

QUANTITATIVE ANALYSIS OF VITALITY OF RETINAL GANGLION CELLS IN EXPERIMENTAL LOW-PRESSURE GLAUCOMA IN RATS: THE EFFECT OF POLARIZED LIGHT THERAPY

*N. V. Voitenko*¹, *S. O. Rykov*², *I. V. Shargorodska*², *K. S. Agashkov*¹, *M. E. Krasniakova*¹, *N. S. Nikolaichuk*³,
*O. A. Rybachuk*¹, *E. Y. Zabenko*¹, *A. V. Dromaretsky*¹

¹ Institute of Physiology named after O. O. Bogomoletz of NASU
Kyiv, Ukraine,

² National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk
of the Ministry of Public Health of Ukraine
Kyiv, Ukraine,

³ Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital “Eye Microsurgery Center”
of the Ministry of Public Health of Ukraine
Kyiv, Ukraine

Aim. Glaucoma is a disease characterized by a decrease in visual acuity, narrowing of the visual fields due to damage of retinal ganglion cells under the influence of increased intraocular pressure. Low-pressure glaucoma (normotensive glaucoma) is a progressive neuropathy of the optic nerve without an increase in intraocular pressure, characterized by narrowing of the fields, decreased visual acuity, or development of complete blindness with an atrophy of optic nerve discs. The aim of this study was to analyze the vitality of retinal ganglion cells, which are affected by glaucoma, after their specific identification.

Materials and methods. In this study, retinal ganglion cells were identified by the injection of the fluorescent dye Fluorogold into the structures where the axons of these cells terminate, namely, the *superior colliculi* of the midbrain. Experimental low-pressure glaucoma in rats was induced by damage to the optic nerves.

Results and discussion. Here, we shown that in rats with experimental glaucoma the amount of ganglion cells in the retina is significantly reduced in comparison with control animals. The analysis of the effect of polarized light on ganglionic cells of the retina in the model of experimental glaucoma in rats did not reveal any significant differences from the control.

Key words: *low-pressure glaucoma, retinal ganglion cells, optic nerve, polarized green light, fluorescent dye.*

Стаття надійшла до редакції 30.11.2017 р.

Н. В. Коновалова, Н. И. Храменко, Л. Н. Величко, А. Я. Новик

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии имени В. П. Филатова НАМН Украины»
– г. Одесса, Украина

УДК 617.723–002–022.6–085–07+577.11

УРОВЕНЬ ИНТЕРФЕРОНОВ α И γ В КРОВИ БОЛЬНЫХ УВЕИТАМИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ АЛЛОКИН-АЛЬФА

Социальная значимость увеитов определяется высокой частотой встречаемости, преимущественным поражением лиц трудоспособного возраста, высокой частотой инвалидизации по зрению. В последнее время число увеитов вирусной этиологии значительно выросло. На основании изучения роли интерферонов в процессе лечения можно прогнозировать течение заболевания и прогнозировать исход и эффективность лечения.

Цель работы. Определение особенностей динамики интерферонов α и γ в крови больных увеитами вирусной этиологии и изучение их роли в клинической картине заболевания под влиянием лечения препаратом Аллокин-альфа.

Материалы и методы. Под наблюдением находился 61 пациент с острыми и хроническими передними и задними увеитами вирусной этиологии. Больные были обследованы офтальмо-

логически (офтальмоскопия, тонометрия, визометрия, поле зрения). У 61 человека определен уровень интерферонов α и γ в плазме крови методом иммуноферментного анализа. В лечении использовали Аллокин-альфа – противовирусный иммуностимулирующий препарат. **Результаты и их обсуждение.** Исследование на фоне лечения уровня главного цитокина, который секретируется НК-клетками после активации, – ИФН- γ и его достоверное повышение в 1,56 раза (56,7 %) показало, что Аллокин-альфа повышает способность к продукции ИФН- γ , восстанавливает активность иммунного ответа. Использование Аллокина-альфа в терапии пациентов увеитами вирусной этиологии значительно сократило срок лечения – в 2 раза. Частота рецидивов сократилась в 3 раза. Значительно сократился срок лечения и уменьшения клинических симптомов, удалось добиться повышения остроты зрения в 2 раза на фоне уменьшения всех признаков воспаления.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о роли интерферонов α и γ в развитии и течении увеита и могут представлять интерес для определения характера течения и эффективности лечения.

