

УДК [617.721.6–002–06:617.731–002]–078:57.083.3

Изменения содержания фактора некроза опухоли-АЛЬФА при увеитах, осложненных воспалением зрительного нерва

Н. В. Панченко, д-р мед. наук, М. Н. Самофалова, Е. Н. Гончарь, Д. О. Приходько, Г. С. Арустамова, А. В. Литвищенко, врачи

Харьковский национальный медицинский университет; Харьков (Украина)

E-mail: panchenko0802@gmail.com

Ключевые слова: увеит, осложненный воспалением зрительного нерва, фактор некроза опухоли-альфа.

Ключові слова: увеїт, ускладнений запаленням зорового нерва, фактор некрозу пухлини-альфа.

Метою роботи було вивчення вмісту фактора некрозу пухлини-альфа при увеїтах, ускладнених запаленням зорового нерва.

Матеріал і методи. Проведено обстеження і лікування 132 пацієнтів. ФНП- α визначався в сироватці крові імуноферментним методом.

Результати. Було встановлено, що вміст ФНП- α при увеїті, ускладненому запаленням зорового нерва, був в 3,8 рази вище, в порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Найбільше підвищення вмісту ФНП- α спостерігалось при інтермедіарних увеїтах.

Висновки. В активній стадії увеїта, ускладненого запаленням зорового нерва, встановлено достовірне підвищення вмісту ФНП- α . Проведені дослідження можуть бути обґрунтуванням застосування блокаторів ФНП- α в лікуванні пацієнтів з увеїтами, ускладненими запаленням зорового нерва.

Введение. Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) представляет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый несколькими типами клеток (макрофагами и активированными Т-лимфоцитами), которые способны оказывать различные эффекты как в зависимости от ткани, так и патологических состояний. В нефизиологических ситуациях ФНО- α играет важную роль при хронических воспалительных процессах и в формировании аутоиммунных реакций [20].

Фактор некроза опухоли-альфа является важным медиатором повреждения внутриглазных тканей у пациентов с увеитами, а также в различных моделях экспериментального увеита [20, 22].

Значимая роль фактора некроза опухоли-альфа в развитии воспалительного процесса в сосудистой оболочке глаза показана на экспериментальных моделях увеита у животных [6, 29]. При этом исследователями отмечено повышение уровней ФНО- α в переднекамерной влаге [5, 26], в стекловидном теле [27], в ткани радужки и цилиарного тела [17] у животных с экспериментальным аутоиммунным увеитом.

Отдельными исследованиями установлено повышение содержания фактора некроза опухоли-альфа в стекловидном теле у пациентов с саркоидозными увеитами [21] и эндогенными увеитами в целом [23].

Большинство авторов отмечает повышение уровней фактора некроза опухоли-альфа в переднекамерной жидкости у пациентов с увеитами [7, 15, 24] в том числе токсоплазмозной, вирусной, предположительно туберкулезной этиологии, при интермедіарних и HLA-B27-ассоциированных увеитах, при болезни Бехчета, при синдроме Фогта-Коянаги-Харада [3, 11, 18].

При этом, как показано Takase H. et al. (2006), уровни экспрессии ФНО- α в водянистой влаге были выше при инфекционных увеитах, в сравнении с неинфекционными увеитами [25], а согласно данным Abu El-Asrar A. M. et al. (2012), концентрация фактора некроза опухоли-альфа в переднекамерной жидкости коррелировала с активностью увеита [3].

Однако, по данным других исследователей, ФНО- α определялся у 85 % пациентов с увеитами в переднекамерной жидкости [18] и только в 26 % случаев — в стекловидном теле [14], а согласно исследованиям Foster C. S. et al. (2003), фактор некроза опухоли-альфа не удалось идентифицировать в переднекамерной жидкости и в стекловидном теле больных с увеитами [13].

