

УДК 617.723–002:616–097–092.18

Клеточный и гуморальный иммунитет у больных с различной локализацией и клиническим течением увеита

Н. В. Коновалова, д-р мед. наук, Шайби Абдеррахим, аспирант

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

Вступ. Увеїти, будучи запальними захворюваннями ока, в 25 % випадків призводять до інвалідності по зору, що визначає значимість і актуальність дослідження патогенезу цього захворювання.

Мета. Вивчити спрямованість і вираженість змін показників клітинного та гуморального імунітету у хворих увеїтами з різними клінічними ознаками.

Матеріал і методи. У 61 пацієнта з увеїтом (46 — з ураженням заднього відрізка ока, 15 — переднього, серед яких в 51 випадку захворювання носило хронічний характер, а у 10 — гострий) проведено обстеження з використанням стандартних офтальмологічних методів. В периферичній крові досліджені показники клітинного (Т-лімфоцити, Т-хелпери, Т-супресори) та гуморального (В-лімфоцити, імуноглобуліни А, М, G) імунітету.

Результати. Досліджено роль клітинного та гуморального імунітету у розвитку увеїту з урахуванням клінічного перебігу запального процесу. Показано достовірне збільшення відносного вмісту Т-цитотоксичних лімфоцитів і зниження індексу Т-хелпери/Т-супресори цитотоксичні клітини лімфоцити при локалізації увеїта у задньому відрізку ока. При гострому перебігу процесу встановлено достовірне збільшення відносного вмісту CD3⁺ і імунорегуляторного індексу. Серед досліджених показників гуморального імунітету відзначено достовірно значуще збільшення загальних В-лімфоцитів на тлі зниження рівня Ig A у пацієнтів із задньою локалізацією увеїта. Достовірних відмінностей між рівнем досліджених параметрів гуморального імунітету в осіб з острим і хронічним перебігом увеїта не виявлено.

Висновки. Отримані результати свідчать про те, що реалізація імунної відповіді при увеїті пов'язана, в першу чергу, з активацією Т-клітинної ланки імунітету, а також цитотоксичних реакцій натуральних кілерних клітин.

Ключевые слова: увеит, клеточный и гуморальный иммунитет.

Ключові слова: увеїт, клітинний та гуморальний імунітет.

Cellular and humoral immunity in patients with varying clinical course localization uveitis

N. V. Konovalova, Shaibi Abderrahim

SI «Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy V. P. Filatov NAMS of Ukraine»; Odessa (Ukraine)

Introduction. Uveitis, inflammatory diseases of the eye being in 25 % of cases result in disability-free, that determines the significance and relevance of the study of the pathogenesis of this disease.

The aim. Explore the direction and intensity of changes in the parameters of the tissue and humoral immunity in patients with uveitis with different clinical signs.

Materials and methods. In 61 patients with uveitis (46 pers. with lesions posterior segment of the eye, 15 — front, among whom 51 people was of chronic disease, and 10 — acute) were examined using standard ophthalmic methods. In the blood plasma parameters of cell studied (T-lymphocytes, T-helpers and T-suppressors) and humoral (B-lymphocytes, immunoglobulins A, M, G) immunity.

The results. The role of tissue and humoral immunity in the development of uveitis based on the clinical course of the inflammatory process. Shown a significant increase in the relative content of cytotoxic T lymphocytes and decrease in the index T helper/cytotoxic T-lymphocytes in the localization of uveitis in the posterior segment of the eye. In the acute phase of the process found a significant increase in the relative content of CD3⁺ and immunoregulatory index. Among the studied parameters of humoral immunity was significantly significant increase in the total-lymphocytes due to lower levels of Ig A in patients with posterior localization

of uveitis. Significant differences between the level of the studied parameters of humoral immunity in patients with ostnym and chronic uveitis were found.

Conclusions. *These results indicate that implementation of an immune response associated with uveitis, primarily with the activation of T-cell immunity, as well as the killer ability of natural killer cells.*

Key words: uveitis, cellular and humoral immunity.

Введение. Увеиты — воспалительные заболевания сосудистого тракта глаза, составляющие в общей структуре офтальмопатологии, по данным различных авторов, от 5 до 30 % и в 25 % случаев являющиеся причиной инвалидности по зрению, что определяет значимость и актуальность выяснения патогенетических звеньев в развитии этого заболевания [9].