Ключевые слова: *увеит вирусной этиологии, интерфероны α и γ , плазма крови, Аллокин-альфа.*

Значительная частота встречаемости эндогенных увеитов, преимущественное поражение этим заболеванием лиц молодого трудоспособного возраста, временная нетрудоспособность при длительном течении и рецидивах заболевания, инвалидизация определяют высокую социальную значимость проблемы [18]. В общей структуре заболеваний глаз увеиты составляют 7 % – 30 % и в 5% – 18 % случаев являются причиной слепоты [12, 13]. Комитет экспертов ВОЗ прогнозировал серьезную заболеваемость вирусной инфекцией в текущем столетии, а Европейское бюро ВОЗ еще в 1987 г. опубликовало свой доклад, в котором указывалось, что «...герпесвирусные инфекции будут определять будущее инфекционной патологии в XXI веке». Это свидетельствует о большом медико-социальном значении вирусной патологии для практического здравоохранения [3].

Наиболее частая причина развития эндогенных увеитов – хронические или острые инфекции, для которых характерны сдвиги практически во всех звеньях естественного и адаптивного иммунитета: вирус иммунодефицита человека, простой герпес, цитомегаловирус, вирус гриппа, энтеровирусы и вирус гепатита В [22]. Вирусы широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. Иммунопатология – один из ключевых патогенетических факторов воспалительных заболеваний сосудистой оболочки и сетчатки.

Иммунные нарушения могут быть как предпосылкой, так и следствием развития вирусного процесса в организме. При увеитах наблюдаются стимуляция местной и/или системной продукции и нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов, дефекты в системе интерферонов (ИФН): дефицит или, наоборот, гиперпродукция ИФН- α и/или ИФН- γ ,

ослабление Т-клеточного иммунитета, особенно его хелперного звена, увеличение циркулирующих иммунных комплексов [14].

Цитокины – регуляторные пептиды, осуществляющие формирование и регуляцию защитных реакций организма, участвующие в иммунном ответе и обеспечивающие межклеточные взаимодействия. Биологический эффект цитокинов при действии различных патогенных факторов универсален [7]. Важную роль в развитии врожденного и приобретенного иммунитета против различных инфекционных агентов играют провоспалительные цитокины, которые при контакте иммунокомпетентных клеток с факторами, вызывающими воспаление, активируют гранулоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки [23]. Немаловажную роль в неспецифическом звене противовирусного иммунного ответа играют ИФН.

Основными направлениями биологического действия ИФН- γ являются противовирусное и тумороцидное, в результате чего подавляется опухолевый рост, размножение вирусов в клетках, увеличивается противовирусная, противомикробная, антипаразитарная резистентность, стимулируется противовирусная активность ИФН- α [19]. Продуктами ИФН- γ являются активированные ТН-1-лимфоциты и натуральные клетки-«киллеры», индукторами его синтеза являются вирусы, бактерии, токсины, метаболиты, некоторые белки растительного происхождения, митогены [20]. Повышение уровня концентрации ИФН- γ может наблюдаться при острых вирусных, бактериальных и паразитарных инфекциях, в период обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта [20, 21], в крови больных бронхиальной астмой, рассеянным склерозом [2, 22]. При активации вирусной инфекции во время беременности уровень ИФН- γ в околоплодных водах, напротив, снижается в 2,5 раза по сравнению со здоровыми [16].

ИФН- α усиливает противовирусную резистентность, индуцируя синтез ферментов, подавляющих образование нуклеиновых кислот и белков вирусов, оказывает иммуномодулирующее действие и усиливает в клетках экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости [1, 24]. ИФН- α преимущественно синтезируется лейкоцитами (β -лимфоцитами, моноцитами), хотя может продуцироваться любым типом клеток в ответ на возбуждение [19]. К его индукторам относятся вирусы и их продукты, бактерии, микоплазмы и протозои, другие цитокины и ростовые факторы (ИЛ- $_1$, ИЛ- $_2$, ФНО- α , колоние-стимулирующие факторы) [26]. Изменение содержания ИФН- α выявлено при гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии [8, 15, 17]. При обострении вирусных инфекций его концентрация значительно возрастает, а в период реконвалесценции падает. Показана зависимость между уровнем ИФН- α в крови и степенью тяжести и продолжительностью гриппа [4]. Системное увеличение концентрации ИФН- α имеет место при аутоиммунных заболеваниях [26], обострении язвенной и желчнокаменной болезни [20].

За последнее десятилетие возрос удельный вес вирусных инфекций как этиологического фактора в развитии эндогенных увеитов. К офтальмологам ежегодно обращается от 300 до 500 тыс. чел. с различными формами герпеса, причем больные с герпетическими кератитами и иридоциклитами составляют примерно 60 % от общего числа больных [11].

Аллокин-альфа – противовирусный препарат, первый представитель зарождающейся группы противовирусных препаратов, запрещающих выключение цитокинов. Он представляет собой синтетический линейный цитокиноподобный олигопептид с молекулярной массой 1265 дальтон и состоит из 13 L-аминокислот. Действующим веществом Аллокина-альфа является аллоферон. Аллокин-альфа относится к иммуностимулирующим лекарственным препаратам. Его действие направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными) «киллерами» – (НК)-клетками, нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса [21].