Имеются сведения о повышении содержания ФНО- α в сыворотке крови у пациентов с увеитами [9, 22], в том числе — ассоциированными с болезнью Бехчета [12, 19, 28].

По данным Evreklioglu C. et al. (2002), концентрация фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови пациентов с активным увеитом при болезни Бехчета была значительно выше, чем у больных с неактивным увеитом [12], и согласно Mesquida M. et al. (2014), этот показатель может служить маркером активности заболевания при увеитах, ассоциированных с болезнью Бехчета [19].

Кроме того, повышенные уровни ФНО- α в сыворотке крови, по данным Santos Lacombe M. et al. (2001), связаны с рецидивирующим течением увеита [22].

По данным же других исследователей, уровни фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови у пациентов с увеитами достоверно не отличались от такового у здоровых лиц [7, 21], или были ниже уровня определения [10, 25].

Очевидно, что данный вопрос требует своего уточнения. Данных о содержании фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови пациентов с увеитами, осложненными воспалением зрительного нерва, в доступной литературе мы не встретили.

Целью работы было изучение содержания фактора некроза опухоли-альфа при увеитах, осложненных воспалением зрительного нерва

Материал и методы

Нами проведено обследование и лечение 132 пациентов с увеитами, осложненными воспалением зрительного нерва.

Среди них — 53 мужчины и 79 женщин. Возраст больных составлял от 18 до 74 лет. Длительность заболевания колебалась от одного месяца до 14 лет.

Пациенты обследованы общепринятыми офтальмологическими методами, включая ультразвуковую биомикроскопию (датчиком с частотой 50 МГц) и оптическую когерентную томографию.

Фактор некроза опухоли-альфа определялся в сыворотке крови больных с увеитом, осложненным воспалением зрительного нерва, иммуноферментным методом с помощью стандартного набора реактивов. Контролем служила сыворотка крови 30 здоровых доноров.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы Statistica, версия 6.1.

Результаты и их обсуждение

Нами в результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с активной стадией увеита, осложненного воспалением зрительного нерва, содержание фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови достоверно повышено, в сравнении со здоровыми донорами ($p < 0,05$). При этом содержание ФНО- α при увеите, осложненном воспалением зрительного нерва, было в 3,8 раза выше, чем в контроле ($15,8 \pm 1,02$ пг/мл и $4,1 \pm 1,52$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$).

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей о повышении содержания фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови у пациентов с увеитами [9, 12, 19, 22, 28].

Вместе с тем, наши данные отличаются от результатов исследований других авторов [7, 10, 21, 25], в том числе проведенных в последние годы (Chen W. et al., 2015 [7]), согласно которым содержание ФНО- α в сыворотке крови достоверно не отличалось от такового у здоровых лиц.

Содержание ФНО- α в зависимости от локализации увеита, осложненного воспалением зрительного нерва, представлено на рисунке 1.

Показано, что наиболее выраженное повышение содержания фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови наблюдается при интермедиар-

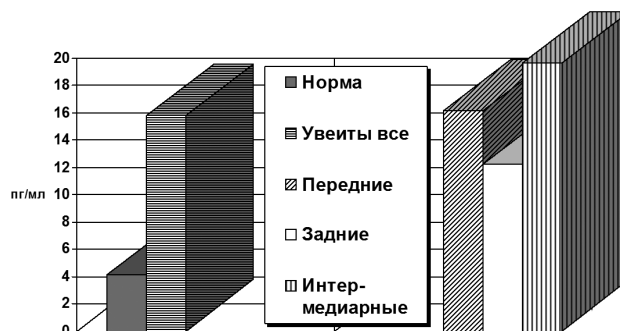


Рис. 1. Содержание ФНО- α при увеитах различной локализации, осложненных воспалением зрительного нерва

ных увеитах (в 4,8 раза в сравнении с контролем), наименее выраженное повышение — при задних увеитах (почти в 3 раза в сравнении с контролем).

