

**НАРУШЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ
С ХРОНИЧЕСКИМИ УВЕИТАМИ**

Н. Ф. Боброва, д. м. н., проф., **Л. Н. Величко**, д. м. н., проф.,

А. Н. Дембовецкая, к. м. н., **Т. В. Романова**, к. м. н., **Е. Л. Нестерец**, асп.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»
(Одесса, Украина)

Проведено дослідження імунологічного статусу у дітей з різними видами хронічних увеїтів (8 дітей) у віці від 2 до 12 років. Виявлені порушення імунного статусу в усіх досліджуваних пацієнтів. Зроблені висновки про доцільність ретельного збору анамнезу захворювання, уважного вивчення клінічних, лабораторних даних і при порушенні імунного статусу направлення пацієнта на консультацію до лікаря — імунолога з метою визначення оптимальної тактики лікування, а також вказано на необхідність продовження цих досліджень для більш глибокого і детального вивчення імунологічного статусу у пацієнтів з хронічними увеїтами.

Ключевые слова: хронические увеиты, дети, иммунодефицит, иммунологический статус.

Ключові слова: хронічні увеїти, діти, імунодефіцит, імунологічний статус.

Введение. На сегодняшний день этиология и патогенез увеитов до конца не изучены, большинство авторов считают их многофакторными [8,14]. Около 75 % патологических процессов органа зрения у детей возникают на фоне иммунологических нарушений. Большую часть из них составляют хронические увеиты, развивающиеся вследствие различных общих заболеваний [10,11,17].

В настоящее время значительное внимание уделяется исследованию изменений иммунной системы при различных заболеваниях органа зрения. Роль иммунной системы при патологии глаз несомненна, но до сих пор не ясна информативность и патогенетическая значимость изменений отдельных показателей иммунограммы [2,4,6].

Сложность своевременной диагностики иммунологических нарушений при хронических увеитах у детей заключается в отсутствии четких и ранних признаков изменения состояния иммунитета [5,8,18,20]. К тому же неспецифические клинические проявления общих заболеваний, такие как повышение температуры, покраснение глаз, слабость, могут быть и у вполне здоровых детей.

Общеклинические и иммунологические показатели крови также могут варьировать и не всегда соответствуют клиническим проявлениям заболевания. Поэтому основа иммунологического диагноза базируется на определении показателей клеточного иммунитета и иммуноглобулинов в сыворотке крови [6,11].

Цель. Исследовать состояние иммунологического статуса у детей с хроническими увеитами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Обследованы 8 детей с хроническими увеитами обоих глаз различного генеза (ревматоидного, вирусного, аутоиммунного — на фоне врожденных иммунодефицитных со-

стояний, системного заболевания крови). Возраст больных колебался от 2 до 12 лет (в среднем $8,3 \pm 0,3$ г.). Изучались анамнез жизни пациентов и анамнез заболевания. Офтальмологическое обследование включало определение остроты зрения, измерение внутриглазного давления, рефрактометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию и др. Всем пациентам проводились лабораторные исследования — общий и биохимический анализ крови, иммунологические исследования крови (IgA, IgM, IgG, T- и B-лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки и др.), анализ крови на TORCH-инфекции, общий анализ мочи и др.). Проводились консультации специалистов — педиатра, ревматолога, инфекциониста, иммунолога. После консультации иммунолога всем пациентам была назначена иммунокорректирующая терапия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Анамнестические данные во всех случаях были сходны: дети начинали болеть с раннего возраста (в среднем с трех лет) на фоне воспалительных процессов других органов и систем. Частота рецидивов воспалительных процессов увеличивалась с переходом в хронические формы и с возникновением осложнений.

Особенности этиологии, иммунологические обследования и рецидивирование более подробно отражены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у пяти детей этиология увеита была установлена: в трех случаях увеиты были вирусной этиологии (2 — герпетический, 1 — цитомегаловирусный), в двух случаях — ревматоидной. У трех детей диагностировали аутоиммунный увеит: в одном случае — на фоне системного заболевания крови, в двух случаях — на фоне врожденных иммунодефицитных состояний.

Клинически в шести случаях имел место передний увеит, который у четырёх детей проявился в виде иридоциклита, у одного ребенка в виде кератоувеита и еще у одного ребенка сочетался с промежуточным увеитом. У всех детей наблюдались схожие клинические проявления: инъекция конъюнктивы, отек роговицы с большим количеством роговичных преципитатов, отек радужки с изменением ее цвета, передние (задние) синехии. Кроме этого, у детей с ревматоидными увеитами наблюдались осложнения: в обоих случаях в виде периферической дегенерации роговицы, в одном случае — начальной осложненной катаракты и фиброзных изменений в стекловидном теле. У двух детей была клиника панувеитов, которые в обоих случаях осложнились хориоретинитами. ВГД у всех детей было в пределах нормы.