Именно такой механизм действия особенно актуален при лечении рецидивирующих вирусных инфекций. Как показали исследования последних лет, разные представители *Herpesviridae* защищают инфицированную клетку хозяина от уничтожения цитотоксическими лимфоцитами, блокируя активность Т- и НК-клеток. Этим и объясняется развитие хронического процесса при герпетической инфекции. Аллокин-альфа улучшает распознавание пораженных клеток и позволяет подавить очаги репликации вируса. Аллокин-альфа усиливает продукцию интерферона- γ

естественными «киллерами» в ответ на стимуляцию интерлейкином (ИЛ- $_2$).

Механизм противовирусного эффекта Аллокина-альфа основан на:

1) наличии факторов неспецифической защиты (блокирование и уничтожение вирусов, бактерий и инфицированных клеток);

2) факторах специфической защиты (формирование иммунного ответа против конкретного вируса; активация факторов Т-клеточного иммунитета типа цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+, β -лимфоцитов, ответственных за продукцию специфических антител) [22].

Патогенетическое действие Аллокина-альфа на вирусную клетку заключается в реализации двух механизмов действия [4], из которых: *1-й механизм* – это локальная выработка лейкоцитарного интерферона в очаге вирусной инфекции как месте основного сигнала наличия вирусного антигена. Данный ответ локализован очагом поражения и не является системным, что позволяет избежать ненужного иммунного влияния на организм в целом. *2-й механизм* заключается в активации антивирусной системы естественных «киллеров» (НК, ЛАК-клетки, ЕК-Т, мононуклеарные фагоциты, гранулоциты, ИФН- α , γ , ряд интерлейкинов – ФНО, ИЛ- $_6$, система комплемента и т.д.) и подавлении вируса как ВПЧ, так и герпеса.

Известно, что НК-клетки – это 5 % – 10 % от всей популяции лимфоцитов, которые происходят из гемопоэтической стволовой клетки и созревают в костном мозге. Осуществляя функцию так называемого иммунного надзора, НК-клетки подвергают лизису эпителий, инфицированных вирусами и другими внутриклеточными возбудителями (а также некоторые опухолевые клетки), проводя, таким образом, элиминацию клеток, не способных экспрессировать собственные антигены. Также натуральные «киллеры» осуществляют продукцию и секрецию ряда иммунорегуляторных цитокинов – ИФН- α , γ ; ИЛ- $_1$, ИЛ- $_2$, лимфотоксина. При развитии вирусной инфекции они мигрируют из костного мозга в очаг под влиянием ИЛ 1-го типа, распознают и лизируют клетки-мишени, на которых отсутствуют или изменены маркеры, характерные для здоровых клеток. Главная эффекторная функция НК-клеток – продукция цитокина. Они помогают ограничивать и контролировать распространение вируса в первые часы и дни после заражения. С учетом этой важной роли НК-клеток в регуляции вирусной инфекции не удивительно, что многие вирусы выработали механизмы для модуляции активности НК-клеток. Понимая этот факт, без медикаментозной активации НК-клеток препаратами, запрещающими выключение цитокинов (Аллокин-альфа), обойтись не представляется возможным. Главный цитокин, который секретируется НК-клетками после активации,

– ИФН- γ . Он активирует макрофаги и Т-клетки – основные эффекторные клетки, участвующие в иммунном ответе.

Таким образом, исследование провоспалительных цитокинов может дать важную информацию при лечении увеитов иммуностимулятором Аллокин-альфа, при контроле динамики и для лечения воспалительных заболеваний вирусной этиологии.

Цель работы. Определение особенностей динамики интерферонов α и γ в крови больных увеитами вирусной этиологии и изучение их роли в клинической картине заболевания под влиянием лечения препаратом Аллокин-альфа.

Материалы и методы. Под наблюдением в отделении воспалительной патологии глаз ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» находился 61 пациент от 18 до 68 лет с диагнозом увеит, средний возраст которых составил $35,4 \pm 11,3$ года, среди них женщин было 33 (54,1 %), мужчин – 28 (45,9 %). Базисная терапия включала новирин в терапевтической дозе. Пациенты с верифицированной вирусной этиологией процесса (вирус простого герпеса I типа) разной степени тяжести были разделены на 3 группы: 1-я группа – 14 пациентов получали только базисную терапию; 2-я группа – 20 пациентов вместе с базисной терапией получали подкожные инъекции аллоферона 2 раза в неделю в дозе 1,0 мг в течение 3 недель – всего 6 инъекций по 1,0 мг; 3-я группа – 27 пациентов вместе с базисной терапией получали подкожные инъекции аллоферона 3 раза в неделю в дозе 1,0 мг в течение 3 недель – всего 9 инъекций по 1,0 мг. Всем пациентам проводили комплексное иммунологическое обследование.

