

Роль Иммунной Системы И Маркеров Воспаления При Увеите

Дилором Файзиева Буритошевна¹, Нусрат Ахмадалиев Нуъмонович², Носиржон Фозилов Хошимжонович³

Annotation: Увеиты любой этиологии ассоциируются с инфильтрацией сред глаза воспалительными и иммунокомпонентными клетками и развитием местного иммунного ответа, спровоцированного пусковым фактором. Нарушение гематоофтальмического барьера большого глаза сопровождается выходом в циркуляцию тканеспецифических антигенов, появлением в крови сенсibilизированных лимфоцитов и аутоантител, анализ полученных результатов свидетельствует о разнонаправленности изучаемых показателей Th-1 звена системы иммунитета, в частности при инфекционной этиологии увеита наблюдалось достоверное повышение таких показателей как ИЛ-1 β , тогда как при аутоиммунной этиологии отмечено повышение уровня С-реактивного белка, ФНО- α , неоптерина, фибриногена и ИЛ-4, при сравнении двух изучаемых групп.

Key words: увеиты различной этиологии, маркеры воспаления, иммунная система.

Широкая распространенность и интенсивный рост офтальмологических болезней представляет собой большую социальную проблему (2,6,9). Проведенные в последние годы исследования указывают, что состояние иммунной системы играет важную роль при увеитах независимо от их этиологии и патогенеза. В работах многих авторов показана нестабильность в управлении иммунитетом связанная с избыточностью или недостаточностью субпопуляций Т-клеток, значение гаммопатии и нарушений в комплексно-образующей системе при диагнозе болезни и контроле продуктивности терапии (5,6,8)

Проведенные в последние годы исследования свидетельствуют, что в нормальной работе организма отсутствие непропорциональности в иммунитете является результатом взаимной стабильной работы иммунной и эндокринной системы (1,7), нарушение такой стабильности может играть важную роль в развитии патологических процессов.

Таким образом, на практике и в клиниках при тяжелом течении увеита обнаружена взаимная связь между состав гормонов (3,4,9) и уровнем тестостерона герпетического кератита (1,5,7). Однако очень мало сведений о взаимодействии иммунной и эндокринной систем при воспалительных процессах, и эти сведения имеют различный характер (2,3,7). Поэтому приходится констатировать, что недостаточно выявлены механизмы, обеспечивающие иммунологическое управление воспалительными процессами в оболочке глаз, а также взаимодействие иммунной и эндокринной систем.

Цель исследования. Определить роль показателей иммунной системы и маркеров воспаления в патогенезе увеита различной этиологии.

Материал и методы исследования.

Клиническое обследование больных проводили в офтальмологическом отделении у 102 пациентов с увеитом различной этиологии: из них – 23 пациента с увеитом бактериальной этиологии, увеитом вирусной этиологии – 37, увеиты аутоиммунной этиологии – 21 больных и 21 практически здоровых лиц. Все обследованные были в возрасте от 18 до 50 лет. Средний возраст составил 34,2 \pm 5,8 года.

Всем больным применяли следующие стандартные офтальмологические методы диагностики.

Для определения провоспалительных цитокинов и противовоспалительных интерферонов использовали метод иммуноферментного анализа по У.А.Абдурахмановой (2011).

Диагностика заболевания основывалась на данных анамнеза, типичной клинической картины, а также на результатах иммунологических обследований больных в динамике.

Содержание неоптерина в сыворотке крови и в слезной жидкости определяли с помощью ИФА с применением тест-систем Neopterin ELISA по А.Д. Чернышевой (2009).

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) исследовали используя полиэтиленгликоль-600 в концентрации 7 и 3,5%. Иммуноглобулины класса А, М и G, определяли на биохимическом анализаторе фирмы «HUMAN», используя реактивы этой же фирмы.

¹ Военно-медицинская академия ВС РУ (Вооруженных Сил Республики Узбекистан)

² Ташкентский стоматологический институт (Tashkent State Dental Institute)

³ Военно-медицинская академия ВС РУ (Вооруженных Сил Республики Узбекистан)

Концентрацию С-реактивного белка определяли с помощью ИФА тест-системой «IBL» представленной компанией «БиоХимМак» и выражали мкг/мл. Содержание IgE и sIgA исследовали ИФА методом используя наборы фирмы «Monolid» и «Immundiagnostik», представленной фирмой «БиоХимМак» (Россия) и выражали МЕ/мл.

Полученный цифровой материал подвергли статистической обработке на персональном компьютере с помощью программного пакета «Biostatistics» для Windows (версия 4.03). Использовали методы вариационной статистики - с расчетом средне арифметического показателя (M) и стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных данных сравнивали средние количественные величины по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P).

