

УДК [617.721.6-002-036.06:617.731-002]-078:57.083.3

Содержание противовоспалительных цитокинов при различном течении увеита, осложненного воспалением зрительного нерва

Н. В. Панченко, д-р мед. наук, М. Н. Самофалова, М. В. Фрянцева, врачи

Харьковский национальный
медицинский университет;
Харьков (Украина)

E-mail: panchenko0802@gmail.com

Ключові слова: увеїт, ускладнений запаленням зорового нерва, інтерлейкін-4, інтерлейкін-10.

Ключевые слова: увеит, осложненный воспалением зрительного нерва, интерлейкин-4, интерлейкин-10

Метою роботи було вивчення вмісту протизапальних цитокінів інтерлейкіна-4 (ІЛ-4) і інтерлейкіна-10 (ІЛ-10) при різному перебігу увеїта, ускладненого запаленням зорового нерва.

Матеріал і методи. Проведено обстеження і лікування 132 пацієнтів. ІЛ-4 і ІЛ-10 визначались в сироватці крові імуноферментним методом.

Результати: Встановлено, що вміст ІЛ-4 при увеїті, ускладненому запаленням зорового нерва, був в 2,3 рази нижче, а ІЛ-10 — в 2,6 рази нижче, в порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Показано, що між настанням рецидива захворювання і концентрацією ІЛ-10 існує сильний зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,7327$; $p < 0,05$).

Висновок: В активній стадії увеїта, ускладненого запаленням зорового нерва, встановлено достовірне зниження вмісту ІЛ-4 і ІЛ-10. Більш низька концентрація ІЛ-10 в сироватці крові корелює з рецидивуючим перебігом захворювання.

Введение. Осложненные формы увеита и его исходы остаются актуальной проблемой офтальмологии не только в Украине, но и во всем мире, в первую очередь ввиду снижения качества жизни и возросшей инвалидизации пациентов.

Являясь внутриглазным воспалительным процессом, увеит зачастую приводит к вовлечению в него зрительного нерва, что может привести к необратимому ухудшению зрения. В ряде случаев причиной увеита могут быть различные аутоиммунные заболевания, инфекции, побочные эффекты лекарственных препаратов, но в большинстве случаев увеит является идиопатическим и этиология его остается неизвестной [9, 12, 13].

Социальная значимость увеита состоит в том, что заболевание распространено среди лиц молодого и трудоспособного возраста. По данным Pleyer U. et al., около 2,4 миллионов человек в мире страдают увеитом [12]. Согласно Foster C., в Соединенных Штатах Америки количество больных увеитами ежегодно увеличивается на 280000 человек [10]. По данным литературы, увеит является четвертой по частоте причиной слепоты у трудоспособного населения в развитых странах мира, хотя его экономические и социальные последствия еще не до конца оценены [16]. При этом слепота на оба глаза вследствие увеита достигает 10 % [9], а инвалидность по зрению составляет около 30 % [2].

Важная роль в патогенезе увеитов отводится цитокинам [4, 5, 6, 8, 11,], хотя работ, посвященных изучению особенностей цитокинового статуса при увеитах, осложненных воспалением зрительного нерва, в доступной литературе мы не встретили.

Целью данной работы было изучение содержания противовоспалительных цитокинов интерлей-

кина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) при различном течении увеита, осложненного воспалением зрительного нерва.

Материал и методы исследования

Проведено обследование и лечение 132 пациентов с увеитами, осложненными воспалением зрительного нерва, в активной стадии. Из них 79 женщин и 53 мужчин. Возраст обследованных составлял от 18 до 74 лет. Длительность заболевания колебалась от одного месяца до 14 лет. Передние увеиты диагностированы у 45 лиц, задние — у 43, интермедиарные — у 29, генерализованные — у 15 больных.

Характер течения заболевания (без специфического противорецидивного лечения) в сроки наблюдения не менее двух лет и наличие рецидивов увеита, осложненного воспалением зрительного нерва, изучены у 82 человек. Из них в течение указанного срока рецидивы заболевания возникли у 32 больных (39 %).

Всем пациентам были проведены общепринятые офтальмологические методы обследования, включая ультразвуковую биомикроскопию (датчиком с частотой 50 МГц) и оптическую когерентную томографию.

Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10) определялись в сыворотке крови больных иммуноферментным методом с помощью стандартного набора реактивов [1]. Контролем служила сыворотка крови 30 здоровых доноров.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы Statistica, версия 6.1, с вычислением коэффициента Стьюдента и непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с активной стадией увеита, осложненного воспалением зрительного нерва,

содержание противовоспалительных цитокинов в крови достоверно снижено, в сравнении со здоровыми донорами ($p < 0,05$). При этом содержание интерлейкина-4 при увеите, осложненном воспалением зрительного нерва, было в 2,3 раза ниже, чем в контроле — $(2,88 \pm 0,84)$ пг/мл и $(7,50 \pm 1,22)$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$), а интерлейкина-10 — в 2,6 раза ниже, в сравнении с контролем $(1,74 \pm 0,46)$ пг/мл и $(4,04 \pm 0,67)$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований Takase H. et al. [8] о низком (или ниже уровня определения) содержании в сыворотке крови интерлейкина-4 и интерлейкина-10 при инфекционных и неинфекционных увеитах и данными Е. А. Дроздовой с соавт. [1] о снижении содержания интерлейкина-4 в сыворотке крови пациентов с увеитами на фоне анкилозирующего спондилита.

