

УДК 617.713-002:616.523.008-8

АКТИВНІСТЬ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА ГЕРПЕТИЧНИЙ КЕРАТИТ ЗА РІВНЕМ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У СЛЬОЗНІЙ РІДИНІ

С. О. Риков, професор, **М. А. Знаменська**, лікар-офтальмолог

КМКОЛ «Центр мікрохірургії ока», м. Київ

Авторами встановлена різнонаправленість процесів в містному імунитеті ока при первичному і рецидивуючому офтальмогерпесі. В случає первичного захворювання розвивається активна запальна реакція (підвищення концентрацій провоспалительних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-8 і ФНО в слезному секреті). При рецидивуючому офтальмогерпесі відсутнє підвищення концентрації ІЛ-8 і зниження рівня ІЛ-1 в слезному секреті, що свідчить про порушення місцевого імунітету ока. Проведені дослідження вказують на необхідність застосування імунокоригуючої терапії при герпетичному кератиті, яка направлена як на посилення противірусного імунітету, так і на купірування гострого запального процесу.

Ключові слова: герпетичний кератит, офтальмогерпес, цитокіни, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин.

Ключевые слова: герпетический кератит, офтальмогерпес, цитокины, интерлейкины, фактор некроза опухолей.

Вступ. Специфічні захисні механізми слизових оболонок, що формують бар'єр, оберігають макроорганізм від хвороботворної дії різної патогенної і умовно-патогенної мікрофлори, одержали назву імунної системи слизових, яка включає імунокомпетентні і допоміжні клітини, імуноглобуліни різних класів, зокрема секреторні, цитокіни [1, 2]. Провідну роль в місцевому імунітеті виконують цитокіни, що діють на біохімічні посередники, регулюють стимулювання і гальмування запальних реакцій та ініціюють імунну відповідь [3, 4].

Цитокіни є низькомолекулярними медіаторами міжклітинних взаємодій, що мають високу біологічну активність. Здатність продукувати цитокіни властива імунокомпетентним і деяким іншим клітинам організму, зокрема і тканинам ока [5].

Останніми роками роботами багатьох офтальмологів доведена провідна роль цитокінів у імунітопатогенезі захворювань ока як активних біорегуляторів запальних і репаративних процесів. Рівень вмісту цитокінів може служити одним з критеріїв імунообумовленості запалення. При запальних захворюваннях очей патогенетично несприятливі реакції розвиваються як на місцевому, так і на системному рівні. Проте низкою дослідників відмічено, що при порівнянні рівнів продукції прозапальних цитокінів місцево (у передній камері ока, в слезній рідині) і в сироватці крові, показник місцевої продукції даних чинників значно перевершує рівні системної продукції і може свідчити про їх внутріш-

ньоочний синтез. Ці дані дозволяють припускати домінуюче значення локального конфлікту при запальному захворюванні очей [6].

Метою дослідження було вивчити активність запального процесу у хворих на герпетичний кератит за рівнем прозапальних цитокінів у слезній рідині.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. На базі «Центру мікрохірургії ока» нами обстежено 100 (100 очей) хворих на герпетичний кератит та 28 (28 очей) здорових людей, які склали групу контролю.

Концентрацію прозапальних цитокінів інтерлейкін (ІЛ) ІЛ1- β , ІЛ-8, фактору некрозу пухлин (ФНП)- α та інтерферону (ІФ)- γ у слезному секреті визначали загальноприйнятим методом — твердофазним імуноферментним аналізом з використанням тест-систем (ООО «Цитокин» та «Протеиновый контур», Росія) згідно протоколів виконання методики, що додаються до набору реагентів. Чутливість тесту для ІЛ1- β становила 6 пкг/мл, ІЛ-8 — 20 пкг/мл, ФНП — 2 пкг/мл. Оптичну щільність виміряли на фотометрі Multiscan (Labsystems, Фінляндія), побудову калібрувальних кривих та обчислення концентрації цитокінів здійснювали з використанням відповідних стандартів. Концентрацію цитокінів виражали у пкг/мл.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Частота виявлення цих цитокінів у слезній рідині в обстежених групах мала певні відмінності (таблиця 1). ІЛ-1 визначався лише у 3 (10,7%) з 28 здорових осіб, у 40 (64,5%) з 62 хворих на рецидивуючий офтальмогерпес та у 11 (29,0%) з 38 пацієнтів з первинним герпетичним кератитом.

© С. О. Риков, М. А. Знаменська, 2009.