Результаты и их обсуждение

По современным представлениям, одним из фундаментальных иммуно-патологических механизмов хронических воспалительных заболеваний является дисбаланс между активностью различных субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов, которые определяют как Th-1 и Th-2-клетки (3,5). Th-1 клетки вовлечены в реакции клеточного, а Th-2-клетки – гуморального иммунитета и аллергии. Воспалительные заболевания человека условно разделяют на Th-1 зависимые и Th-2 зависимые. Характерной особенностью Th-1-зависимых заболеваний является преобладание синтеза так называемых провоспалительных цитокинов над противовоспалительными, что в основе хронизации воспалительного процесса.

Известно, что увеиты любой этиологии ассоциируются с инфильтрацией сред глаза воспалительными и иммунокомпонентными клетками и развитием местного иммунного ответа, спровоцированного пусковым фактором (инфекция, аутоантигены, интоксикация). Нарушение гематофтальмического барьера большого глаза сопровождается выходом в циркуляцию тканеспецифических антигенов, появлением в крови сенсibilизированных лимфоцитов и аутоантител. Сдвиги в общем иммунном статусе способствуют усилению системных аутоиммунных реакций и приводят к поражению второго глаза.

Важную роль при этом играет системная гиперпродукция цитокинов, таких как, ИЛ-1 β и ФНО- α , обладающих способностью вызывать изменения на уровне сосудистого эндотелия гематофтальмического барьера, повышая его проницаемость, активируя молекулы клеточной адгезии.

Анализ полученных результатов исследования, представленной в таблице 1, показал на достоверное повышение уровня ФНО- α в крови по сравнению с обследуемыми контрольной группы у больных с увеитом воспалительной этиологии в среднем в 3 раза (P<0,05). При этом концентрация ФНО- α в сыворотке крови больных увеитом аутоиммунной этиологии значимо превышало таковых не только в контрольной (в 5 раз), но и в группе с воспалительной этиологии в 1,7 раза (P<0,05).

Таблица 1. Характер динамики показателей клеточного звена системы иммунитета при увеите различной этиологии

| Показатели | Здоровые лица (конт-роль) n=21 | Увеит бактериальной этиологии (n=23) | Увеит вирусной этиологии (n=37) | Увеит аутоиммунной этиологии (n=21) |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| С-реактивный белок (мкг/мл) | 5,6+0,34 | 92,0+7,83* | 112,0+9,223* | 180,6+11,2* |
| Фактор некроза опухоли (ФНО- α) (пг/мл) | 103,1+11,4 | 292,2+14,6* | 304,2+17,6* | 526,4+13,8* |
| Неоптерин (нмоль/л) | 8,2+0,66 | 38,4+3,36* | 49,4+2,31* | 62,3+6,01* |
| Фибриноген (г/л) | 3,31+0,21 | 4,22+0,33 | 4,42+0,28* | 5,26+0,41* |
| ИЛ-1 β (пг/мл) | 5,21+0,83 | 27,8+2,01* | 29,8+1,91* | 3,34+0,42* |
| ИЛ-4 (пг/мл) | 5,12+0,92 | 2,10+0,17* | 2,29+0,12* | 7,84+0,67* |

Примечание: * - достоверность различий при сравнении с группой контроля (P<0,05).

Фактор некроза опухоли продуцируется в основном макрофагами, эндотелиальными клетками, нейтрофилами и лимфоцитами по В.А. Лаврову (2003). По его мнению специфические рецепторы для ФНО- α имеют широкий спектр клеток, в частности клетки ретикуло-эндотелиальной системы, хотя высокий уровень ФНО- α в циркулирующем русле сохраняется очень короткий промежуток времени.

Как видно из результатов исследования (таблица 1), у больных увеитом воспалительной этиологии отмечено повышение уровня ИЛ-1 β в 5,3 и 5,7 раза соответственно при сравнении с группой контроля (P<0,05). Известно, что интерлейкин 1 β вырабатываются со стороны тканевыми макрофагами и моноцитами. Их действие проявляется в стимулировании Т-клеточную пролиферацию путем индукции интерлейкина-2, а также увеличением количества их рецепторов, с одновременным повышением секреции нейтрофилов из костного мозга. Данный вид интерлейкина (ИЛ-2в) повышая проницаемость сосудов, стимулирует выработку ФНО- α . Иная динамика уровня ИЛ-1 β отмечено при увеите аутоиммунной этиологии, где концентрация его в крови была достоверно ниже группы контроля в 1,6 раза (P<0,05), т.е. отмечено снижение экспрессии исследуемого воспалительного цитокина при аутоиммунной природе увеита.