При этом наши результаты отличаются от данных других авторов, согласно которым содержание интерлейкина-4 [3, 6, 14, 15] и интерлейкина-10 [6] в сыворотке крови достоверно не отличается от контроля.

Расхождение полученных нами результатов с данными Cordero-Coma M. et al. о повышении ИЛ-10 [5] в сыворотке крови пациентов с хроническими рефрактерными увеитами, по нашему мнению, может быть обусловлено тем, что цитокиновый профиль изучался этими авторами после проведения системной терапии, применяемой при рефрактерных увеитах и обычно включающей стероиды и/или цитостатики.

Содержание противовоспалительных цитокинов в зависимости от локализации увеита, осложненного воспалением зрительного нерва, по нашим данным, представлено в таблице 1.

Установлено, что наиболее выраженное снижение содержания интерлейкина-4 наблюдается при интермедиарных увеитах (почти в 4 раза в сравнении с контролем), наименее выраженное — при задних увеитах (в 1,7 раза в сравнении с контролем).

Содержание интерлейкина-10 в большей мере снижалось при передних увеитах (в 2,5 раза в сравнении с контролем), в меньшей мере — при интермедиарных увеитах (в 1,5 раза в сравнении с контролем).

Нами также изучена концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у обследованных пациентов в зависимости от наличия или

отсутствия рецидивов увеита, осложненного воспалением зрительного нерва.

В результате проведенных исследований установлено, что в острой стадии заболевания у обследованных нами пациентов, у которых в течение двух лет возникли рецидивы увеита, осложненного воспалением зрительного нерва, отмечалось более низкое содержание интерлейкина-4 в сыворотке крови — $(3,11 \pm 0,91)$ пг/мл, чем у больных с безрецидивным течением увеита $(3,96 \pm 1,05)$ пг/мл, хотя различия носили характер тенденции ($p > 0,05$).

Содержание интерлейкина-10 в крови больных, у которых на протяжении срока наблюдения (до двух лет) возникли рецидивы увеита с обострением воспаления зрительного нерва, было достоверно ниже $(0,96 \pm 0,53)$ пг/мл; $p < 0,05$, в сравнении с пациентами без рецидивов воспалительного процесса в увеальном тракте и зрительном нерве $(3,31 \pm 0,61)$ пг/мл. При этом доверительный интервал (при вероятности $p < 0,05$) концентрации интерлейкина-10 в сыворотке крови для больных с рецидивирующим течением заболевания был от 0 пг/мл до 2,02 пг/мл.

В плане обсуждения полученных результатов необходимо отметить, что в ходе экспериментального аутоиммунного увеита ИЛ-10 определяется лишь к окончанию заболевания [7], а согласно данным Tian L. et al., комбинированная опосредованная аденоассоциированным вирусом-2 субретинальная доставка интерлейкина-4 способствует подавлению экспериментального увеаретинита [4].

При этом выработка ИЛ-4 и ИЛ-10 коррелирует с «затиханием» экспериментального аутоиммунного увеита, что может свидетельствовать об их роли в «спонтанном» прекращении воспалительного процесса в сосудистом тракте в эксперименте [17], что косвенно согласуется с полученными нами результатами.

Нами установлено, что более низкая концентрация интерлейкина-10 в сыворотке крови коррелирует с рецидивирующим течением увеита, осложненного воспалением зрительного нерва, о чем свидетельствует выявленная сильная обратная корреляционная связь ($r = -0,7327$; $p < 0,05$) между концентрацией интерлейкина-10 в сыворотке крови и наступлением рецидива увеита с обострением воспаления зрительного нерва.

Данный вывод косвенно подтверждается результатами исследований Kaufmann U. С соавт.,

Таблица 1. Содержание противовоспалительных цитокинов у обследованных больных

	Контроль	Передние	Задние	Интер-меди-арные	Увеиты в целом
ИЛ-4 (пг/мл)	$7,50 \pm 1,22$	$2,51 \pm 0,89$	$4,30 \pm 1,12$	$1,90 \pm 0,93$	$2,88 \pm 0,84$
Достоверность различий (с контролем)		$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ИЛ-10 (пг/мл)	$4,04 \pm 0,67$	$1,59 \pm 0,51$	$2,19 \pm 0,64$	$2,73 \pm 0,59$	$1,74 \pm 0,46$
Достоверность различий (с контролем)		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$

установивших увеличение количества интраокулярных Т-лимфоцитов, экспрессирующих интерлейкин-10, при монофазном экспериментальном аутоиммунном увеите у крыс, в сравнении с рецидивирующим экспериментальным аутоиммунным увеитом [11].

