

СОСТОЯНИЕ ДИНАМИКИ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ УВЕИТАМИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ.

Н. В. Коновалова, канд. мед. наук

ГУ: Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины

Вивчено стан клітинного імунітету у 134 хворих на увеїт туберкульозної етіології під впливом протитуберкульозної терапії.

Ключевые слова: увеиты туберкулезной этиологии, клеточный иммунитет.

Ключові слова: увеїти туберкульозної етіології, клітинний імунітет.

Введение. Главная роль в патогенезе эндогенных увеитов отводится нарушению механизмов защиты под влиянием циркулирующих в крови антигенов и сенсибилизации организма. При повреждении защитных барьеров глаза и миграции чужеродных антигенов в глаз происходит иммунологическая реакция в увеальном тракте. Реакция «антиген-антитело сенсибилизированные лимфоциты» сопровождается нарушением различных физиологических систем организма. Иммунные реакции вызывают миграцию и пролиферацию Т- и В- лимфоцитов, макрофагов, освобождение медиаторов иммунных реакций, биохимически и фармакологически активных веществ — гистамина, серотонина, простагландинов, а также понижение активности гликолиза и дефицит гидрокортизона. Иммунологический конфликт вызывает инфильтрацию увеального тракта, отек, цитотоксический эффект, экссудацию, васкулопатию, образование гранул — характерные признаки увеита [1, 4]. Туберкулезные поражения сетчатки возникают вследствие перехода воспалительного процесса из сосудистой оболочки глаза. Иммунные комплексы проникают через эндотелий сосудов, фиксируются в тканях глаза и повреждают их. В тканях глаза может происходить активная репродукция возбудителя, в частности, при гематогенных туберкулезных увеитах. Наряду с миграцией Т- и В- лимфоцитов из крови, в тканях глаза осуществляется местный синтез антител и иммунное повреждение структур глаза, а также миграция антигенов из глаза в лимфоидные органы, что обуславливает участие системных механизмов в осуществлении иммунного ответа. В патогенезе метастатических туберкулезных увеитов большое значение имеет гематогенный занос туберкулезных палочек в увеальный тракт при первичном инфицировании или обострении процесса в организме. Наиболее характерным является образование в увеальном тракте специфической единичной или множественных туберкулезных гранул. Они состоят из скопления лимфоцитов, эпителиоидных и отдельных гигантских клеток, иногда с признаками казеозного распада в центре и наличием в пораженной ткани туберкулезных палочек. Пе-

рифокальная воспалительная реакция в виде отека и лимфоцитарной инфильтрации вокруг основного очага возникает в связи с его активацией и определяется ее степенью. В сосудистом тракте созданы исключительно благоприятные условия для оседания любого вредоносного агента, циркулирующего в крови. Поэтому и местом фиксации микобактерий в глазу прежде всего является сосудистый тракт. Этому способствует также еще одна особенность увеального тракта — наличие фенестрации в стенках сосудов хориокапиллярного слоя. Кроме того, в сосудистом тракте глаза находится огромное кровеносное русло многократно анастомозирующих между собой сосудов, которые в своей совокупности представляют как бы пещеристые образования, суммарный просвет всей этой сети сосудистого тракта совершенно несоизмерим с просветом мелких приводящих и отводящих сосудов. Это обстоятельство способствует замедлению скорости тока крови. Большую роль в развитии увеита играет аллергия. Микробы могут играть роль пускового механизма, а затем воспаление развивается по типу иммунологического процесса в связи с наличием антител, которые образуются при повреждающем действии бактерий на сосудистый тракт и сетчатку. Механизм развития туберкулезно-аллергических заболеваний глаз связан со специфической туберкулезной сенсибилизацией организма и глаза. Туберкулезно-аллергический процесс всегда возникает на фоне активной инфекции в легких, лимфатических узлах, или других тканях. Отсюда поступают специфические антигены, сенсибилизирующие ткани глаза. Внеглазные эндогенные очаги сенсибилизации и инфекции при туберкулезных увеитах могут длительно сохранять антигенную и даже инфекционную активность, несмотря на проведенное этиотропное лечение [2, 5, 6].