Исследованиями последних лет выявлена роль иммунных реакций при развитии воспаления в увеальном тракте. Известно, что при активации клеточного иммунитета (по типу гиперчувствительности замедленного типа), к очагу воспаления мигрируют нейтрофилы и макрофаги, вследствие их активности сдерживается размножение возбудителей патологического процесса бактериальной природы. В остром периоде заболевания имеет место активация гуморального звена иммунитета и, в случае преобладания сосудистой экссудативной реакции, В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, усиливаются проницаемость сосудов, миграция эозинофилов, нейтрофилов, выпот плазмы, размножение микроорганизмов (с преобладанием гиперчувствительности немедленного типа), активная экссудация и пролиферация. Показано также, что состояние иммунной системы у больных увеитами в значительной мере определяется выработкой иммунокомпетентными клетками цитокинов, участвующих в формировании системного и местного иммунного ответа при различных заболеваниях глаз [5, 6, 8, 11].

Учитывая данные литературы о перспективных результатах лечения увеитов с использованием рекомбинантного интерферона [3, 13], механизм действия которого заключается в способности индуцировать образование высоких титров эндогенных интерферонов [10, 12] и тот факт, что основными продуцентами его являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты [14], представляется целесообразным выяснить наличие связи между направленностью и выраженностью изменений клеточного и гуморального звеньев иммунитета при развитии воспаления в увеальном тракте с учетом различий в клиническом течении заболевания.

Кроме того, проведение иммунологических исследований в динамике заболевания позволит корректировать назначаемое патогенетическое и этиотропное лечение, учитывая степень выраженности нарушений у конкретного пациента.

Цель. Изучить направленность и выраженность изменений показателей Т-клеточного и гуморального иммунитета у больных увеитом.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 61 человек (глаз) с увеитом, которые находились на стационарном лечении в отделении воспалительной патологии глаз ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины». Средний возраст пациентов — (38,1±13,2) лет, от 13 до 76 лет, женщин в исследуемой группе было 33 (54,1 %), мужчин — 28 (45,9 %). У большинства пациентов (46 чел., 75,4 %) выявлено поражение заднего отрезка глаза, у 15 — переднего (24,6 %). Среди пациентов с передним увеитом у 6 человек (40,0 %) был поставлен диагноз острый иридоциклит (1 туберкулезной этиологии, 1 вирусной этиологии, 4 — не выявленной этиологии), а у 9 (60,0 %) — хронический иридоциклит (1 вирусной, остальные — неясной этиологии). У лиц с задним увеитом дифференциальный диагноз был следующий: 20 человек (43,5 %) — очаговый хориоретинит (3 вирусной этиологии, 3 токсоплазмоз, 14 — неясной этиологии). У 18 пациентов (39,1 %) — диссеминированный хориоретинит (2 туберкулезной этиологии, 4 вирусной этиологии, 3 токсоплазмоз, 9 — не выявленной этиологии). У 8 больных (17,4 %) увеит осложнился невритом зрительного нерва (1- вирусной этиологии, 7 — не выявленной этиологии). У 51 человека (83,6 %) заболевание носило хронический характер, у 10 (16,4 %) — острое течение.

Все пациенты были обследованы с использованием стандартного офтальмологического протокола исследований, в том числе визометрия, тонометрия, офтальмоскопия.

Иммунологические исследования проведены в периферической крови. Показатели Т-клеточного иммунитета (популяция Т-лимфоцитов, а также субпопуляции — Т-хелперы/индукторы и Т-супрессоры/цитотоксические естественные киллеры) определяли гистоиммуноцитохимическим методом с использованием МкАТ классов CD 3⁺, CD 4⁺, CD 8⁺ [2].

Гуморальное звено иммунитета оценивали по уровню В-лимфоцитов (с использованием CD 19⁺) и иммуноглобулинов классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини [4, 7].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 7.0, используя параметрический критерий Стьюдента для попарного сравнения двух групп и предварительной оценкой нормальности распределения [1].