При этом содержание ФНО- α в сыворотке крови при отдельно взятых передних, задних и интермедиарных увеитах, осложненных воспалением зрительного нерва ($16,18 \pm 1,09$ пг/мл, $12,2 \pm 1,31$ пг/мл и $19,6 \pm 1,25$ пг/мл соответственно), было достоверно выше, чем у здоровых лиц ($4,1 \pm 1,52$ пг/мл, $p < 0,05$). Кроме того, отмечались достоверные различия в содержании ФНО- α между его показателями при передних, задних и интермедиарных увеитах ($p < 0,05$).

Полученные нами результаты о более выраженном повышении ФНО- α при передних увеитах, осложненных воспалением зрительного нерва, в сравнении с задними, могут косвенно подтверждаться данными исследователей о корреляции концентрации фактора некроза опухоли-альфа в переднекамерной жидкости [3] и в сыворотке крови [12, 19] с активностью увеита. А максимальное его повышение, наблюдаемое нами при интермедиарных увеитах, вероятно свидетельствует о наличии аутоиммунных реакций, в формировании которых ФНО- α играет существенную роль [20].

Изучение концентрации ФНО- α при увеитах особенно перспективно в свете вопросов терапии заболевания при помощи ингибиторов фактора некроза опухоли. С момента первого случая использования ингибитора ФНО- α в 2001 году, данная группа препаратов, традиционно применяющаяся в ревматологии, широко используется в США и во всем мире [8]. В клинических исследованиях была подтверждена высокая противовоспалительная эффективность и иммунорегулирующая роль этого вида терапии (VISUAL I, VISUAL II) [16]. На данный момент в мире зарегистрирован ингибитор ФНО- α для терапии увеитов — адалимумаб (одобрение FDA и EMA) [4]. Продолжаются исследования возможности терапии увеитов и другими биологическими препаратами.

В плане обсуждения полученных нами результатов также необходимо отметить, что повышение

содержания фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови у больных с увеитами, осложненными воспалением зрительного нерва, необходимо рассматривать во взаимосвязи с активностью матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), мишенью для которой является коллаген IV типа — основной компонент базальных мембран и гематоэнцефалического барьера [2]. Экспериментальными исследованиями Yamada H. et al. (2013) показано, что экспрессия ММП-9 повышается под действием ФНО- α , и повышение ее экспрессии нарушает структуру клеток, составляющих основу гематоофтальмического барьера, и увеличивает его проницаемость [30]. А согласно нашим данным, повышенная концентрация матриксной металлопротеиназы-9 желатиназы В у таких пациентов коррелирует с формированием частичной атрофии зрительного нерва [1].

Исходя из этого, применение блокаторов фактора некроза опухоли-альфа при увеитах, осложнен-

ных воспалением зрительного нерва, необходимо не только для купирования воспалительного процесса, а также перспективно в плане уменьшения выраженности индуцированной ФНО- α экспрессии ММП-9 [30], что по нашему мнению, может способствовать снижению риска возникновения частичной атрофии зрительного нерва.

Выводы

В результате проведенных исследований установлено, что в активной стадии увеита, осложненного воспалением зрительного нерва, отмечается достоверное повышение содержания фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови, в сравнении с контролем.

Полученные данные могут служить обоснованием применения блокаторов фактора некроза опухоли-альфа в лечении пациентов с увеитами, осложненными воспалением зрительного нерва.