Следовательно, при воспалительной этиологии увеита (1 ва 2 группа) наблюдали повышение уровня ФНО- α и ИЛ-1 β , которые синергично действуют на клетки, усиливая продукцию простагландина E2, агрегацию нейтрофилов, синтез тромбоксанов и являются клетками-мишенями для лейкоцитов и одновременно воздействуют на печень, усиливая синтез острофазных белков, наиболее ярким представителем которых является С-реактивный белок.

Синтез и секреция С-реактивного белка происходят в печени и регулируются провоспалительными цитокинами, в первую очередь ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и др. Увеличение концентрации С-реактивного белка при воспалительных заболеваниях связано только с активацией его синтеза. Подтверждением чего является, наблюдаемое нами увеличение концентрации С-реактивного белка у больных увеитом воспалительной этиологии, где уровень белка превысил исходные значения в 20 раз ($P < 0,05$), при сравнении с группой контроля. По данным литературы, повышение С-реактивного белка наблюдается уже через 4-6 часа после повреждения тканей. Самые высокие значения С-реактивного белка было отмечено в группе больных с увеитом аутоиммунной этиологии, где уровень белка превысил исходный уровень в 32 раза ($P < 0,05$).

Наряду с уровнем С-реактивного белка показателем динамики зависимого от цитокинов воспаления является уровень растворимых рецепторов цитокинов, молекулы адгезии и неоптерин. Увеличение концентрации последнего в биологических жидкостях отражает активацию клеточного иммунитета. Основным продуцентом неоптерина являются моноциты/макрофаги, а важнейшими индукторами его синтеза – ФНО- α (Th-1-цитокины), т.е. неоптерин является интегральным показателем иммунного ответа Th-1-типа.

Анализ полученных результатов исследования, представленной в таблице 1, свидетельствуют об увеличении уровня неоптерина в сыворотке крови больных увеитом инфекционной этиологии в почти 6 раз по сравнению с группой контроля, тогда как при эндогенном увеите аутоиммунной этиологии данный показатель превысил исходный уровень в 7,6 раза, составляя $62,3 \pm 6,01$ нмоль/л ($P < 0,05$), что указывало на активацию клеточного иммунитета.

Недавно появились данные о корреляции уровня неоптерина с уровнем фибриногена при различных воспалительных заболеваниях. С этих позиций было интересно проследить динамику реактанта острой фазы воспаления – фибриногена при увеите различной этиологии. Анализ полученных результатов указывает на повышение уровня изучаемого реактанта больных эндогенным увеитом инфекционной этиологии на 34% по сравнению с группой контроля и составляет $4,22 \pm 0,33$ г/л у больных увеитом бактериальной этиологии и $4,42 \pm 0,28$ г/л, против $3,31 \pm 0,21$ г/л ($P < 0,05$). Самые высокие значения уровня фибриногена отмечено у больных увеитом аутоиммунной этиологии, где его концентрация в крови в среднем составило $5,26 \pm 0,41$ г/л, что на 59% превысил исходный уровень ($P < 0,05$).

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о разнонаправленности изучаемых показателей Th-1 звена системы иммунитета, в частности при инфекционной этиологии увеита наблюдалось достоверное повышение таких показателей как ИЛ-1 β , тогда как при аутоиммунной этиологии отмечено повышение уровня С-реактивного белка, ФНО- α , неоптерина, фибриногена и ИЛ-4, при сравнении двух изучаемых групп.

Множественными исследованиями доказано, что в основе патогенеза значительной части воспалительных и дистрофических заболеваний глаз лежат нарушения иммунологического реагирования. В данной ситуации отмечено нарушение взаимодействия Т- и В-систем иммунитета, т.е. дисбаланс клеточного и гуморального звеньев системы иммунитета. В этих условиях организм больного затруднен, неспособен локализовать и обезвредить чужеродные антигены (8,24,64,179).

Известно, что увеиты любой этиологии ассоциируются с инфильтрацией сред глаза бактериальными липополисахаридами и иммуннокомпонентными клетками и развитием местного иммунного ответа, спровоцированного пусковым фактором (инфекция, аутоантигены, интоксикация и т.д.). Нарушение гематоофтальмического барьера большого глаза сопровождается выходом в циркуляцию тканеспецифических антигенов, появлением в крови сенсибилизированных лимфоцитов и аутоантител. Важную роль при этом играет системная гиперпродукция цитокинов (как было указано выше), обладающих способностью вызывать изменения на уровне сосудистого эндотелия гематоофтальмического барьера, повышая его проницаемость, активируя молекулы клеточной адгезии (селектины).