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов исследований клеточного иммунитета у больных увеитом показал следующее (табл. 1, рис. 1). Относительное содержание Т-лимфоцитов (CD3⁺) у этих больных было в пределах нормы (55–70 %), однако у лиц с воспалитель-

ным процессом в переднем отрезке глаза соответствующие значения были выше нормы и на 7,1 % превышали показатели при заднем увеите. Относительное количество Т-хелперов (CD4⁺) было значительно выше, чем в норме (40–60 %), особенно в переднем отрезке глаза. Уровень Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD8⁺) у этих пациентов был также выше, чем у здоровых лиц (10–20 %), при этом наиболее высокие значения имели место при заднем увеите (составляя 130,7 % относительно показателей при переднем увеите, $p=0,01$). Среднее значение иммунорегуляторного индекса (Т-хелперы/Т-супрессоры, CD4⁺/CD8⁺) было в пределах физиологической нормы (2–4). В то же время оно в 1,5 раза превышало значение у лиц с передним увеитом, по сравнению с соответствующими данными при заднем увеите ($p=0,003$).

Анализ соответствующих данных у больных увеитом с учетом особенностей течения воспалительного процесса выявил увеличение относительного

содержания CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов (на 23,7 %, $p=0,004$ и 11,1 %, $p>0,05$, соответственно) относительно данных у лиц с хроническим увеитом, а также увеличение иммунорегуляторного индекса Т-хелперы/Т-супрессоры цитотоксических клеток на 25,6 % ($p=0,044$), что обусловлено снижением относительного содержания CD8⁺ лимфоцитов при остром увеите до 86,7 % ($p>0,05$) по сравнению с хроническим (табл. 2, рис. 2).

Что касается состояния гуморального иммунитета у больных увеитом, нами было выявлено увеличение относительного содержания В-лимфоцитов и уровня Ig A относительно нормы, которая составляет для CD19–6–15 %, а для Ig A — 2,0 г/л. Сравнение соответствующих данных у пациентов с разной локализацией воспалительного процесса в глазу, показало увеличение CD19⁺ и Ig A на 24,5 ($p=0,034$) и 27,9 % ($p=0,027$) при переднем увеите относительно значений при заднем увеите. Содержание Ig M и Ig G у больных увеитом было в пределах нормы (кото-

Таблица 1. Показатели Т-клеточного иммунитета у больных увеитами с разной локализацией

Локализация увеита	Стат. показатели	Показатели клеточного иммунитета (относительное содержание, %)			
		CD 3 ⁺	CD 4 ⁺	CD 8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
Передний увеит	n	15	15	15	15
	M±SD	75,07±16,85	77,00±13,52	24,53±9,47	3,42±1,04
	p	–	–	–	–
Задний увеит	n	46	46	45	46
	M±SD	69,74±16,82	75,78±17,04	32,07±9,46	2,52±0,96
	p	0,291	0,802	0,01	0,003

Примечание. p — достоверность различий между средними арифметическими значениями показателей клеточного иммунитета у больных задним и передним увеитом.

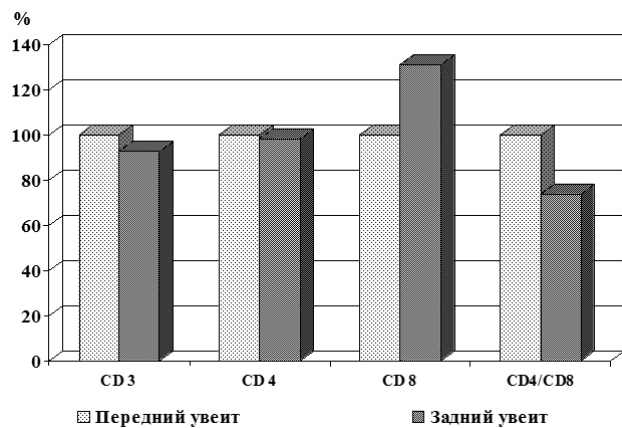


Рис. 1. Показатели Т-клеточного иммунитета у больных увеитами с разной локализацией (данные выражены в % относительно соответствующих значений при переднем увеите).

Таблица 2. Показатели Т-клеточного иммунитета у больных увеитами с разным клиническим течением

Клиническое течение увеита	Стат. показатели	Показатели клеточного иммунитета (относительное содержание, %)			
		CD 3 ⁺	CD 4 ⁺	CD 8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
Хронический увеит	n	51	51	51	48
	M±SD	68,39±16,57	74,73±16,67	31,04±10,82	2,58±0,93
	p	–	–	–	–
Острый увеит	n	10	10	10	10
	M±SD	84,60±11,08	83,00±11,41	26,90±7,74	3,24±0,88
	p	0,004	0,140	0,255	0,044

Примечание. p — достоверность различий между средними арифметическими значениями показателей Т-клеточного иммунитета у больных острым и хроническим увеитом.