Туберкулезные поражения глаз возникают при нарушении иммунологического гомеостаза. К ведущим факторам, определяющим сохранение последнего, относят генотип организма, состояние вилочковой железы, надпочечников, гипофизарно-

адреналовой системы, а также нормальное функционирование систем Т- и В- иммунитета.

Антигены сетчатой оболочки глаза имеют перекрестно-реагирующие антигены с антигенами сосудистого тракта глаза, являются Т-зависимыми антигенами и иммунопатологические механизмы поражения этих специализированных тканей органа зрения сходны с таковыми в ЦНС [9].

При оценке иммунограмм и отдельных иммунологических параметров необходимо учитывать и временной фактор. Например, усиление иммунного ответа в первые дни (редко недели) заболевания, как правило, отражает закономерную активацию защитных сил организма и является благоприятным патогенетическим фактором. Если же иммунная гиперреактивность или признаки иммунодефицита сохраняются в течение нескольких недель или месяцев, то следует думать о развитии иммунопатологии. Повышение чувствительности к туберкулезному антигену (известное в литературе, как туберкулезная аллергия), связано с двояким иммунологическим эффектом. С одной стороны, оно свидетельствует о повышенной резистентности организма к туберкулезу, с другой, может сопровождаться (при суперинфекции) деструктивными изменениями. Таким образом, истинное значение туберкулезной аллергии до конца не выяснено, хотя ее участие в патогенезе и иммуногенезе увеита несомненно. Основной фактор клеточного иммунитета — антиген-специфическая память, которая оценивается *in vitro* по пролиферации лимфоцитов, или продукции цитокинов. При положительной реакции гиперчувствительности замедленного типа через 2-3 дня в месте инъекции антигена появляется припухлость с покраснением кожи (типично для пробы Манту при туберкулезе). Хотя гиперчувствительность замедленного типа часто коррелирует с протективным иммунитетом, подобного рода ответ может наблюдаться с участием базофилов. Хроническое воспаление наиболее вероятно при персистирующих внутриклеточных инфекциях, таких как туберкулез. Гранулемы образуются вследствие постоянного привлечения макрофагов в очаг воспаления, вызванного персистирующим антигеном или токсичными субстанциями. Иммунные комплексы также стимулируют образование гранулем. При гранулематозном процессе фиброз вокруг гранулемы представляет собой попытку репарации. Долговременные гранулемы, например, при закрытой форме туберкулеза, могут, в конце концов, обызвестиваться, как очаг Гона в легких, обнаруживаемый при рентгенограмме у многих здоровых людей [9, 11].

В соответствии с современными представлениями, воспалительные процессы сосудистой оболочки глаза протекают на фоне выраженного вторичного иммунодефицитного состояния и угрозы развития аутоиммунной реакции. При увеитах ту-

беркулезной этиологии информативными являются показатели Т-клеточного (тимус-зависимого) звена (цитометрия, иммунофлюоресценция с применением моноклональных антител к основным рецепторам Т-клеток, CD-маркерам): общее содержание Т-лимфоцитов (CD3), субпопуляции CD4+ (хелперы), CD8+ (цитотоксические лимфоциты супрессоры) и их соотношение (CD4/CD8) — иммунорегуляторный индекс (ИРИ).

Бактерии, в том числе и микобактерии туберкулеза — клеточные организмы, способные к независимому метаболизму. Тем не менее, многие из них предпочитают временно или постоянно паразитировать. Клеточный иммунный ответ на бактерии, способные выжить в макрофагах (к ним относятся и палочки туберкулеза), обычно приводит к серьезным повреждениям тканей. Не случайно кожная реакция замедленной гиперчувствительности, характеризующая Т-клеточный иммунитет, долгое время расценивалась как бактериальная аллергия. Микобактерии туберкулеза имеют высокоустойчивые клеточные стенки, богатые липидами, успешно противостоящими действию лизосомальных ферментов и препятствующими слиянию фагосомы и лизосомы в фагоциты. Клеточный иммунитет, переходя в хроническую стадию, вызывает повреждения тканей и рубцевание. Таким образом, снижение количества Т-лимфоцитов в периферической крови у хронических больных обусловлено развитием локальной воспалительной реакции и миграции иммунных клеточных комплексов в очаг воспаления [3,9,15].