Усиленный синтез молекул межклеточной адгезии под действием ИЛ-1 β способствует появлению в очаге воспаления хемиатректантов и синтезом гепатоцитами медиаторов воспаления, в частности компонентов комплемента и ингибиторов протеаз. При повышении проницаемости гематоофтальмического барьера, циркулирующие иммунные комплексы и антитела могут проникать в него и откладываться в тканях, вызывая их воспаление и деструкцию.

Таблица 2. Динамика гуморальных факторов иммунитета при увеите

| Показатели | Здоровые лица (конт-роль) n=21 | Увеит бактериальной этиологии (n=23) | Увеит вирусной этиологии (n=37) | Увеит аутоиммунной этиологии (n=21) |
|-------------------|-----------------------------------|--|------------------------------------|---|
| ЦИК (мелкие) (%) | 12,01±0,89 | 25,2±1,22* | 27,2±1,31* | 20,4±0,81* |
| ЦИК (крупные) (%) | 33,4±2,11 | 39,6±2,43 | 42,6±2,49 | 96,5±7,01* |

| | | | | |
|--------------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| Компонент компле-мента C3 (мг/дл) | 168,4±7,02 | 104,9±7,04* | 111,2±6,29* | 110,4±7,04 |
| Ig A (мг/дл) | 136,9±9,07 | 258,4±11,4* | 267,3±14,1* | 276,4±12,8* |
| Ig M (мг/дл) | 204,2±11,9 | 224,1±14,7 | 233,71±15,7 | 261,3±12,1 |
| Ig G (мг/дл) | 1184,3±16,7 | 1209,1±18,1 | 1252,1±22,31 | 1430,4±16,3* |

Примечание: * - достоверность различий при сравнении с группой контроля (P<0,05).

Проведенные иммунологические исследования позволили выявить изменения в уровне циркулирующих иммунных комплексов и антител у больных увеитом различной этиологии. Так, анализ полученных данных показал (таблица 2.), что у больных с увеитом бактериальной и вирусной этиологии содержание ЦИК было выше от исходных величин в среднем в 2,9 и 3,1 раза и был равен 25,2±1,22% и 27,2±1,31% мелких ЦИК, соответственно. При этом мелкие циркулирующие иммунные комплексы могут проникать через гематофтальмический барьер и вызывать изменения эндотелия сосудов и повышает проницаемость сосудов, а также активирует молекулы клеточной адгезии. У больных увеитом аутоиммунной этиологии выявили сравнительное снижение уровня мелких ЦИК, тогда как при сравнении с группой контроля повышение его концентрации в 70% (P<0,05).

Интересная динамика уровня крупных ЦИК отмечено относительно крупных иммунных комплексов. Так, у больных увеитом инфекционной этиологии, концентрация крупных ЦИК имеет тенденцию к незначительному повышению (на 18%), тогда как у больных аутоиммунной этиологии увеита, изучаемый показатель в 2,9 раза, при сравнении с группой с инфекционной этиологии увеита превысил в 2,4 раза. Таким образом, при увеите инфекционной этиологии наблюдали резкое повышение мелких ЦИК, тогда как крупные ЦИК повышались при аутоиммунной этиологии.

Одной из причин активации и потребления компонентов комплемента может быть повышения содержания ЦИК в динамике.

Компоненты комплемента (C5a и C3a) проявляют множества провоспалительных эффектов от усиления хемотаксиса лейкоцитов, до продукции активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, индуцируя дегрануляцию базофилов, эозинофилов, повышает проницаемость сосудов, повышает экспрессии C3, усиливают процесс фагоцитоза и стимулируют дыхательный потенциал нейтрофилов.

ЦИК образуются при взаимодействии антител с антигенами различной природы. Исходя из этого было интересно проследить динамику антител класса G, M и A крови у больных увеитом различной этиологии.

Как видно из представленных результатов исследования, уровень антител класса A имеет динамику повышения у исследуемых групп больных. Так, при увеите бактериальной и вирусной этиологии его концентрация превысила исходный уровень в 1,9 и 2,1 раза и был равен 258,4±11,3 и 267,3±14,1 мг/дл соответственно (P<0,05). У больных с увеитом аутоиммунной этиологии концентрация IgA в крови превысило исходные значения в 2 раза, тогда как при сравнении с предыдущей группой она превысила показатели IgA на 7%. В целом мы видим достоверный рост иммуноглобулина класса A в двух обследуемых группах больных. Если учесть, что из IgA синтезируется секреторный иммуноглобулин A, то, становится ясно, что повышение последнего в крови видимо может быть обусловлено нарушением синтеза секреторного IgA, на динамику которого остановимся при анализе динамики местного иммунитета.