Таблиця 2

Концентрація прозапальних цитокінів у сльозному секреті при офтальмогерпесі, пкг/мл

Групи обстежених	n	ІЛ-1	ІЛ-8	ФНП
Хворі на первинний офтальмогерпес	38	(142,55±22,64)*	(624,73±53,12)*	(92,26±22,18)*
Хворі на рецидивуючий офтальмогерпес	62	(34,92±21,09)*#	(314,26±28,33)#	(43,54±34,41)*
Здорові особи	28	86,61±26,35	282,34±44,92	—

Примітки: 1. * — різниця відносно показника контрольної групи достовірна (p < 0,05); 2. # * — різниця достовірна відносно показника хворих на первинний офтальмогерпес (p < 0,05).

Для ІЛ-8 ці показники склали відповідно: 11 (39,3%) з 29 у здорових, 53 (85,5%) з 62 при рецидивуючому і 23 (60,5%) з 38 при первинному офтальмогерпесі. Тобто, частота виявлення цих цитокінів при офтальмогерпесі була значно вища порівняно з контролем, до того ж вони частіше виявлялися при рецидиві, ніж при первинному захворюванні.

ФНП у сльозній рідині обстежених здорових осіб не виявлявся, водночас у хворих на офтальмогерпес частота виявлення цього цитокіну була доволі високою, він визначався у 31 (50,0%) з 62 зразків від хворих на рецидивуючий офтальмогерпес і у 13 (34,2%) з 38 — хворих первинним офтальмогерпесом.

Таблиця 1

Частота виявлення прозапальних цитокінів у сльозному секреті при офтальмогерпесі, абс. ч. (%)

Групи обстежених	n	ІЛ-1	ІЛ-8	ФНП	ІФ-γ
Хворі на первинний офтальмогерпес	38	11 (29,0)*	23 (60,5)*	13 (34,2)*	3 (7,9)
Хворі на рецидивуючий офтальмогерпес	62	40 (64,5)*#	53 (85,5)*#	31 (50,0)*	4 (6,5)
Здорові особи	28	3 (10,7)	11 (39,3)	—	1 (3,6)

Примітки: 1. * — різниця відносно показника контрольної групи достовірна (p < 0,05); 2. # * — різниця достовірна відносно показника хворих на первинний офтальмогерпес (p < 0,05).

Тобто частота виявлення основних прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та ІЛ-8) у сльозному секреті при офтальмогерпесі у кілька разів вища ніж у контролі, а ФНП у контролі не виявляється зовсім, що відповідає даним літератури. Синтез цитокінів є процесом, що індукується [1]. Більшість цитокінів не індукуються клітинами поза запальною реакцією і імунною відповіддю. Експресія генів цитокінів починається у відповідь на проникнення у організм патогенів, антигенне подразнення або пошкодження тканин.

Частота визначення гама-інтерферону в усіх трьох групах була низькою і не перевищувала 10%, цей цитокін було знайдено лише в одного (3,6%) здорового обстеженого, у 4 (6,5%) зразках хворих на рецидив і в трьох (7,9%) хворих на первинний офтальмогерпес.

Враховуючи низьку частоту виявлення цього інтерферону і надто суттєві розбіжності значень його концентрації, ми вважали недоцільним подальший аналіз цих даних. Тому далі розглянуто концентрації трьох прозапальних цитокінів — ІЛ-1, ІЛ-8 і ФНП — у сльозному секреті хворих на офтальмогерпес (таблиця 2).

Як видно з даних, наведених у таблиці, концентрація усіх трьох вивчених прозапальних цитокінів була значно підвищена у хворих на первинний офтальмогерпес порівняно з контролем (p < 0,05).

Активація секретії прозапальних цитокінів при первинному офтальмогерпесі свідчить про посилення процесів ранньої індукованої і більш відстроченої адаптивної імунної відповіді на патогенні екзогенні мікроорганізми у гострому періоді захворювання.

У пацієнтів з рецидивуючою формою захворювання рівень ІЛ-1 у сльозній рідині був нижче за показник у осіб контрольної групи і за таких у хворих на первинний офтальмогерпес (p < 0,05). Концентрація ІЛ-8 при рецидивуючому офтальмогерпесі виявилася зниженою порівняно з первинним (p < 0,05), але достовірно не відрізнялася від контролю (p > 0,05). Водночас рівень ФНП, який не визначався у сльозній рідині здорових обстежених, був так само знижений у пацієнтів з рецидивуючим офтальмогерпесом порівняно з показниками при обстеженні осіб з первинним захворюванням. Така картина імунної реакції при рецидивуючому офтальмогерпесі відображає низький рівень відповіді перебігу запального процесу, тобто у таких пацієнтів захисні функції місцевого імунітету виявляються значно зниженими.