Целью нашей работы явилось изучение состояния клеточного иммунитета у больных увеитами туберкулезной этиологии под влиянием противотуберкулезной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Под нашим наблюдением находились 134 больных увеитами туберкулезной этиологии токсико-аллергическим и метастатическим. Состояние клеточного иммунитета изучалось в динамике при первом обращении, в процессе лечения — через 6 месяцев и на завершающем этапе курса лечения — через 12 месяцев с момента начала заболевания. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Иммунофенотипическую характеристику лимфоцитов периферической крови проводили гистоиммунохимическим методом.

Для идентификации субпопуляций лимфоцитов использовали панели моноклональных АТ, CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₁₉⁺.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Антигены сетчатой оболочки глаза являются Т-зависимыми антигенами. Для оценки состояния иммунной системы важно учитывать содержание CD-3 — как отображение патологических процессов в больном организме. Относительное содержание CD-3 в периферической крови больных увеитами туберкулезной этиологии представлено в таблице 1.

Таблица 1

Динамика относительного содержания CD-3 Т-лимфоцитов в периферической крови у больных увеитами туберкулезной этиологии

При изучении динамики иммунологических показателей использовался дисперсионный анализ для повторных изменений.

Сроки наблюдения	Показатели Т-лимфоцитов (CD-3) $M \pm m$ (%)	Число наблюдений
До лечения	$38,2 \pm 0,53$	134
Через 6 месяцев после начала лечения	$63,4 \pm 0,86$	134
Через 12 месяцев после начала лечения	$63,7 \pm 1,19$	134
Контроль	$65,1 \pm 3,42$	20

Примечание: Критерий Фишера $F = 228,9$, $p = 0,0000$.

В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов увеитом туберкулезной этиологии наблюдается достоверное снижение количества CD-3 Т-лимфоцитов периферической крови по сравнению с контрольной группой. Данные изменения свидетельствуют о выраженном дефиците общего пула Т-лимфоцитов в группе пациентов с увеитом туберкулезной этиологии. Это обусловлено, в первую очередь, наличием активной туберкулезной инфекции. Через 6 месяцев после начала лечения, на фоне общей противотуберкулезной терапии, количество Т-лимфоцитов значительно возросло, от $38,2 \pm 0,53$ до $63,4 \pm 1,19$ и продолжало сохраняться в этих пределах, с небольшими колебаниями до 12 месяцев.

Относительное содержание Т-хелперов (CD-4) в периферической крови больных увеитами туберкулезной этиологии отражено в таблице 2.

Таблица 2

Динамика относительного содержания Т-хелперов (CD-4) в периферической крови больных увеитами туберкулезной этиологии.

Сроки наблюдения	Показатели Т-хелперов (CD-4) $(M \pm m)$	Число наблюдений
До лечения	$32,8 \pm 1,26$	134
Через 6 месяцев	$39,4 \pm 0,97$	134
Через 12 месяцев	$50,0 \pm 1,66$	134
Контрольная группа	$42,1 \pm 6,74$	20

Примечание: Критерий Фишера $F = 47,227$, $p = 0,0000$.

Число Т-хелперов до лечения было пониженным, на фоне проводимого лечения число Т-хелперов плавно увеличивалось, но и через 6 месяцев после начала лечения продолжало оставаться сниженным, через 12 месяцев после начала терапии число Т-хелперов стабилизировалось и достигло нормальных показателей.

Относительное содержание Т-супрессоров (CD-8) в периферической крови больных увеитами туберкулезной этиологии приведено в таблице 3.

тами туберкулезной этиологии приведено в таблице 3.