Анализ полученных данных, относительно иммуноглобулина M у больных увеитом мы наблюдали схожую динамику. Так, при увеите бактериальной и вирусной этиологии уровень изучаемого класса антител превысил исходные значения на 10% и 12% и составил 224,1±14,7 и 233,71±15,7 мг/дл, соответственно.

У больных увеитом аутоиммунной этиологии, содержание IgM в крови превысил исходный уровень на 28% и был равен 261,3±12,1 мг/дл. Последнее видимо, обусловлено, повышением уровня аутоантигенов в крови у больных увеитом аутоиммунной этиологии, так как иммуноглобулин M является основным классом антител, отвечающим за систему крови.

Как видно из представленных результатов исследования (таблица 2), динамика IgG имела схожую картину, т.е. повышалась у больных увеитом различной этиологии.

Так, при увеите бактериальной и вирусной этиологии она превысила исходный уровень на 2% и 2,6% и составила 1209,1±18,1 и 1252,1±22,31 мг/дл, против 1184,3±16,7 мг/дл в группе контроля, тогда как при увеите аутоиммунной этиологии она превысила исходный уровень на 21% (P<0,05). Наблюдаемая динамика IgG при увеите аутоиммунной этиологии на фоне повышенной проницаемости гематофтальмического барьера свидетельствует, что он может проникать в него и откладываться в тканях, вызывая их воспаление и деструкцию.

Таким образом, на основе проведенных исследований характера изменений показателей Th-2-системы иммунитета установлено на отличие показателей гуморального иммунитета при различной этиологии развития увеита различной этиологии. Патогенетическими факторами являются повышение ЦИК, IgA и IgG, тогда как показатели компонента комплемента C3 было снижено за счет ускоренного потребления ее. Патогенетическим механизмом нарушений в системе гуморального иммунитета, на наш взгляд, является ассоциация увеита различной этиологии инфильтрацией сред глаз воспалительными и иммунокомпонентными клетками и развитием местного иммунного ответа, спровоцированного пусковыми факторами (липополисахариды возбудителей, аутоантигены, интоксикация)

или сочетание этих факторов. Для подтверждения данной версии мы изучили биохимический состав слезной жидкости, т.е. состояние местного иммунитета.

Иммунная система едина и имеет свое представительство в различных тканях, органах и системах, которые отделены от кровотока гистогематическими барьерами, что обеспечивает их некоторую автономность и обособленность от общего кровотока. В норме цитокины, образуемые локально при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровь, а при наличии небольшого количества являются недостаточными для проявления системных дефектов, тем более, что доказан быстрый темп выведения почками.

По мнению одних авторов, в связи с короткодистантностью действия молекул провоспалительных цитокинов и коротким полупериодом их жизни в очаге воспаления иммунокомпонентные клетки активируются и продуцируют иные цитокины по сравнению с клетками циркулирующей крови (1,4,9). По мнению других исследователей, цитокины – это локальные медиаторы, поэтому методы определения уровня их в месте воспаления или органного уровня могут быть более биологически значимыми, чем определение их уровня в периферической крови. Однако, принцип локальности нарушается при патологии, которая сопровождается генерализованной активацией иммунной системы при интенсивных или длительных воспалительных процессах (6,8).

Исследования последних лет направлены на изучение иммунопатогенеза увеитов, которые показали, что в основе данной патологии лежат иммунологические изменения в слезной жидкости и организма под влиянием разнообразных биохимических и гормональных нарушений.

Анализ полученных результатов исследования, представленных в таблице 3 показал повышение индекса интоксикации у больных увеитом бактериальной этиологии в 3,4 раза ($P < 0,05$), тогда как изучаемый индекс у больных увеитом аутоиммунной этиологии снизился при сравнении с группой контроля на 22% ($P < 0,05$), что указывает на выраженную ЭИ при увеите инфекционной этиологии.