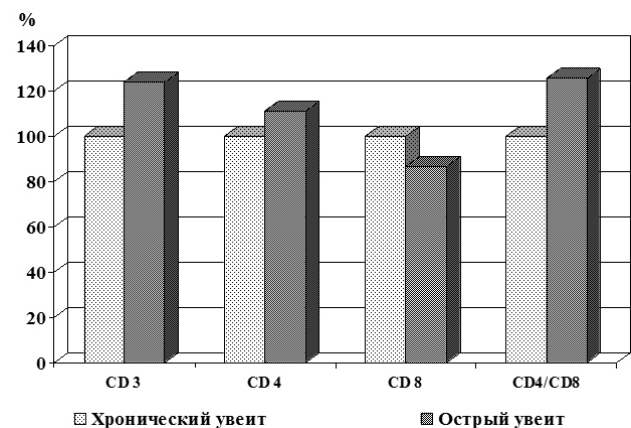


Рис. 2. Показатели Т-клеточного иммунитета у больных увеитами с разным клиническим течением (данные выражены в % относительно соответствующих значений при хроническом увеите).

рая составляет для Ig M — 0,9 -1,2 г/л, а для Ig G — 9,0–18,0 г/л) и практически не изменялось в зависимости от локализации увеита (табл. 3, рис. 3).

При остром течении увеита выявлена тенденция к повышению исследуемых показателей гуморального иммунитета. При этом уровень CD19⁺ повышен на 3,6 %, а иммуноглобулинов — на 34,2, 8,2 и 7,3 % для Ig A, Ig M и Ig G соответственно (табл. 4, рис. 4).

В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что реализация иммунного ответа при увеите связана, в первую очередь, с активацией Т-клеточного звена иммунитета, а также активацией цитотоксичности натуральных киллерных клеток.

Полученные нами данные при определении клеточного и гуморального иммунитета у больных увеитом имеют важное практическое значение с точки зрения выбора рационального патогенетически ориентированного лечения, в том числе назначения противомикробной, десенсибилизирующей и иммунодепрессивной терапии, а также для определения эффективности используемого лечения.

Таблица 3. Показатели гуморального иммунитета у больных увеитами с разной локализацией

Локализация увеита	Стат. показатели	Показатели гуморального иммунитета			
		CD 19 ⁺ , %	Ig A, г/л	Ig M, г/л	Ig G, г/л
Передний увеит	n	14	3	3	8
	M±SD	25,07±7,13	3,44±0,51	1,11±0,16	14,43±1,89
	p	—	—	—	—
Задний увеит	n	46	18	19	22
	M±SD	31,20±9,76	2,48±0,66	1,11±0,22	13,94±2,95
	p	0,034	0,027	0,990	0,664

Примечание. p — достоверность различий между средними арифметическими значениями показателей гуморального иммунитета у больных задним и передним увеитом.

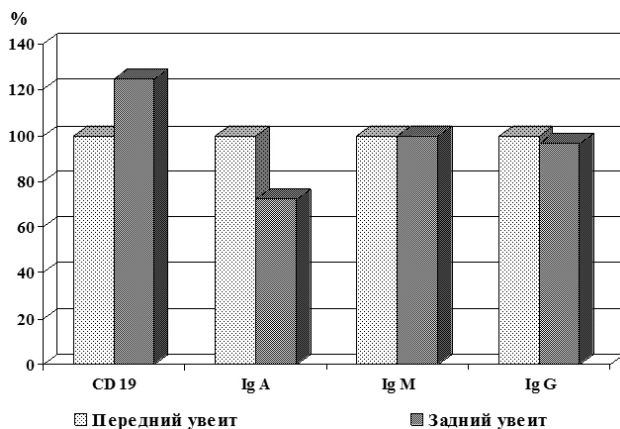


Рис. 3. Показатели гуморального иммунитета в крови больных увеитами с разной локализацией (данные выражены в % относительно соответствующих значений при переднем увеите).