Таблица 3

Динамика относительного содержания Т-супрессоров (CD-8) в периферической крови больных увеитами туберкулезной этиологии

Сроки наблюдения	Показатели Т-супрессоров (CD-8) $(M \pm m)$	Число наблюдений
До лечения	$28,1 \pm 0,77$	134
Через 6 месяцев после начала лечения	$23,9 \pm 0,96$	134
Через 12 месяцев после начала лечения	$25,2 \pm 1,18$	134
Контрольная группа	$16,6 \pm 4,75$	20

Примечание: Критерий Фишера $F = 5,5494$, $p = 0,00435$.

Количество Т-супрессоров у всех больных увеитами туберкулезной этиологии оказалось повышенным по сравнению с контролем. Эта тенденция сохранялась и через 6 месяцев после начала курса лечения, и по истечении 12 месяцев от начала заболевания нормализации этого показателя также не наблюдалось. Число Т-супрессоров продолжало оставаться повышенным.

Соотношение CD-4 и CD-8 лимфоцитов в периферической крови, обозначаемое, как иммунорегуляторный индекс (ИРИ), является диагностически ценным и прогностически информативным показателем для оценки состояния иммунной системы. Величина иммунорегуляторного индекса у больных с туберкулезными увеитами приведена в таблице 4.

Таблица 4

Динамика иммунорегуляторного индекса (CD-4/CD-8) в периферической крови пациентов с увеитами туберкулезной этиологии $(M \pm m)$

Сроки исследования	Показатели ИРИ $(M \pm m)$	Количество наблюдений
В начале заболевания	$1,22 \pm 0,05$	134
Через 6 месяцев после начала лечения	$1,90 \pm 0,08$	134
Через 12 месяцев после начала лечения	$2,29 \pm 0,08$	134
Норма	$2,54 \pm 1,67$	20

Примечание: Критерий Фишера $F = 62,122$, $p = 0,0000$.

У больных увеитами туберкулезной этиологии отмечается понижение иммунорегуляторного индекса, по сравнению с контрольной группой.

Изменение относительного содержания Т-хелперов в периферической крови говорит об аутоиммунных сдвигах в периферической крови больных туберкулезными увеитами. Таким образом, выявленное у больных увеитами снижение числа Т-хелперов от уровня контрольной группы, с одновременным увеличением цитотоксических

лимфоцитов (Т-супрессоров) и снижение иммунорегуляторного индекса говорит о выраженном дисбалансе иммунной системы.

Динамика изменения иммунорегуляторного индекса представлена на рисунке 1.

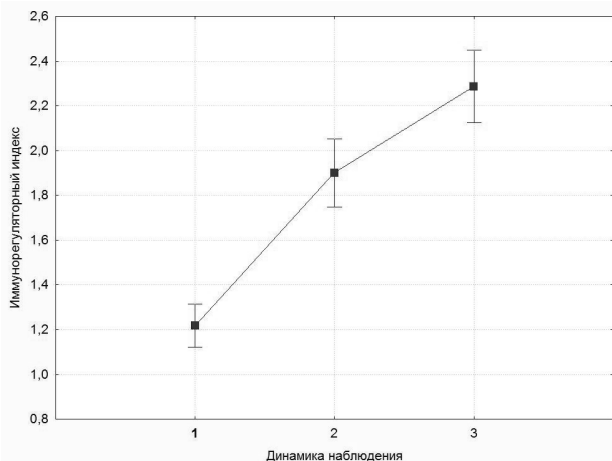


Рис. 1. Динамика изменений ИРИ на фоне лечения: 1 — Состояние ИРИ до лечения; 2 — Состояние ИРИ через 6 месяцев после начала лечения; 3 — Состояние ИРИ через 12 месяцев после начала лечения

Подробное изучение общего и локального иммунитета позволило заключить, что наиболее напряженный локальный иммунитет приходится на увеит туберкулезной этиологии. Об этом говорит и повышение цитотоксических (CD-8) лимфоцитов, и дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций.

Изучение динамики изменений CD-19 лимфоцитов под влиянием лечения не выявило существенных отличий данных, полученных через 6 месяцев после начала терапии от исходных. По сравнению с контрольной группой эти показатели оставались пониженными. Через 12 месяцев после начала терапии удалось добиться стабильного повышения содержания лимфоцитов CD-19 от $14,3 \pm 0,8$ до $21,8 \pm 0,73$. Данные динамики этих изменений представлены в таблице 6.