Таблица 3. Показатели слезной жидкости и крови у больных увеитом различной этиологии

| Показатели | Здоровые лица (конт-роль) n=21 | Увеит бактериальной этиологии (n=23) | Увеит вирусной этиологии (n=37) | Увеит аутоиммунной этиологии (n=21) |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) | 0,37±0,04 | 1,11±0,10* | 1,24±0,12* | 0,08±0,01* |
| Индекс аллергизации (ИА) | 0,92±0,04 | 0,44±0,03* | 0,53±0,03* | 1,92±0,21* |
| ИЛ-1β в СЖ, пг/мл | 17,6±1,44 | 98,4±5,71* | 108,4±8,91* | 14,3±0,81* |
| ФНО-α, пг/мл | 18,3±1,01 | 188,1±9,07* | 198,6±9,07* | 44,6±3,55* |
| ИЛ-4 в СЖ, пг/мл | 13,8±1,33 | 7,66±0,91* | 8,22±0,88* | 18,6±0,96* |
| sIgA, г/л | 0,31±0,03 | 0,18±0,01* | 0,22±0,01* | 0,27±0,01 |
| IgE в сыворотке крови, МЕ/мл | 124,2±2,16 | 103,3±9,78 | 114,6±8,71 | 356,4±11,4* |
| Ig E в СЖ, МЕ/мл | 12,9±2,01 | 16,9±1,14 | 18,6±2,52 | 44,9±3,51* |

Примечание: * - достоверность различий при сравнении с группой контроля ($P < 0,05$).

Интересная динамика отмечено относительно изучаемого индекса аллергизации, показатели которого при увеите бактериальной этиологии снизился на 48% при сравнении с группой контроля, а у больных увеитом аутоиммунной этиологии увеличился в 2,1 раза ($P < 0,05$), что указывает на аллергизацию при увеите аутоиммунной этиологии.

Следовательно, при увеите воспалительной этиологии отмечалось увеличение сегментоядерных нейтрофилов при сравнении с числом лимфоцитов, тогда как при увеите аутоиммунной этиологии наблюдалось увеличение эозинофилов и лимфоцитов при сравнении с нейтрофилами. Полученные результаты интегральных гематологических индексов позволяют за короткий период времени оценить этиологию увеита и дифференцированно подойти к пониманию некоторых аспектов этиопатогенеза заболевания.

В настоящее время при оценке функционального состояния органов и систем в норме и при патологических процессах, огромное значение отводится исследованию различных биожидкостей, которые в большей степени чем тестирования в сыворотке крови, отражает развитие патологического процесса на локальном уровне. По отношению к органу зрения наиболее доступным биологическим объектом для исследования является слезная жидкость (СЖ).

В связи с вышеизложенным, для оценки местного иммунитета в качестве биологического субстрата для исследования был выбран СЖ пациентов с увеитом различной этиологии.

Как показывают полученные результаты исследования, концентрация основного провоспалительного цитокина ИЛ-1β в СЖ обследованных пациентов с увеитом инфекционной этиологии повышается в 6 раз при сравнении с группой контроля ($P < 0,05$). Повышение уровня ИЛ-1β в СЖ обследованных пациентов видимо обусловлено активацией иммунного ответа на Т-хелперному пути I типа и взаимосвязано, на наш взгляд, развитием

воспалительного процесса. При увеите аутоиммунной этиологии отмечена динамика снижения концентрации ИЛ-1 β в СЖ при сравнении с группой контроля на 19%.

К числу провоспалительных цитокинов относится ФНО- α , динамика которого при увеите бактериальной этиологии схожая с ИЛ-1 β . Так. У данного контингента больных она превысила исходный уровень в 22 раза ($P < 0,05$), тогда как при увеите аутоиммунной этиологии всего в 2,4 раза ($P < 0,05$). Исследованиями ряда ученых показано, что ИЛ-1 β и ФНО- α стимулирует синтез ИЛ-8 в роговичных клетках, при этом отмечается высокая роль ИЛ-1 β в углублении воспалительного процесса с строму роговицы (24, 83, 189, 199).

Наблюдаемая гиперпродукция цитокинов в СЖ, таких как ИЛ- β и ФНО- α – проявляющих дистанционный эффект и обладающих способностью вызывать изменения на уровне сосудистого эндотелия гематоофтальмического барьера, повышая его проницаемость, активируя молекулы клеточной адгезии, и таким образом, способствуя миграции воспалительных клеток в парный глаз. Причиной повышения уровня провоспалительных цитокинов в СЖ могут быть аутоантигены, инфекционные агенты, токсины.