Литература

1. **Панченко Н. В.** Концентрация матриксной металлопротеиназы-9 при различных исходах увеита, осложненного воспалением зрительного нерва / Н. В. Панченко, М. Н. Самофалова, М. В. Фрянцева // Офтальмология. Восточная Европа. — 2016. — Том 6, № 2. — С. 210–216.
2. **Ховалыг Н. М.** Определение матриксной металлопротеиназы-9 и супероксиддисмутазы в плазме крови недоношенных для прогноза перинатальных поражений центральной нервной системы у недоношенных новорожденных / Н. М. Ховалыг, Н. И. Фадеева, Ю. В. Кореновский // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»: Материалы VIII Международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации» — 2007. — Том 9, № 4. — С. 334.
3. **Abu El-Asrar A. M.** Cytokine and CXC chemokine expression patterns in aqueous humor of patients with presumed tuberculous uveitis / A. M. El-Asrar, S. Struyf, D. Kangave et al. // Cytokine — 2012. — Vol. 59, № 2. — P. 377–381.
4. **Brooks M.** FDA Clears Adalimumab (Humira) for Uveitis [Electronic resource] / M. Brooks // Medscape. — 2016. — Retrieved from: <http://www.medscape.com/viewarticle/865654>.
5. **Caspi R. R.** Understanding autoimmune uveitis through animal models. The Friedenwald Lecture / R. R. Caspi // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2011. — Vol. 52. — P. 1872–1879.
6. **Chang K. C.** Aldose reductase mediates retinal microglia activation / K. C. Chang, B. Shieh, J. M. Petrash // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2016. — Vol. 473, № 2. — P. 565–571.
7. **Chen W.** Cytokine expression profile in aqueous humor and sera of patients with acute anterior uveitis / W. Chen, B. Zhao, R. Jiang et al. // Curr. Mol. Med. — 2015. — Vol. 15, № 6. — P. 543–549.
8. **Cordero-Coma M.** Anti-tumor necrosis factor- α therapy in uveitis / M. Cordero-Coma, L. Sobrin // Surv. Ophthalmol. — 2015. — Vol. 60, № 6. — P. 575–589.
9. **Cordero-Coma M.** Serum cytokine profile in adalimumab-treated refractory uveitis patients: decreased IL-22 correlates with clinical responses / M. Cordero-Coma, S. Calleja, M. Llorente et al. // Ocul. Immunol. Inflamm. — 2013. — Vol. 21, № 3. — P. 212–219.
10. **Curnow S. J.** Multiplex Bead Immunoassay Analysis of Aqueous Humor Reveals Distinct Cytokine Profiles In Uveitis / S. J. Curnow, F. Falciani, O. M. Durrani et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2005. — Vol. 46, № 11. — P. 4251–4259.
11. **El-Asrar A. M.** Cytokine profiles in aqueous humor of patients with different clinical entities of endogenous uveitis / A. M. El-Asrar, S. Struyf, D. Kangave et al. // Clin. Immunol. — 2011. — Vol. 139, № 2. — P. 177–184.
12. **Evereklioglu C.** Serum levels of TNF- α , sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behcet's disease / C. Evereklioglu, H. Er, Y. Turkoz, M. Cekmen // Mediators Inflamm. — 2002. — Vol. 11, № 2. — P. 87–93.
13. **Foster C. S.** Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate / C. S. Foster, F. Tufail, N. K. Waheed et al. // Arch. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 121, № 4. — P. 437–440.
14. **Franks W. A.** Cytokines in human intraocular inflammation / W. A. Franks, G. A. Limb, M. R. Stanford et al. // Curr. Eye Res. — 1992. — Vol. 11. — P. 187–191.
15. **Hernández Garfella M. L.** Aqueous Humor Levels of Different Interleukins 1- β , 2, 6 and 10, Tumor Necrosis Factor- α and Vascular Endothelial Growth Factor in Uveitis Treated with Adalimumab / M. L. Hernández Garfella, P. Palomares Fort, J. Román Ivorra, E. Cervera Taulet // J. Ophthalmic Vis. Res. — 2015. — Vol. 10, № 1. — P. 49–54.
16. **Jaffe G. J.** Adalimumab in Patients with Active, Non-Infectious Uveitis Requiring High-Dose Corticosteroids: the Visual-1 Trial / G. L. Jaffe, J. E. Thorne, D. Scales et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2015. — Vol. 74. — P. 849–850.
17. **Kethye P.** Effects of morphine on the expression of cytokines and inflammatory mediators in a rabbit model of