Таблица 6

Динамика изменений В-лимфоцитов (CD-19) под влиянием лечения

Сроки исследования	Показатели В-лимфоцитов (CD19) ($M \pm m$)	Количество наблюдений
В начале заболевания	$14,4 \pm 0,80$	134
Через 6 месяцев после начала лечения	$14,1 \pm 0,25$	134
Через 12 месяцев после начала лечения	$21,8 \pm 0,73$	134
Контрольная группа	$16,7 \pm 3,44$	20

Примечание: Критерий Фишера $F = 54,23$, $p = 0,0000$.

Волнообразное течение туберкулезного процесса во многом зависит от взаимоотношения неспецифической резистентности и специфического

иммунитета. Механизм специфического иммунитета недостаточно выяснен.

Анализируя результаты исследования, можно сделать вывод о сходстве патогенеза иммунных нарушений, как при туберкулезно-аллергической, так и при метастатической формах туберкулеза. Сходство иммунных нарушений при всех вариантах рассматриваемого воспаления нацеливает на общность патогенетической иммунотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленное у больных увеитами резкое снижение числа Т-лимфоцитов от уровня контрольной группы (здоровых лиц), а также достоверное снижение Т-хелперов с одновременным увеличением Т-цитотоксических лимфоцитов (супрессоров) и реверсией иммунорегуляторного индекса говорит о выраженном дисбалансе иммунной системы.

Волнообразное течение туберкулезного процесса во многом зависит от взаимоотношения неспецифической резистентности и специфического иммунитета. Сходство патогенеза иммунных нарушений при туберкулезно-аллергической и метастатической формах туберкулеза, при всех вариантах рассматриваемого воспаления, нацеливает на общность патогенетической иммунотерапии.

Напряженный локальный иммунитет приходится на увеит туберкулезной этиологии. Об этом говорит и повышение супрессоров, при стойком снижении CD-3, CD-4, ИРИ. Уровень CD-19 понижен в начале заболевания и повышается к окончанию курса лечения через 12 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Азнабаев М. Т.** Туберкулёз глаз: Учебно-методическое пособие / В. Б. Азнабаев, М. Т. Мальханов, Л. Ш. Ишбердина // Уфа, 2002. — 39 с.
2. **Бабаева А. Г.** Иммунология процессов адаптационного роста, пролиферации и их нарушений / А. Г. Бабаева, Е. А. Зотикова // М.: Наука, 1987. — 207 с.
3. **Балашова Л. М.** Иммунологические показатели у больных с витреоретинальной патологией / Л. М. Балашова, Е. О. Саксонова, Н. С. Зайцева // IV съезд офтальмологов России: Тез. докл. М., 1994. С. 122.
4. **Гусев Е. Ю.** Взаимоотношения клеточноопосредованного и гуморального иммунного ответа на уровне целостного организма / Е. Ю. Гусев // Автореф. дис.... докт. мед. наук. М., 1996. 36 с.
5. **Ермакова Н. А.** Клинико-иммунологические особенности и лечение периферического увеита / Н. А. Ермакова // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. — 1989. — 27 с.
6. **Каменев В. Ф.** Новые подходы к иммуномодулирующей терапии у больных легочным туберкулезом / В. Ф. Каменев, А. А. Масленников, С. И. Логвиненко // Аллергология и иммунология. — М. — 2006. — 7. — №3. — С.302.