Динамика противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 в СЖ у обследуемых больных имела своеобразный характер, в частности, у больных с увеитом воспалительной этиологии она снизилась на 43% ($P < 0,05$), тогда как при увеите аутоиммунной этиологии она увеличивалась на 35% при сравнении с контрольной группой. Данный цитокин является активатором гуморального звена иммунной системы (Т-хелперный ответ II типа) и участвует в развитии аутоиммунного реагирования обладая противовоспалительным свойством. Наблюдаемый нами низкий уровень ИЛ-4 у больных с увеитом инфекционной этиологии часто сочетается, по мнению многих авторов высокой активностью деструктивных процессов и ослаблением противовоспалительной системы иммунорегуляции.

С развитием системной аутоиммунизации или персистенции хронической инфекции происходит повышение проницаемости гематоофтальмического барьера глаза, и циркулирующие иммунные комплексы могут откладываться в тканях, вызывая их воспаление и деструкцию.

Анализ результатов исследования СЖ показал, повышение IgE в СЖ при увеите инфекционной этиологии на 44% и при увеите аутоиммунной этиологии в 3,5 раза, сопровождалось уменьшением концентрации IgE в сыворотке крови при инфекционной этиологии на 9% и напротив повышение IgE в сыворотке крови у больных увеитом аутоиммунной этиологии в 2,9 раза ($P < 0,05$), что указывало на аллергическую реакцию у данной группы пациентов. Данная версия подтвердилась и повышением индекса алергизации, что указывает хемотаксическое влияние на эозинофилы. Видимо, наблюдаемые изменения в иммунологическом статусе сопровождается снижением уровня sIgA в СЖ у больных увеитом инфекционной этиологии на 42% и увеитом аутоиммунной этиологии – на 13%.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что при воспалительных заболеваниях глаз патогенетически неблагоприятные реакции развиваются как на местном, так и на системном уровнях, которые выражаются в повышении ЛИИ, ИЛ-1 β , ФНО- α , IgG в СЖ, тогда как при аутоиммунной этиологии наблюдается повышение ИА, ИЛ-4, IgE в сыворотке крови и СЖ.

Для оценки неспецифических факторов защиты СЖ у больных увеитом различной этиологии нами изучены уровень медиаторам воспаления – С-реактивный белок, факторы неспецифической резистентности – лактоферрин и лизоцим.

Известно, что характерным лабораторным признаком воспалительных и инфекционных заболеваний является увеличение синтеза белков плазмы (так называемых острофазных белков), к наиболее ярким представителем которых относится С-реактивный белок. В норме С-реактивный белок присутствует в сыворотке крови и СЖ в очень низкой концентрации, однако при наличии воспаления или тканевого повреждения она увеличивается. Повышение концентрации С-РБ наблюдается уже через 4-6 час. после повреждения тканей. Синтез и секреция С-РБ происходит в печени и регулируется провоспалительными цитокинами (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- α).

Разработка высокочувствительных методов позволило определить уровень С-РБ в СЖ, как маркера субклинического текущего воспаления. В данной ситуации, системная гиперпродукция цитокинов способствует изменению на уровне сосудистого эндотелия гематоофтальмического барьера, повышая его проницаемость и таким образом способствуя миграцию воспалительных клеток и реактантов в СЖ.

Наше предположение согласуется с полученными данными о нарушении биохимического состава СЖ (таблица 4). Так при увеите инфекционной этиологии уровень С-РБ в СЖ повышается в 29 раз и составляет $152,8 \pm 7,84$ мкг/мл ($P < 0,05$) при сравнении с показателями здоровых лиц. Иная динамика отмечено при увеите аутоиммунной этиологии. Так, у данного контингента больных в СЖ снизилось на 55% при сравнении с группой увеитом инфекционной этиологии, тогда как при сравнении с показателями здоровых лиц, отмечено повкшение изучаемого показателя в 13 раз ($P < 0,05$).

Таблица 4. Показатели факторов неспецифической резистентности слезной жидкости у больных с увеитом различной этиологии

| Показатели | Здоровые лица (конт-роль) n=21 | Увеит бактериальной этиологии (n=23) | Увеит вирусной этиологии (n=37) | Увеит аутоиммунной этиологии (n=21) |
|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| С-реактивный белок, мкг/мл | 5,61±0,33 | 165,0±8,92* | 182,0±7,81* | 58,6±4,31* |
| Лактоферрин, мг/мл | 1,34±0,12 | 2,11±0,13* | 3,42±0,193* | 0,84±0,07* |
| Лизоцим, мкг/белка | 1,21±0,01 | 0,44±0,03* | 0,56±0,06* | 7,4±0,63* |

Примечание: * - достоверность различий при сравнении с группой контроля (P<0,05).