Все пациенты были обследованы с использованием стандартного офтальмологического протокола исследований, а именно: визометрия, тонометрия, офтальмоскопия, исследование поля зрения, исследование цитокинового статуса.

Основные клинические проявления *передних увеитов*: смешанная инъекция сосудов конъюнктивы, запотелость эндотелия роговицы, полиморфные преципитаты на эндотелии роговицы, экссудат в передней камере, задние синехии, интенсивные помутнения в стекловидном теле, отек в макулярной области. *Задние увеиты*: при очаговых хориоретинитах – один очаг светлый, контуры его нечеткие, отек и экссуда-

ция у очага; диссеминированный хориоретинит – два и более очагов по сетчатке, контуры их нечеткие, явления экссудации и пролиферации в заднем полюсе в парамакулярной зоне, отек сетчатки у очагов.

В инструкции ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) по определению содержания в крови ИФН- α среднее значение в норме определено как 0 пг/мл с диапазоном колебаний 0–5 пг/мл. Результаты широкомасштабных исследований с использованием этих наборов для определения референтных значений ряда цитокинов показали, что содержание в крови ИФН- α колебалось в пределах 0–86 пг/мл в целом по группе, у 80,3 % обследованных соответствующие значения находились в пределах 0–5 пг/мл при среднем значении $4,8 \pm 0,96$ пг/мл, а у 19,7 % – повышено (>5 пг/мл) [6]. Что касается ИФН- γ , то диапазон концентраций этого цитокина в крови человека составил 0–84 пг/мл, при этом в норме – 0–25 пг/мл со средним значением 9 пг/мл [17].

Клиническая характеристика пациентов, у которых определен уровень интерферонов, представлена в табл. 1.

Обследование пациентов проведено с использованием стандартного офтальмологического протокола исследований, включающего офтальмоскопию, тонометрию, визометрию; учитывались длительность заболевания и исчезновение симптомов воспаления, а также частота рецидивов.

Проведено определение уровня интерферонов α и γ в плазме крови у 61 человека методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов для количественной оценки интерферона α и интерферона γ в биологических жидкостях человека (Вектор-Бест, Новосибирск, Россия) с регистрацией результатов спектрофотометрически при длине волны 450 нм [9, 10].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 7.0, используя параметрический критерий Стьюдента для попарного сравнения двух групп и предварительной оценки нормальности распределения, критерия Крускала–Уоллиса в случае одномоментного сравнения более чем двух групп, а также критерия ранговой корреляции Спирмена [5].

Результаты и их обсуждение. Исходный уровень исследуемых нами ИФН- α и γ в крови больных увеи-

Таблица 1

Клиническая характеристика наблюдаемых групп больных с увеитом вирусной этиологии с учетом клинического диагноза

Локализация увеита	Клинический диагноз	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Передний увеит	Острый иридоциклит	5	7	9
	Хронический иридоциклит	7	6	10
Задний увеит	Очаговый хориоретинит	1	5	6
	Диссеминированный хориоретинит	1	2	2

том вирусной этиологии в целом по группе (n=61) был $12,245 \pm 7,405$ пг/мл и $19,56 \pm 8,072$ пг/мл соответственно, что превышает уровень ИФН в крови здоровых лиц (по данным литературы).

Следующим этапом исследований стало определение особенностей экспрессии ИФН у лиц с увеитом в зависимости от клинической характеристики заболевания.

Определение уровня ИФН-α и -γ в крови больных увеитом вирусной этиологии с учетом локализации воспаления (табл. 2) показало, что содержание этих цитокинов значительно ниже при патологическом процессе в заднем отделе глаза в 1,5 и 1,4 раза для ИФН-α и -γ соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Анализ данных, характеризующих исходный уровень исследуемых ИФН в зависимости от характера течения патологического процесса (табл. 3), выявил выраженное снижение этих показателей при хроническом увеите вирусной этиологии относительно таковых данных при остром течении заболевания соответственно в 1,7 и 1,8 раза (уровень значимости различий $p < 0,002$).

Попытка соотносить степень выраженности клинических признаков заболевания с содержанием ИФН-α и -γ в крови больных увеитом выявила наличие достоверной корреляционной связи по непараметрическому ранговому критерию Спирмена между уровнем исследованных ИФН и локализацией патологического процесса (больные передним и задним увеитом) (табл. 3).

На основе анализа средних значений содержания интерферонов в крови больных увеитом с учетом клинического диагноза установлено, что во всех случаях содержание ИФН-α ниже, чем ИФН-γ (табл. 3). Сравнение соответствующих показателей попарно в группах больных с острым и хроническим иридоциклитом, очаговым и диссеминированным хориоретинитом выявило наличие достоверной корреляционной связи по непараметрическому ранговому критерию Спирмена между уровнем исследованных интерферонов и локализацией патологического процесса. Динамика интерферонов α и γ в процессе лечения представлена в табл. 4.