Висновки. При первинному та рецидивуючому офтальмогерпесі в місцевому імунітеті ока спостерігаються різноспрямовані процеси. В разі первинного захворювання розвивається активна запальна реакція, що виражається у значному підвищенні концентрацій прозапальних цитокінів, а саме ІЛ-1, ІЛ-8 і ФНП, у сльозному секреті. Проте при рецидивуючому офтальмогерпесі не відбувається розвитку активної запальної реакції, яку при гострому періоді захворювання слід розцінювати як захисний механізм, спрямований на знешкодження вірусного патогену. Це демонструє відсутність підвищення концентрації ІЛ-8 та зниження рівня ІЛ-1 у сльозному секреті цих хворих. Тобто вивчення вмісту прозапальних цитокінів підтвердило порушення місцевого імунітету ока, особливо виражене при рецидивуючому офтальмогерпесі.

Проведені дослідження рівня прозапальних цитокінів вказують на необхідність застосування при герпетичному кератокон'юнктивіті імунокори-

гуючої терапії, направленої як на підсилення протівірусного імунітету, так і на послаблення гострого запального процесу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н., Мезенцева М. В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 3-7.
2. Караулов А. В. Клиническая иммунология. Учебник для ВУЗов, 1999. — 604 с.
3. Козлов В. А. Некоторые аспекты проблемы цитоки-

нов // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 5-8.

4. Хаитов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидоровч И. Г. Иммунология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
5. Образцова Е. Н. Анализ состава цитокинов слезной жидкости и сыворотки крови в норме и при некоторых видах офтальмопатологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996. — 21 с.
6. Шаимова В. А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз / В. А. Шаимова // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 13-15.

Поступила 1.07.2009.

Рецензент канд. мед. наук Л. Н. Величко

ACTIVITY OF THE INFLAMMATORY PROCESS IN PATIENTS WITH HERPETIC KERATITIS ACCORDING TO THE LEVEL OF ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE TEAR

Rykov S. A., Znamenskaya M. A.

Kiev, Ukraine

Different tendencies of the processes in the local eye immunity in primary and recurrent ophthalmoherpes are determined by the authors. In case of the primary disease an active inflammatory reaction developed (increase of IL-1, IL-8 and TNF concentration in tears). In case of recurrent disease the increase of IL-8 concentration and decrease of IL-1 in tears is absent. This indicates local eye immunity disorder. This research shows the necessity of immunocorrective therapy of herpetic keratitis, which should be directed both at antiviral immunity enhancement and reduction of the acute inflammatory process.



УДК 617.713-002-02:616.523-039.35—85-036.8

ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКИМИ КЕРАТИТАМИ

Т. Б. Гайдамака, ст. н. с.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины»

В статті викладені результати вивчення можливостей медичної реабілітації хворих з наслідками герпетичного кератиту.

У 230 пацієнтів з рецидивуючим герпетичним кератитом проаналізована ефективність запропонованого авторами протирецидивного лікування.

Комплекс модифікованого протирецидивного лікування, що включає: удосконалення діагностики герпетичного кератиту, розробку показників розвитку рецидивів захворювання та виникнення місцевої алергічної реакції, застосування алергометричної методики введення герпетичної вакцини у всіх хворих незалежно від характеру рецидивів, а також використання в терапії препаратів, які покращують мікроциркуляцію і трофіку тканин, — дозволив значно покращити реабілітацію хворих та запобігти рецидиву процесу у 80,3% пацієнтів.

Ключевые слова: герпетический кератит, протирецидивное лечение, эффективность.

Ключові слова: герпетичний кератит, протирецидивне лікування, ефективність.

Введение. Герпесвирусная инфекция — распространенное заболевание человека, по данным ВОЗ, занимающее второе место (15,8%) после гриппа среди причин смертности от вирусных заболеваний.

В структуре офтальмогерпеса доминирует воспаление роговицы глаза — кератит (среди взрослых 20-57%, а среди детей 70-80% от числа всех воспалительных заболеваний роговицы) [8, 10].

По данным профессора Ю. Ф. Майчука, с вирусом простого герпеса связано 66,6% случаев патологии роговицы, 55,1% язвенных поражений и более 60% — роговичной слепоты [13].

Герпетические кератиты (ГК) занимают особое место среди воспалительных заболеваний пе-

© Т. Б. Гайдамака, 2009.