7. Каплин В. Н. Нетрадиционная иммунология инфекций / В. Н. Каплин // Пермь: Изд-во Пермская гос. мед. акад. — 1996. — 163 с.
8. Караулов А. В. Экология и иммунитет два подхода к изучению: иммунотоксикология и экологическая иммунология / А. В. Караулов // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. М.: Регион, отд. РАЕН, 2001. — Т. — 2. — С. 30-34.
9. Bodaghi B., Ocular tuberculosis / Bodaghi B., P. Le Hoang // Curr. Opin. Ophthalmol. — 2000. — Dec; 11 (6): P.443-448.
10. Bowyer J. D. Choroid tuberculosis diagnosed by polymerase chain reaction / J. D. Bowyer P. D. Gormley, R. Seth // Ophthalmol. — 1999. — Feb.; 106 (2): P.290-294.
11. Bouza E. Ocular tuberculosis. A prospective study in a general hospital / E. Bouza, P. Merino, P. Munoz // Medicine Baltimore. — 1997. — Jan.; 76 (1): P.53.
12. Di Loreto D. A. Solitary nonreactive choroidal tuberculoma in a patient with acquired immune deficiency syndrome / D. A. Di Loreto, N. A. Rao // Am. J. Ophthalmol. — 2001. — Jan.; 131 (1): P.138-140.
13. Delves P. J. The immune system. First of two parts / P. J. Delves, I. M. Roitt // New Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — N 1. — P. 37-49.
14. El Bakkali M. Tuberculous uveitis / M. El Bakkali, M. Halhal // J. Fr. Ophthalmol. — 2001. — Apr.; 24 (4): P.396-399.
15. Nussenblatt R. B. Path physiology of uveitis / R. B. Nussenblatt // X-th Congr. Europe. Society of Ophthalmol. — Milano. — 1995. — P. 77-78.

Поступила 25.11.2009.

Рецензент канд. мед. наук Н. И. Нарицына.

STUDY OF DYNAMICS OF THE IMMUNITY IN PATIENTS WITH UVEITIS OF THE TUBERCULOSIS ETIOLOGY

Konovalova N.V.
Odessa, Ukraine

The wave-like course of the tuberculosis process in many respects depends on the interrelation of the nonspecific resistance and specific immunity. In tuberculosis - T allergic and metastatic forms of tuberculosis similarity of the pathogenesis of the immune disturbances is observed. The tensest local immunity is characteristic of uveitis of the tuberculosis etiology. Increased CD - 8 of lymphocytes with stable decrease of CD -3, CD -4, IRI and CD -19 are evidence of it.



УДК 617.713-002-02-003.6-073

ІНФОРМАТИВНІСТЬ ОПТИЧНОЇ КОГЕРЕНТНОЇ ТОМОГРАФІЇ ПЕРЕДНЬОГО ВІДДІЛУ ОКА В ОЦІНЦІ РЕАКЦІЇ РОГІВКИ НА ТРАВМАТИЧНЕ УШКОДЖЕННЯ СТОРОННІМИ ТІЛАМИ.

В. Я. Усов, к. м. н., Т. М. Жмудь, аспірант, О. О. Андрушкова, к. м. н.

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова АМН України»
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Авторами статті изучен об'єктивний метод дослідження переднього отдела глаза — оптическая когерентна томографія (ОКТ), позволяющая при травмах роговицы инородными телами измерить их размеры, а также оценивать динамику процесса заживления роговицы под влиянием лечения.

Ключові слова: травми рогівки, залізовмісні сторонні тіла, травматичний кератит, ОКТ переднього відділу ока.

Ключевые слова: травмы роговицы, железосодержащие инородные тела, травматический кератит, ОКТ переднего отдела глаза.

Вступ. Лікування травматичних кератитів, особливо тих, що протікають з формуванням виразкових дефектів, залишається актуальною проблемою в офтальмології. За даними ВООЗ, у 12 мільонів жителів планети спостерігається значне зниження гостроти зору, пов'язане з захворюваннями рогівки, в тому числі і травматичним ушкодженням рогівки [1, 2, 8].

При травматичних кератитах завжди важко оцінити об'єктивно глибину враження рогівки, і такий

традиційний спосіб діагностики, як біомікроскопія, не дає можливість пошарово виявити зміни рогівки, тому нашу увагу привернув найбільш сучасний об'єктивний метод діагностики — оптична когерентна томографія (ОКТ) переднього відділу ока.

Метод ОКТ (Optical Coherence Tomography — OCT) був розроблений біля 15 років тому в США, а в 2001 році зустрічаються перші літературні дані

© В. Я. Усов, Т. М. Жмудь, О. О. Андрушкова, 2010