Характер клинического течения увеита (хронический или острый) не определяет динамику содержания интерферонов в крови больных после лечения (в обоих случаях концентрация интерферона α увеличивается достоверно в 1,34 раза, интерферона γ – в 1,56 раза соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют о положительном эффекте, который был оценен по степени повышения уровня интерферонов во всех группах. Сравнением данных, характеризующих содержание интерферонов в крови после лечения, было установлено, что повышение уровня интерферонов имеет место во всех наблюдаемых группах, но у пациентов 3-ей группы, получавших Аллокин-альфа № 9, эти изменения достоверно значимы и составляют соответственно 34,6 % для интерферона α и 56,7 % для интерферона γ при $p = 0,009$ и $0,013$.

Таблица 2

Исходный уровень интерферонов в крови больных с увеитами вирусной этиологии с разной локализацией

Локализация увеита	Статистические показатели	Исследуемые показатели	
		интерферон α	интерферон γ
Передний увеит (острый и хронический иридоциклит)	n	44	44
	M±SD	15,513±5,417	27,425±8,760
Задний увеит (очаговый и хронический хориоретинит)	n	17	17
	M±SD	9,849±6,463	19,512±6,159
	p	0,0124	0,00339

Примечания: в данной и последующих таблицах
 p – уровень значимости различий;
 n – количество наблюдений;
 M±SD – среднее квадратическое отклонение

Таблица 3

Ранговая корреляционная связь между исходным уровнем интерферонов в крови больных с передним и задним увеитами

Клинический признак	Исследуемые показатели	До лечения		
		n	r Спирмена	p
острый иридоциклит	ИФН-α	21	-0,323486	0,012448
	ИФН-γ	21	-0,313180	0,015726
хронический иридоциклит	ИФН-α	23	-0,374666	0,003460
	ИФН-γ	23	-0,589786	0,000001
хориоретинит	ИФН-α	17	0,095511	0,471779
	ИФН-γ	17	0,108679	0,412587

Таблица 4

Уровень интерферона α и γ в крови больных с увеитами на фоне различных схем лечения

Схема лечения	Статистические показатели	ИФН- α		ИФН- γ	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я группа	n	14	14	14	141
	M \pm SD	10,73 \pm 6,840	16,37 \pm 9,898	17,02 \pm 8,110	24,45 \pm 9,121
	p	–	0,043	–	0,054
2-я группа	n	20	20	20	20
	M \pm SD	9,68 \pm 6,831	15,86 \pm 10,46	17,38 \pm 8,674	29,02 \pm 8,273
	p	–	0,086	–	0,176
3-я группа	n	27	27	27	27
	M \pm SD	12,29 \pm 6,367	19,24 \pm 11,47	19,95 \pm 7,778	28,81 \pm 10,70
	p	–	0,009	–	0,013

Таблица 5

Динамика остроты зрения у больных с увеитами на фоне лечения

Исследуемая группа	Статистические показатели	Острота зрения	
		до лечения	после лечения
1-я группа	n	14	14
	M \pm SD	0,194 \pm 0,035	0,236 \pm 0,037
	p	–	0,02
2-я группа	n	20	20
	M \pm SD	0,248 \pm 0,067	0,554 \pm 0,055
	p	0,00000	0,002
3-я группа	n	27	27
	M \pm SD	0,485 \pm 0,094	0,878 \pm 0,167
	p	0,00000	0,00000

Примечания:

1-я группа – 14 пациентов получали только базисную терапию;

2-я группа – 20 пациентов вместе с базисной терапией получали подкожные инъекции аллоферона 2 раза в неделю в дозе 1,0 мг в течение 3 недель – всего 6 инъекций по 1,0 мг;

3-я группа – 27 пациентов вместе с базисной терапией получали подкожные инъекции аллоферона 3 раза в неделю в дозе 1,0 мг в течение 3 недель – всего 9 инъекций по 1,0 мг. Всем пациентам проводили комплексное иммунологическое обследование;

p – достоверность различий между значениями остроты зрения у пациентов до лечения и после лечения

Результаты проведенного лечения показали эффективность проводимой терапии и положительную динамику клинической картины остроты зрения и поля зрения. Для оценки эффективности предлагаемого метода лечения больных увеитом нами был использован ряд критериев и, в первую очередь, динамика остроты зрения. Динамика изменения остроты зрения на фоне лечения всех групп пациентов увеитами представлена в табл. 5.

Наиболее значимо острота зрения повысилась у пациентов 3-ей группы – практически в 2 раза.