У всех исследуемых пациентов с хроническими увеитами выявлено нарушение различных звеньев иммунологического статуса.

Так у пациентов с вирусными хроническими увеитами в основном имело место нарушение клеточного иммунитета, что проявилось снижением активации Т-клеток (CD4+) и увеличением числа В-лимфоцитов (CD8+). Это является нормальной защитной реакцией иммунной системы организма на вирусный антиген. Также у этих пациентов был положительный анализ крови на TORCH-инфекции, что подтвердило вирусную этиологию увеального процесса. Из них у двух пациентов определили наличие высоких титров IgG к вирусу простого герпеса (HPS), у одного — высокие титры IgM и IgA к цитомегаловирусу (CMV).

Течение воспалительного процесса у пациентов с ревматоидными и аутоиммунными увеитами сопровождалось гиперактивацией гуморального иммунитета.

Имунологические изменения у пациентов с увеитами аутоиммунной этиологии характеризовались выраженным повышением числа IgG и снижением IgM, что свидетельствует о наличии в организме хронического вялотекущего воспалительного процесса, который может затрагивать не только орган зрения, но и другие органы и системы. Также отмечалось снижение в двух случаях количества Т-хелперов и повышение в одном случае Т-супрессоров клеточного звена иммунитета, что указывает на наличие иммунодефицитного состояния.

У больных с ревматоидными увеитами показатели иммунограммы отличались повышением числа В-клеток (CD19+) в острый период заболевания с содержанием повышенного числа IgM, что свидетельствует о продукции антиувеальных аутоантител этого класса иммуноглобулинов. Кроме этого, у обоих пациентов были положительные анализы крови на С-реактивный белок (СРБ) и ревматоидный фактор.

Общеклинические исследования крови у всех пациентов были в пределах возрастных норм.

Что касается рецидивирования, то у всех пациентов, независимо от этиологии и вида хронических увеитов, после назначения дополнительного иммунологического лечения, наблюдалось не только уменьшение частоты обострений увеального процесса, но и повышенная резистентность к другим воспалительным и простудным заболеваниям.

В качестве иллюстрации значимости иммунологических исследований в лечении ребенка с хроническим вялотекущим увеитом приводим следующий клинический пример (в таблице под № 1).

Первое посещение офтальмолога состоялось 05.11.2003 в возрасте 3-х лет с жалобами на слезотечение, покраснение глаз, слизистые выделения в течение пяти дней. Из анамнеза заболевания: за последний год три раза наблюдались схожие симптомы, которые исчезали спустя 3–4 дня. К врачу-офтальмологу не обращались.

При обращении острота зрения правого глаза — 0,8, левого — 0,9.

Объективно: смешанная инъекция конъюнктивы, больше справа, отек роговицы с умеренным количеством роговичных преципитатов, преимущественно в нижних отделах, отек радужной оболочки, глазные среды прозрачны, глазное дно — диски зрительных нервов бледно-розового цвета с четкими границами, макула и сосуды без изменений. Внутриглазное давление пальпаторно не повышено.

Диагноз: Иридоциклит (передний увеит) обоих глаз неясного генеза.

Педиатр, ревматолог, инфекционист патологии со стороны других органов и систем не выявили. Лабораторные анализы были в пределах нормы.

С 2003 г. по 2005 г. у ребенка 4 раза наблюдалось обострение увеита с развитием частичного зарращения зрачка и образованием передних и задних синехий, помутнений в стекловидном теле. Острота зрения снизилась до 0,4 на правом глазу, 0,5 — на левом глазу.

За этот период ребенок три раза переболел отитом, два раза бронхитом, один раз пневмонией. Учитывая частую болезненность, была назначена консультация иммунолога и генетика. После дообследования ребенка был выставлен диагноз: Гипериммуноглобулинемия IgM, селективный дефицит IgA и IgG, что является врожденным нарушением системы иммунитета, связанным с генетическими дефектами таких компонентов гуморального иммунитета, как иммуноглобулины А и G и проявляется в виде частых инфекционных заболеваний — конъюнктивитов, отитов, ринитов, бронхитов, гастроэнтеритов, которые протекают тяжело, имеют затяжной характер течения и плохо поддаются антимикробной терапии. При иммунологическом исследовании в таких случаях в сыворотке крови выявляются следы IgG и IgA и соответствующая возрасту или повышенная концентрация IgM. Другие показатели иммунного статуса находятся в пределах физиологической нормы (показатели Т-звена, фагоцитарной активности клеток, содержание комплемента). Такие детские болезни, как корь, краснуха, протекают без осложнений.