Выводы

1. У больных передним увеитом установлено значимое увеличение относительного содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов и значения иммунорегуляторного индекса (Т-хелперы/Т-супрессоры цитотоксические клетки) относительно данных при воспалении в заднем отрезке глаза, в то время как уровень Т- супрессоров цитотоксических клеток был выше при заднем увеите.

2. При остром характере развития патологического процесса имеет место значимое увеличение относительного содержания CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов, а также индекса Т-хелперы/Т-супрессоры цитотоксические клетки относительно данных у лиц с хроническим увеитом.

3. Показатели, характеризующие состояние гуморального иммунитета (В-клетки и уровень Ig A), увеличены при переднем увеите относительно таковых значений при локализации воспалительного процесса в заднем отделе глаза.

Таблица 4. Показатели гуморального иммунитета у больных увеитами с разным клиническим течением

Клиническое течение увеита	Стат. показатели	Показатели гуморального иммунитета			
		CD 19 ⁺ , %	Ig A, г/л	Ig M, г/л	Ig G, г/л
Хронический увеит	n	51	20	20	29
	M±SD	29,82±10,0	2,60±0,73	1,10±0,20	14,04±2,73
	p	—	—	—	—
Острый увеит	n	10	2	2	1
	M±SD	30,90±7,78	3,49±0,76	1,19±0,33	15,07
	p	0,750	0,117	0,59	0,712

Примечание. p — достоверность различий между средними арифметическими значениями показателей гуморального иммунитета у больных острым и хроническим увеитом.

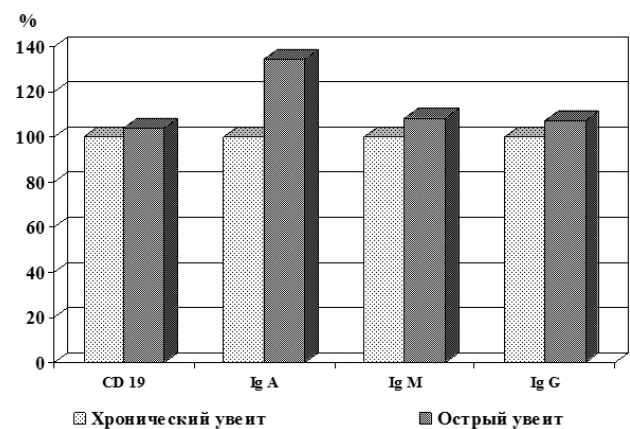


Рис. 4. Показатели гуморального иммунитета у больных увеитами с разным клиническим течением (данные выражены в % относительно соответствующих значений при хроническом увеите).

Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
2. Глузман Д. Ф. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Д. Ф. Глузман, Л. М. Склярченко, В. А. Нагорная, И. А. Крячок. — Киев: Морион, 2003. — С. 6–15
3. Гулиева М. Экспериментальные и клинические исследования глазных капель офтальмоферона в лечении герпетических кератитов / М. Гулиева // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, 14.00.08 «Офтальмология». — М. — 2006. — 30 с.
4. Дегтяренко Т. В. Адаптационное значение иммунного гомеостаза при глазных заболеваниях / Т. В. Дегтяренко // Офтальмол. журн. — 1997. — № 1. — С. 1–4.
5. Дроздова Е. А. Иммунологические особенности увеитов при системных заболеваниях / Е. А. Дроздова, Л. Н. Тарасова, С. Н. Теплова, Т. В. Алехина // Вестн. офтальмол. — 2004. — № 4. — С. 24–26.
6. Зайнутдинова Г. Х. Особенности системной и местной продукции цитокинов при ревматоидном увеите / Г. Х. Зайнутдинова, В. Б. Мальханов, Н. Е. Шевчук // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7. — № 2. — С. 52–55.
7. Иммунологические методы. — Под ред. Х. Фримеля. — М.: Мир, 1979. — 518 с.
8. Метеліцина І. П. Рівень цитокінів у внутрішньоочних рідинах у хворих з регматогенним відшаруванням сітківки / І. П. Метеліцина, Г. В. Левицька, Гаффарі Сабі Бен Мохамед Монсеф // Одеський мед. журнал. — 2011. — № 4 (126). — С. 37–39.
9. Сухина Л. А. Оптимизация диагностики и лечения хронических рецидивирующих увеитов у детей, обусловленных персистирующими внутриклеточными инфекциями / Л. А. Сухина, А. Г. Лысенко, М. Е. Юлиш // Офтальмология. Восточная Европа. — 2014. — № 2 (21). — С. 20–26.
10. Хокканен В. М. Исследование роли цитокинов в течении туберкулезных увеитов / В. М. Хокканен, М. В. Соловьева, В. М. Батаев, О. Г. Ионова // Сб. научн. трудов научно-практич. конф. по офтальмохирургии с междуна. участием «Восток — Запад». — 13–14 мая 2011 г., Уфа, 2011. — С. 350–352.
11. Шаймова В. А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз (обзор литературы) / В. А. Шаймова // Офтальмохирургия и терапия. — 2004. — Т. 4. — № 3. — С. 30–32.
12. Groot — Mijnes J. D. F. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis / J. D. F. Groot — Mijnes, L. Visser, S. Zuurveen et al. // Am. J. Ophthalmol. — 2010. — V. 150 (5). — P. 628–636.
13. Plskova J. Interferon- α as an effective treatment for non-infectious posterior uveitis and panuveitis / J. Plskova, K. Greiner, J. V. Forrester // Am. J. Ophthalmol. — 2007. — V. 144. — P. 55–61.
14. Takase H. Capacity of ocular infiltrating T helper type 1 cells of patients with non — infectious uveitis to produce chemokines / H. Takase, S. Sugita, C. Taguchi et al. // Br. J. Ophthalmol. — 2006. — V. 90. — P. 765–768.