На основе полученных нами результатов предложен способ прогнозирования течения увеита, осложненного воспалением зрительного нерва (патент Украины UA 84280 U), путем определения концентрации интерлейкина-10 в сыворотке крови в остром периоде заболевания, при значении которого 2,02 пг/мл и ниже прогнозируют рецидивирующее течение заболевания.

Проведенные исследования позволяют не только прогнозировать течение увеита, осложненного воспалением зрительного нерва, но и могут служить основой для разработки новых методов про-

филактики рецидивов воспалительного процесса в увеальном тракте и зрительном нерве.

Выводы

1. Установлено, что в активной стадии увеита, осложненного воспалением зрительного нерва, отмечается достоверное снижение содержания в крови таких противовоспалительных цитокинов как интерлейкин-4 и интерлейкин-10, в сравнении с контролем.

2. Разработан способ прогнозирования рецидивирующего течения увеита, осложненного воспалением зрительного нерва, на основании определения концентрации интерлейкина-10 в сыворотке крови таких больных. Низкая концентрация интерлейкина-10 (<2,02 пг/мл) в крови больных увеитом свидетельствует о его рецидивирующем течении (патент Украины UA 84280 U).

Литература

1. Иммунологические особенности увеитов при системных заболеваниях / Е. А. Дроздова, Л. Н. Тарасова, С. Н. Теплова, Т. В. АLEXИНА // Вестн. Офтальмол. — 2004. — Т. 120, № 4. — С. 24–26.
2. **Катаргина Л. А.** Эндогенные увеиты у детей и подростков / А. А. Катаргина, А. В. Хватова — Медицина, 2000. — С. 320.
3. Aqueous and serum interferon gamma, interleukin (IL) 2, IL-4, and IL-10 in patients with uveitis / M. C. Lacombe, C. M. Martin, R. R. Chamond et al. // Arch. Ophthalmol. — 2000 — Vol. 118. — P. 768–772.
4. AAV2-mediated combined subretinal delivery of IFN- α and IL-4 reduces the severity of experimental autoimmune uveoretinitis / L. Tian, B. Lei, J. Shao et al. // PLoS. One. — 2012. — Vol. 7, № 6 :e37995. doi: 10.1371/journal.pone.0037995.
5. **Cordero-Coma M.** Serum cytokine profile in adalimumab-treated refractory uveitis patients: decreased IL-22 correlates with clinical responses / M. Cordero-Coma, S. Calleja // Ocul. Immunol. Inflamm. — 2013. — Vol. 21, № 3. — P. 212–219.
6. 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. — P. 511–518.
7. Cytokines and apoptotic molecules in experimental melanin-protein induced uveitis (EMIU) and experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) / Q. Li, B. Sun, D. M. Matteson et al. // Autoimmunity. — 1999 — Vol. 30. — P. 171–182.
8. 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.
9. **Rupesh V.** Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis / V. Rupesh, M. Somasheila, I. Virender // Indian. J. Ophthalmol. — 2010. — Vol. 58, № 1. — P. 11–19.
10. **Foster C.** Uveitis: A Guide for Teachers and Parents. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation / C. Foster — Cambridge, USA, 2004. — P. 5–89.
11. **Kaufmann U.** Dynamics of intraocular IFN- γ , IL-17 and IL-10-producing cell populations during relapsing and monophasic rat experimental autoimmune uveitis / U. Kaufmann, M. Diedrichs-Mühring, G. Wildner // PLoS. One. — 2012. — Vol. 7, № 11 :e49008. doi: 10.1371/journal.pone.0049008.
12. **Pleyer U.** Uveitis and immunological disorders (Essentials in Ophthalmology) / U. Pleyer, B. Mondino — New York, 2005. — P. 126–127.
13. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis / J. De Groot-Mijnes, A. Rothova, A. Van Loon, et al. // Am. J. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 141. — P. 313–318.
14. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity / J. Gratacos, A. Collado, X. Filella et al. // Br. J. Rheumatol. — 1994. — Vol. 33. — P. 927- 931.
15. T-cell recognition and cytokine profile induced by melanocyte epitopes in patients with HLA-DRB1*0405-positive and -negative Vogt-Koyanagi-Harada uveitis / F. M. Damico, E. Cunha-Neto, A. C. Goldberg et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2005. — Vol. 46. — P.2465–2471.
16. Understanding uveitis: The impact of research on visual outcomes. / M. Smet, S. Taylor, B. Bodaghi, et al. // Prog. Retin. Eye. Res. — 2011. — Vol. 30. — P. 452–470.
17. Uveitogenicity is associated with a Th1-like lymphokine profile: cytokine-dependent modulation of early and committed effector T cells in experimental autoimmune uveitis / H. Xu, L. V. Rizzo, P. B. Silver, R. R. Caspi // Cell. Immunol. — 1997. — Vol. 178. — P. 69–78.

Поступила 22.09.2015