Таким образом, достоверно подтверждена положительная динамика улучшения зрительных функций у всех больных с передними и задними увеитами, получавших аллоферон. Клинически *при передних увеитах* наблюдалось рассасывание экссудата, преципитатов, разрыв задних синехий. *При задних увеитах*: уменьшение явлений экссудации и пролиферации, рассасывание отека в зоне очага. Согласно полученным данным, повышение остроты зрения в 2

раза произошло у пациентов с острым иридоциклитом, очаговым и диссеминированным хориоретинитом. У всех пациентов наблюдалось достоверное расширение полей зрения на фоне проводимого лечения. Функциональные показатели суммарного поля зрения у больных увеитами до и после лечения представлены в табл. 6.

Срок наблюдения составил 1 год. Клинически положительная динамика отмечалась у всех пациентов: выражалась в рассасывании экссудата, преципитатов при переднем увеите, рассасывании отека, частичном рассасывании кровоизлияний и уменьшении экссудации при заднем увеите. Использование Аллокина-альфа в терапии больных увеитами вирусной этиологии значительно сократило срок лечения – в 2 раза. Частота рецидивов сократилась в 3 раза. Значительно сократился срок лечения и стихания клинических симптомов.

Динамика клинических проявлений и частота рецидивов представлены в табл. 7.

Таблица 6

Функциональные показатели суммарного поля зрения у больных с увеитами до и после лечения (M±m)

Исследования	Больные с передним увеитом (n=15)		Больные с задним увеитом (n=46)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Суммарное поле зрения, град.	480±1,6	597±2,8	453±1,7	586±2,7
p	<0,05		<0,05	

Примечание: p – достоверность различий между значениями поля зрения у пациентов после лечения по отношению к данным до лечения

Таблица 7

Динамика клинической картины и частоты рецидивов у пациентов различных клинических групп

Показатели	Виды терапии		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Продолжительность болезни	19±1 дней	15±2 дней	10±1 дней
Стихание клинических симптомов	17±2	14±2	11±1
Частота клинических осложнений	4	3	1
Рецидивы заболевания	3	1	1
p	<0,02		

Примечания:

1-я группа – 14 пациентов получали только базисную терапию;

2-я группа – 20 пациентов вместе с базисной терапией получали подкожные инъекции аллоферона 2 раза в неделю в дозе 1,0 мг в течение 3 недель – всего 6 инъекций по 1,0 мг;

3-я группа – 27 пациентов вместе с базисной терапией получали подкожные инъекции аллоферона 3 раза в неделю в дозе 1,0 мг в течение 3 недель – всего 9 инъекций по 1,0 мг. Всем пациентам проводили комплексное иммунологическое обследование

Таким образом, при лечении острых и хронических передних и задних увеитов вирусной этиологии целесообразно использовать Аллокин-альфа, что позволяет добиться повышения остроты зрения в 2 раза на фоне уменьшения всех признаков воспаления. Значительно, в 4 раза, снижается частота клинических осложнений у пациентов 3-й группы. Количество рецидивов снизилось в 3 раза за период наблюдения, который составил 1 год. Все пациенты перенесли предложенное лечение без каких бы то ни было аллергических реакций. Все это позволяет внедрить данную методику в практику офтальмологии.

Исследование на фоне лечения уровня главного цитокина, который секретируется НК-клетками после активации, ИФН-γ и его достоверное повышение в 1,56 раза (56,7 %) показало, что Аллокин-альфа повышает способность к продуцированию ИФН-γ, восстанавливает активность иммунного ответа, активизирует натуральные «киллеры», макрофаги и Т-клетки – основные эффекторные клетки, участвующие в иммунном ответе, тем самым позволяя подавить репликацию вируса. Эти данные подтверждены клиническими исследованиями: купированием элементов воспаления, значительным уменьшением количества рецидивов и осложнений, повышением остроты зрения, расширением поля зрения.

Выводы

1. Аллокин-альфа активизирует механизмы антивирусной защиты, играющей важную роль в сдерживании вирусной агрессии, – систему интерферона и

цитотоксические лимфоциты. Исследование на фоне лечения уровня цитокина, который секретируется НК-клетками после активации – ИФН-γ, – показало его достоверное повышение в 1,56 раза (56,7 %).

2. Включение Аллокина-альфа в базисную схему лечения острых и хронических передних и задних увеитов вирусной этиологии позволяет добиться повышения остроты зрения в 2 раза на фоне стихания всех признаков воспаления. У всех пациентов наблюдалось достоверное расширение полей зрения на фоне проводимого лечения.