Учитывая характер течения заболевания и данные иммунного статуса, ребенку наряду с симптоматической терапией хронического двустороннего увеита было рекомендовано регулярное применение препаратов иммуноглобулина для повышения содержания антител в крови до физиологического уровня и создания пассивного иммунитета.

Клинические и иммунологические особенности увеитов у детей

№	Этиология увеита/ стаж и начало за- болевания	Клинические про- явления увеита	Иммунологические изменения (↑ - повышение, ↓ - снижение граничных значений)	Рецидивирование увеита	
				до иммунологи- ческого лечения	после иммуноло- гического лечения
1.	Аутоиммунная/ 9 лет, с 3-х лет	Передний увеит (иридоциклит)	↓ IgA и IgG, ↑ IgM, ↓ Т-хелперов	4 за 2 года	3 за 7 лет
2.	Вирусная/ 6,5 лет, с 1,5 лет	Панувеит (кера- тоувеит, хорио- ретинит)	↓ Т-хелперов (CD4+), ↑ В-лимфоцитов(CD8+), ↑ IgG (HPS) ↓ IgA	2 за 2 года	4 за 4,5 лет
3.	Вирусная/ 2 года, с 6 месяцев жизни	Панувеит (кера- тоувеит, хорио- ретинит)	↓ Т-хелперов (CD4+), ↑ IgM (CMV), ↑ IgA (CMV)	2 за 1,5 года	Не было
4.	Аутоиммунная/ 1,5 года, с 3,5 лет	Передний увеит (иридоциклит)	↓ IgM, ↑ IgA и IgG, ↑ Т-супрессоров	3 за год	1 за полгода
5.	Аутоиммунная/ 8 лет, с 4 лет	Передний увеит (иридоциклит)	↓ IgM, ↑ IgA и IgG ↓ Т-хелперов	3 за 3 года	4 за 5 лет
6.	Ревматоидная/ 7 лет, с 5 лет	Передний и промежуточный увеит	↑ IgM, ↑ В-лимфоцитов(CD19+), положительные СРБ и ревматоидный фактор	5 за 4 года	2 за 3 года
7.	Вирусная/ 2 года, с 2,5 лет	Передний увеит (кератоувеит)	↓ Т-хелперов (CD4+), ↑ В-лимфоцитов(CD8+), ↑ IgG (HPS)	2 за год	1 за год
8.	Ревматоидная/ 6 лет, с 4 лет	Передний увеит (иридоциклит)	↑ IgM и IgA, ↑ В-лимфоцитов (CD19+), положи- тельные СРБ и ревматоидный фактор	4 за 4 года	1 за 2 года

С 2005 г. по настоящее время обострение увеита у ребенка наблюдалось только трижды и протекало на фоне ОРВИ.

В данный момент острота зрения правого глаза остается равной 0,4, левого глаза — 0,6. Объективно: глаза спокойны, в нижних отделах роговицы небольшое количество старых преципитатов, угол передней камеры неравномерный, имеются гониосинехии, радужка атрофична, частичное сращение зрачка, хрусталик прозрачный, в стекловидном теле помутнения, глазное дно — диски зрительных нервов бледно-розового цвета с четкими границами, макула и сосуды без изменений. ВГД правый глаз 18 мм рт.ст., левый глаз 19 мм рт.ст.

В связи с полученными результатами для прогнозирования течения воспалительных заболеваний глаза у детей представляется перспективным подход к оценке функционального состояния гуморального и клеточного звеньев иммунной системы организма.

Иммунологические нарушения при многих заболеваниях, в том числе органа зрения, в течение длительного времени могут оставаться незамеченными вследствие того, что в своей практической работе врач наиболее часто встречается с транзиторной иммунной недостаточностью, возникающей при остром воспалительном процессе, у ранее клинически здоровых пациентов, в результате истощения иммунной системы или подавления ее работы патогенными микроорганизмами и токси-

ческими веществами [12]. Иммунная система становится неспособной уничтожить патоген. Клинически это проявляется в виде длительного вялого воспалительного процесса. И поэтому достаточно часто врач-офтальмолог, не выяснив причину заболевания, назначает симптоматическое лечение и не получает ожидаемого улучшения или стабилизации процесса. Если же удастся выяснить, что причиной патологических изменений со стороны органа зрения являются иммунные нарушения и назначается адекватная иммунокорректирующая терапия, выздоровление или переход в состояние ремиссии происходит гораздо быстрее [7].

Заключение. Тщательный сбор анамнеза заболевания пациента с хроническим увеитом, внимательное изучение его клинических и лабораторных данных и при необходимости направление на консультацию к врачу-иммунологу с целью определения состояния иммунной системы и назначения при показаниях иммунокорректирующей терапии позволит стабилизировать хронический воспалительный процесс в увеальном тракте, уменьшить частоту рецидивирования и способствовать излечению заболевания.