- endotoxin-induced experimental uveitis / P. Kethye, Or-tencio, R. Renzo et al. // *Arq. Bras. Oftalmol.* — 2015. — Vol. 78, № 6. — P. 371–375.
18. **Lahmar I.** Cytokine Profiles in Toxoplasmic and Viral Uveitis / I. Lahmar, A. Abou-Bacar, T. Abdelrahman et al. // *J. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 199, № 8. — P. 1239–1249.
 19. **Mesquida M.** Proinflammatory cytokines and C-reactive protein in uveitis associated with Behcet's disease [Electronic resource] / M. Mesquida, B. Molins, V. Llorens et al. // *Mediators Inflamm.* — 2014. — Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/396204>.
 20. **Molins B.** Regulatory T cell levels and cytokine production in active non-infectious uveitis: in-vitro effects of pharmacological treatment / B. Molins, M. Mesquida, R. W. J. Lee et al. // *Clin. Exp. Immunol.* — 2015. — Vol. 179, № 3. — P. 529–538.
 21. **Nagata K.** Simultaneous analysis of multiple cytokines in the vitreous of patients with sarcoid uveitis / K. Nagata, K. Maruyama, K. Uno et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2012. — Vol. 53, № 7. — P. 3827–3833.
 22. **Santos Lacomba M.** Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis / M. Santos Lacomba, C. Marcos Martнn, J. M. Gallardo Galera et al. // *Ophthalmic Res.* — 2001. — Vol. 33. — P. 251–255.
 23. **Shibata M.** Analysis of Cytokines Related to Helper T and Regulatory T Cells in the Vitreous of Uveitis Patients / M. Shibata, T. Sato, M. Taguchi et al. // *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* — 2015. — Vol. 119, № 6. — P. 395–401.
 24. **Sijssens K. M.** Cytokines, chemokines and soluble adhesion molecules in aqueous humor of children with uveitis / K. M. Sijssens, G. T. Rijkers, A. Rothova et al. // *Exp. Eye Res.* — 2007. — Vol. 85. — P. 443–449.
 25. **Takase H.** Cytokine Profile in Aqueous Humor and Sera of Patients with Infectious or Noninfectious Uveitis / H. Takase, Y. Futagami, T. Yoshida et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2006. — Vol. 47, № 4. — P. 1557–1561.
 26. **Trinh L.** Th1- and Th2-related chemokine and chemokine receptor expression on the ocular surface in endotoxin-induced uveitis / L. Trinh, F. Brignole-Baudouin, A. Pauly et al. // *Mol. Vis.* — 2008. — Vol. 14. — P. 2428–2434.
 27. **Turgut B.** Impact of ghrelin on vitreous cytokine levels in an experimental uveitis model / B. Turgut, F. C. Gul, F. Dagli et al. // *Drug Des. Devel. Ther.* — 2013. — Vol. 7. — P. 19–24.
 28. **Търксъ F. M.** Serum omentin, resistin and tumour necrosis factor- α levels in Behcet patients with and without ocular involvement / F. M. Търксъ, A. Şahin, A. K. Сінгъ et al. // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2015. — Vol. 253, № 9. — P. 1565–1568.
 29. **Yadav U. C.** Aldose reductase deficiency protects from autoimmune- and endotoxin-induced uveitis in mice / U. C. Yadav, M. Shoeb, S. K. Srivastava, K. V. Ramana // *Invest. Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 52, № 11. — P. 8076–8085.
 30. **Yamada H.** Infliximab counteracts tumor necrosis factor- α -enhanced induction of matrix metalloproteinases that degrade claudin and occludin in non-pigmented ciliary epithelium / H. Yamada, M. Yoneda, S. Inaguma et al. // *Biochem. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 85, № 12. — P. 1770–1782.

Поступила 01.08.2016