3. Повышение способности к продукции ИФН-γ под влиянием Аллокина-альфа восстанавливает активность иммунного ответа, позволяет снизить частоту клинических осложнений у пациентов с хроническими увеитами на фоне лечения в 4 раза. Таким образом, Аллокин-альфа повышает активность иммунного ответа, активизирует натуральные «киллеры», макрофаги и Т-клетки – основные эффекторные клетки, участвующие в иммунном ответе, тем самым позволяя подавить репликацию вируса. Количество рецидивов за период наблюдения, который составил 1 год, значительно снизилось – в 3 раза.

Литература

1. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / Под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова. – М.: МИА, 2003. – С. 195.
2. Бакиров А. Б. Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой / А. Б.

- Бакиров, А. У. Шагалина, Л. А. Фукалова // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 2. – С. 92.
3. Баринский И. Ф. Герпесвирусные инфекции – иммуно-дефицитные заболевания XXI века / И. Ф. Баринский // Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. – М., 2004. – С. 5–7.
 4. Васильева И. А. Исследование цитокинов при среднетяжелых формах гриппозной инфекции и других ОРЗ в условиях комплексной терапии / И. А. Васильева, А. В. Жахов, А. В. Трофимов // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 2. – С. 51–57.
 5. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
 6. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф. И. Ершов. – М.: Медицина, 1996. – С. 72.
 7. Зайцева Г. А. Цитокиновый статус доноров крови и ее компонентов / Г. А. Зайцева, О. А. Вершинина, О. И. Матрохина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 3 – С. 61–65.
 8. Змызгова А. В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов / А. В. Змызгова. – М., 1999. – 234 с.
 9. Инструкция по применению набора реагентов для количественного определения человеческого альфа-интерферона в биологических жидкостях человека и культуральных средах // Новосибирск, ЗАО «Вектор-Бест», 30.05.08. – 22 с.
 10. Инструкция по применению набора реагентов для количественного определения человеческого гамма-интерферона в биологических жидкостях человека и культуральных средах // Новосибирск, ЗАО «Вектор-Бест», 30.05.08. – 22 с.
 11. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СПб.: СпецЛит., 2006. – 303 с.
 12. Катаргина Л. А. Эндогенные увеиты у детей и подростков / Л. А. Катаргина, А. В. Хватова // М.: Медицина, 2000. – 320 с.
 13. Кацнельсон Л. А. Увеиты / Л. А. Кацнельсон, В. Э. Танковский // М.: 4-й филиал Воениздата, 1998. – 208 с.
 14. Коновалова Н. В. Клеточный и гуморальный иммунитет у больных увеитом / Н. В. Коновалова, Шайби Абдеррахим // Офтальмол. журн. – 2015. – № 2. – С. 34–36.
 15. Кузнецов С. И. Изменение репликативной активности вируса у больных с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от состояния IFN-статуса на фоне введения «реаферона» / С. И. Кузнецов, В. Г. Латаш // Медицинская иммунология. 2002. – № 2. – С. 364–365.
 16. Макаров О. В. Фундаментальные исследования / О. В. Макаров, И. В. Бахарева // Академия естествознания. – 2004. – № 1. – С. 67.
 17. Мамаев С. Н. Клиническая и лабораторная диагностика / С. Н. Мамаев. – 2001. – № 8. – С. 45–47.
 18. Неверова Е. А. Патогенетическое обоснование применения озона при эндогенных увеитах: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 «Патологическая физиология» / Е. А. Неверова. – Саранск, 2007. – 116 с.
 19. Рябичева Т. Г. Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа ЗАО «Вектор-Бест» / Т. Г. Рябичева, Н. А. Вараксин, Н. В. Тимофеева, М. Ю. Рукавишников // Информационный бюллетень «Новости «Вектор-Бест»». – 2004 – № 4 (34).
 20. Царегородцева Т. М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. – М.: Анахарсис, 2003. – С. 50.
 21. Шишкин М. К. Герпесвирусные инфекции / М. К. Шишкин, В. А. Исаков, Д. К. Ермоленко [и др.] // Избранные вопросы терапии инфекционных больных: Руководство для врачей. – СПб.: Фолиант, 2005. – С. 636–664.
 22. Grau G. Serum cytokine changes in systemic vasculitis / G. Grau, P. Roux-Lombard, C. Gyster // Immunol. 1989. V. 68. P. 196–198.
 23. Knipe Devid M. Fields Virology / ed. Devid M. Knipe. – Philadelphia: «Lippincott Williams & Wilkins», 2001. – V. 1. – P. 321–353.
 24. Matusiak A. Copper (II) complexes of alloferon 1 with point mutations (H1A) and (H9A) stability structure and biological activity / A. Matusiak, M. Kuczer, E. Czarniewska [et al.] // J. Inorg Biochem. – 2014. – Vol. 138. – P. 99–113.
 25. Thomson A. W. The Cytokine Handbook. / ed. A. W. Thomson and M. T. Lotze. – London, San Diego: «Academic Press», 2003. – 1572 p.
 26. Razavi N. L. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects / N. L. Razavi // Metabolism. – 2009. – Vol. 58, № 4. – P. 443–448.