Из литературных источников известно, что при обострении воспалительного процесса на фоне ЭИ в гранулах нейтрофилов увеличивается синтез лактоферрина. Лактоферрин осуществляет перенос железа в клетки, является компонентом иммунной системы, регулирует иммунокомпонентных клеток и является белком острой фазы воспаления. Лактоферрин инициирует перекисное окисление липидов, липополисахаридов, приводя к лизису клеток, стимулируя фагоцитоз и активируя комплемент. Противовоспалительная активность лактоферрина объясняется способностью ингибировать синтез противовоспалительных цитокинов (2,8).

Учитывая вышеизложенное, для нас было интересно изучение динамики лактоферрина в СЖ у обследуемых больных.

Анализ полученных результатов исследования показал на достоверный рост уровня лактоферрина в СЖ у больных увеитом бактериальной и вирусной этиологии на 43% и 46% (P<0,05), тогда как при увеите аутоиммунной этиологии она снизилась на 37% при сравнении со здоровыми лицами и в 1,5 раза при сравнении с предыдущей группой больных.

Одним из представителей местной иммунной защиты является – лизоцим, который участвует в разрешении липополисахаридной оболочки микроорганизма, находящегося в секретах организма, в частности, в СЖ.

Анализ полученных результатов, представленной в таблице 4 указывает на достоверное снижение уровня лизоцима при увеите бактериальной и вирусной этиологии в среднем в 1,8 и 2,2 раза и составляет 0,44±0,03 и 0,56±0,06 мкг/белка, против 1,21±0,01 мкг/белка (P<0,05). Иная динамика наблюдается при увеите аутоиммунной этиологии, где концентрация лизоцима в СЖ у больных увеитом аутоиммунной этиологии достоверно повышается в 6 раз и составляет 7,4±0,63 мкг/белка (P<0,05). Известно, что лизоцим проявляет высокую активность при слабощелочной среде. Видимо, при увеите аутоиммунной этиологии в крови больных создается условие в виде алкалоза или дыхательной или метаболической (в зависимости от компенсаторной возможности почек регулирующей кислотно-основное состояние крови), что и является особой средой для проявления высокой активности лизоцима.

Таким образом, при увеите инфекционной этиологии наблюдали резкое возрастание уровня СРБ и лактоферрина в СЖ, тогда как при увеите аутоиммунной этиологии наблюдается достоверный рост активности лизоцима и концентрации СРБ.

Литературы

1. Agarwal M., Majumder P.D., Babu K., Konana V.K., Goyal M., Touhami S., Stanescu-Segall D., Bodaghi B. Drug-induced uveitis: A review. *Indian J. Ophthalmol.*, 2020, Vol. 68, no. 9, pp. 1799-1807.
2. Dilorom B. Fayzieva, Holidzan M. Kamilov. Local Immunity Status and Inflammation Markers in Patients with Endogenous Uveitis. *International journal of biomedicine*. 3(2) (2013) pp.81-83
3. Fayzieva D.B., Sayfullaev Sh.B., Kamilov H.M. Integrated international index in diagnosis of endogenous uveitis. *European journal of research Vienna, Austria ISSN 2521-3261 (Online) ISSN 2521-3253 (print) №5 (5) 2017 pp. 52-60*
4. Jabs D.A., Belfort R.Jr., Bodaghi B., Graham E., Holland G.N., Lightman S.L., Oden N., Palestine A.G., Smith J.R., Thorne J.E., Trusko B.E. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria for Syphilitic Uveitis. *Am. J. Ophthalmol.*, 2021, Vol. 228, pp. 182-191.
5. Kh. Kamilov, D. Fayzieva, N. Akhmadaliev. Immunologic and immunobiochemical features of uveitis at Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Medical and health Science Journal, MHSJ*. 1804-1884 (print) 1804-5014 (online) Vol.14, Issue 3, 2013, pp. 123-127
6. Kh.M. Kamilov, D.B. Fayzieva. Role of neopterin in diagnostics of the endogenic uveitis of the various etiologies. *EurAsian Journal of Biomedicine*, Vol. 6, №1, 2013. pp.16-19
7. Камилов Х.М., Файзиева Д.Б. О специфической и неспецифической иммунологической реактивности у больных с эндогенным увеитом. *Офтальмология*. -2013.-Т 10, №4. –С 45-48

8. Плеханов А.Н., Фомина А.С., Сверкунова О.П., Иванова Ю.В. Аутоиммунные увеиты. Обзор. Офтальмология. 2019;16(1):5–11.
9. Татарникова Е.Б., Кривошеина О.И., Иванова Е.В. Современные аспекты этиологии и патогенеза хронического периферического увеита Медицинская иммунология 2022, Т. 24, № 1, стр. 31-40