompiuternyi analiz dannykh v psikhologii i sotsialnykh naukakh [SPSS computer analysis of data in psychology and social sciences]. St. Petersburg: Piter, 416 p. [in Russian].

I.S. Gaidash, P.G. Pantel'ev

ЦИТОКИНОВИЙ ПРОФІЛЬ СИРОВАТКИ КРОВІ І СЛІЗНОЇ РІДИНИ У ХВОРИХ НА ОФТАЛЬМОГЕРПЕС

Вивчено вміст інтерлейкінів та інтерферонів у біологічних рідинах хворих на офтальмогерпес. Установлено, що в гострому періоді офтальмогерпесу має місце збільшення у слізній рідині і сироватці крові концентрацій інтерлейкінів 1 β , 2, 4, 6, 8 та 10, фактора некрозу пухлин- α , α - і γ -інтерферонів. Загальний рівень прозапальних цитокінів переважає над таким протизапальних цитокінів як у сироватці крові, так і у слізній рідині.

Ключові слова: офтальмогерпес, інтерлейкіни, інтерферони.

I.S. Gaidash, P.G. Panteleev

CYTOKINE PROFILE OF BLOOD SERUM AND TEAR FLUID IN PATIENTS WITH OPHTHALMOHERPES

The content of interleukins and interferons in biological fluids of patients with ophthalmoherpес has been studied. It has been established, that in the acute period of ophthalmoherpес there is an increase in concentration of interleukins 1 β , 2, 4, 6, 8, and 10, tumor necrosis factor- α , α - and γ -interferons in the tear fluid and serum. The overall level of proinflammatory cytokines predominates over the overall level of anti-inflammatory cytokines.

Keywords: ophthalmoherpес, interleukins, interferons.

Надійшла 21.08.17

Відомості про авторів

Гайдаш Ігор Славович – доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри мікробіології, гігієни та екології Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне).

Адреса: Україна, 93012, м. Рубіжне, вул. Будівельників, 34/99.

Тел.: +38(095)716-47-41.

E-mail: igor.gaidasch@ukr.net.

Пантелєєв Павло Григорович – лікар-офтальмолог вищої категорії, заочний аспірант кафедри нормальної фізіології та патофізіології Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне).

Адреса: Україна, 93012, м. Рубіжне, вул. 30 років Перемоги, 14/27.

Тел.: +38(096)022-11-00.

E-mail: panpavel@ua.fm.