РІВЕНЬ ІНТЕРФЕРОНІВ α ТА γ У КРОВІ ХВОРИХ НА УВЕЇТИ ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ ПРЕПАРАТОМ АЛОКІН-АЛЬФА

Н. В. Коновалова, Н. І. Храменко, Л. М. Величко, А. Я. Новік

Соціальна значущість увеїтів обумовлена їхньою високою частотою, захворюваністю переважно осіб працездатного віку, а також високою частотою інвалідизації по зору внаслідок увеїтів. Останнім часом значно збільшилася кількість увеїтів вірусного походження. Вплив лікування на стан інтерферонів може визначити перебіг захворювання та визначити прогноз та ефективність лікування.

Мета роботи. Визначення особливостей експресії інтерферонів α і γ в крові хворих з увеїтами вірусної етіології під впливом лікування препаратом Алокін-альфа.

Матеріали і методи. Під наглядом знаходився 61 пацієнт з увеїтом різної локалізації (передній і задній), клінічним перебігом (хронічне і гостре) і клінічним діагнозом (іридоцикліт, вогнищевий і дисемінований хоріоретиніт, неврит, панувеїт), яких обстежували офтальмологічно (офтальмоскопія, тонометрія, візометрія). У 61 пацієнта був визначений рівень інтерферонів α і γ в плазмі крові методом імуноферментного аналізу. Препарат Алокін-альфа – імуностимулятор, антивірусний препарат.

Результати та їх обговорення. Визначені особливості експресії інтерферонів α і γ в крові хворих з увеїтом під впливом лікування препаратом Алокін-альфа. Дослідження на тлі лікування рівня головного цитокіну, який виробляється НК-клітинами після активації, – ІФН- γ та його вірогідне підвищення в 1,56 разу (56,7 %), показало, що Алокін-альфа підвищує здатність до продукування ІФН- γ , відновлює активність імунної відповіді. Використання Алокіна-альфа в терапії пацієнтів з увеїтами вірусної етіології значно скоротило термін лікування – в 2 рази. Частота рецидивів скоротилася в 3 рази. Скоротився термін лікування та зникнення ознак запалення, гострота зору підвищилася в 2 рази.

Висновки. Отримані дані свідчать про роль інтерферонів α і γ у розвитку і перебігу увеїта вірусної етіології та можуть братися до уваги при визначенні характеру перебігу та ефективності лікування.

Ключові слова: *увеїт вірусної етіології, інтерферони α і γ , плазма крові, Алокін-альфа.*

THE LEVEL OF INTERFERONS α AND γ IN BLOOD OF PATIENTS WITH UVEITIS OF VIRAL ETIOLOGY UNDER THE INFLUENCE OF TREATMENT WITH THE ALLOKIN ALPHA.

N.V. Konovalova, N.I. Chramenko, L.M. Velichko, A.Y. Novic

*Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy named after V. P. Filatov of the NAMS
Odessa, Ukraine*

Introduction. The social significance of uveitis is determined by the high frequency of occurrence, the primary lesion of persons of working age, the high incidence of disability in sight. Recently, the number of uveitis of viral etiology has increased significantly. Based on the study of the role of interferons in the treatment process, one can predict the course of the disease and predict the outcome and effectiveness of treatment.

Aim. Determination of the features of the dynamics of interferons α and γ in the blood of patients with uveitis of viral etiology and to study their role in the clinical picture of the disease under the influence of treatment with the drug allokin alfa.

Material and methods. There were 61 patients with acute and chronic anterior and posterior uveitis of viral etiology who were examined for ophthalmology (ophthalmoscopy, tonometry, visometry, visual field). In 61 people, the level of interferons α and γ in plasma was determined by the method of enzyme immunoassay. Allokin alfa antiviral immune modulating drug was used in the treatment.

Results. A study on the background of treatment of the level of the main cytokine, which is secreted by NK cells after activation, – IFN- γ and its significant increase by 1.56 times (56.7%), showed that Allokin-alpha increases the ability to produce IFN- γ , restores the activity of the immune response. The use of Allokin alfa in the treatment of patients with uveitis of viral etiology significantly reduced the duration of treatment – by 2 times. The frequency of relapses decreased by 3 times. Significantly reduced the duration of treatment and decrease clinical symptoms, it was possible to achieve an increase in visual acuity in 2 times against the background of the subsidence of all signs of inflammation.

Conclusions. The data obtained indicate the role of interferons α and γ in the development and course of uveitis and may be of interest for determining the nature of the course and the effectiveness of treatment.

Key words: *uveitis of viral etiology, interferon blood plasma, allokin alfa.*

Стаття надійшла до редакції 11.10.2017 р.