Поступила 16.12.2015

References

1. Glants S. Medical and biological statistics. Translated from English. M.: Praktika;1998. 459 p.
2. Gluzman DF, Sklyarenko LM, Nadgorinaia VA, Kryachok IA. Diagnostic immunocytochemistry of tumors. Kiev:Morion; 2003. 6–15.
3. Gulieva M. Experimental and clinical studies of eye drops ophthalmoferon in the treatment of herpetic keratitis. Author' thesis for Candidate of Med. Science. 14.00.08 Ophthalmology. M.; 2006. 30 p.
4. Degtyarenko TV. Adaptive significance of immune homeostasis in eye diseases. Oftalmol Zh. 1997;1:1–4. In Russian.
5. Drozdova EA, Tarasova LN, Teplova SN, Alekhina TV. Immunological features of uveitis in systemic diseases. Vestn Oftalmol. 2004;4:24–6. In Russian.
6. Zainutdinova GK, Malkhanov VB, Shevchuk NE. Features of systemic and local cytokine production in rheumatoid uveitis. Tsitokiny i vospaleniie. 2008;7(2):52–5. In Russian.
7. Frimel Kh, the Editor. Immunological methods. M.: Mir; 1979. 518 p.
8. Metelitsyna IP, Levitska GV, Ghaffari Sahbi ben Mohamed Moncef. The level of cytokines in intraocular fluids in patients with rhegmatogenous retinal detachment. Odeskyi Med. Zhurnal. 2011; 4(126):37–9. In Ukrainian.
9. Sukhina LA, Lysenko AG, Yulish ME. Optimizing the diagnosis and treatment of chronic recurrent uveitis in children caused by persistent intracellular infections. Oftalmologiya. Vostochnaia Evropa. 2014;2(21):20–6. In Russian.
10. Khokkanen VM, Solovieva MV, Bataiev VM, Ionova OG. Investigation of the role of cytokines in the course of tuberculous uveitis. Collection of papers of scientific practical conference in ophthalmosurgery «East-West», 13–14 May 2011. Ufa, 2011. 350–352. In Russian.
11. Shaimova VA. The role of inflammatory cytokines in eye diseases. (Literature review). Oftalmokhirurgiya i terapiia. 2004;4(3):30–2. In Russian.
12. Groot — Mijnes JDF, Visser L, Zuurveen S et al. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis. Am. J. Ophthalmol. 2010;150 (5):628–36.
13. Plskova J, Greiner K, Forrester JV. Interferon- α as an effective treatment for noninfectious posterior uveitis and panuveiti. Am. J. Ophthalmol. 2007;144:55–61.
14. Takase H, Sugita S, Taguchi C et al. Capacity of ocular infiltrating T helper type 1 cells of patients with non — infectious uveitis to produce chemokines . Br. J. Ophthalmol. 2006;90:765–8.

Received 16.12.2015