Необходимо продолжение исследований для более глубокого и детального изучения иммунологического статуса у пациентов данной категории.

Требуются новые подходы к изучению роли иммунопатологических процессов при заболеваниях глаза у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Алексеева Е. И., Шахбазян И. Е.** Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. — Москва, 2002. — 127 с.
2. **Баранова А. А.** Особенности диагностики и лечения детей, больных различными вариантами ювенильного идиопатического артрита. Авто-реф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 2005. — 25 с.
3. **Величко Т. В.** Применение иммунофана в комплексной терапии эндогенных увеитов у детей: Автореф. дис., канд. мед. наук. М., 2005. — 25 с.
4. **Гулямова М. Д., Ризопулу А. П., Камилов Х. М.** и др. Иммунологическая характеристика больных хроническими увеитами герпетического и цитомегаловирусного генеза // Медицинская иммунология. — 2005. — Т.7, № 5–6. — С. 343–350.
5. **Гусева М. Р.** Клинико-эпидемиологические особенности увеитов у детей // Вестн. офтальмол. — 2004. — № 1. — С. 15–19.
6. **Дроздова Е. А., Тарасова Л. Н., Теплова С., Алехина Т. В.** Иммунологические особенности увеитов при системных заболеваниях // Вестн. офтальмол. — 2004. — № 4. — С. 24–26.
7. **Зайнутдинова Г. Х., Мальханов В. Б., Шевчук Н. Е., Марванова З. Р.** // Русский мед. журнал. — Клиническая офтальмология. — 2005. — № 4.
8. **Катаргина Л. А.** Эндогенные увеиты у детей и подростков / Л. А. Катаргина, А. В. Хватова. — Москва, 2000.
9. **Кондратенко И. В.** Первичные иммунодефициты / И. В. Кондратенко, И. Б. Резник // Вопр. гематологии онкологии в педиатрии. — 2002. — Т.1, № 2. — С. 40–46.
10. **Кондратенко И. В.** Первичные иммунодефициты / И. В. Кондратенко, А. А. Болотов. — М: Медпрактика, 2005. — 232 с.
11. **Сетдикова Н. Х.** Диагностика и лечение врожденных иммунодефицитов / Н. Х. Сетдикова // Лечащий врач. — 2006. — № 1. — С. 22–24.
12. **Теплова С. Н.** Первичные иммунодефицитные состояния / С. Н. Теплова, А. Ю. Пищальников. — Екатеринбург: УрО РАН, 2005. — 214 с.
13. **Хайтов Р. М., Пинегин Б. В.** Основные принципы иммуномодулирующей терапии // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 2000. — № 1. — С.12–18.
14. **Халпахчян Л. Х.** Хронические увеиты у детей: проблемы диагностики и лечения /Л. Х. Халпахчян // Российский педиатрический журнал. — 2010. — № 2. — С.35–42.
15. **Шкробец Г. В.** Варианты клинического течения и эффективность лечения периферического увеита у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. В. Шкробец. — Москва, 2009.
16. **Ярцев М. Н.** Иммунная недостаточность, клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей / М. Н. Ярцев, К. П. Яковлева // Иммунология. — 2005. — Т. 26, № 1. — С. 36–44.
17. **Abonia J. P.** Common variable immunodeficiency / J. P. Abonia, M. C. Castells // Allergy Asthma Proc. — 2002. — Vol. 23, № 1. — P. 53–57.
18. **Vieira A. P.** Lymphadenopathy after BCG vaccination in a child with chronic granulomatous disease / A. P. Vieira, J. Vasconcelos, J. C. Fernandes et al. // Pediatr. Dermatol. — 2004. — Vol. 21. — P. 646–651.

Поступила 10.08.2012

Рецензент к. м. н. Т. А. Сорочинская

VIOLATIONS OF THE IMMUNOLOGICAL STATUS IN CHILDREN WITH CHRONIC UVEITIS

N. F. Bobrova, L. N. Velichko, A. N. Dembovetskaya, T. V. Romanova, E. L. Nesterets

Odessa, Ukraine

A study is undertaken in the presence of the immunodeficient states in children with different types of chronic uveitis (8 children) in age 12 from 2 to. Results of research with identification of violation of the immune status in all investigated patients. Conclusions are drawn on expediency of careful collecting the anamnesis of a disease, attentive studying of clinical, laboratory data and the directions at violation of the immune status of the patient on consultation to the doctor — immunologist for the purpose of definition of optimum tactics of treatment. And also, need of continuation of these researches for deeper and detailed studying of the immunological status in patients with chronic uveitis.

