

На правах рукописи

Зайнутдинова Гузель Халитовна

**ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ
ПРИ ОСТРЫХ ПЕРЕДНИХ УВЕИТАХ,
ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗА И ТЕРАПИИ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Уфа – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»

Научный доктор медицинских наук, профессор
консультант: Бикбов Мухаррам Мухтарамович

Официальные **Ярилин Александр Александрович**
оппоненты: доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН
Федеральное Государственное бюджетное
учреждение «Государственный научный центр
«Институт иммунологии» Федерального медико-
биологического агентства России
заведующий отделом клеточной иммунологии
Жестков Александр Викторович
доктор медицинских наук, профессор
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский
университет» Минздравсоцразвития России
заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии,
аллергологии
Азнабаева Лилия Фаритовна
доктор медицинских наук
ГБОУ ВПО «Башкирский Государственный медицинский
университет» Минздравсоцразвития России
профессор кафедры оториноларингологии
Ведущая Учреждение РАН «Институт иммунологии и физиологии
организация: Уральского отделения Российской Академии наук»

Защита состоится «25» мая 2012 г. в 11⁰⁰ часов на заседании Объединенного диссертационного совета ДМ 208.006.05 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Автореферат разослан «__» _____ 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Лукманова Клара Абдулловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Исследованиями последних лет установлено ведущее значение в иммунопатогенезе воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаза – увеитов - нарушений иммунологического реагирования [Дроздова Е.А., 2007; Слепова О.С. и др., 2007; 2008; Шевчук Н.Е., 2009; Caspi R., 2008; Sonoda K.H., 2008; Sugita S., 2009; Mochizuki M., 2009; 2010]. Увеиты относятся к иммуноопосредованным воспалительным заболеваниям, характеризующимся нарушением регуляции иммунитета, хроническим воспалением и повреждением тканей [Ильина Н.И., Гудима Г.О., 2005].

Актуальность изучения иммунных реакций, играющих основную роль в развитии и патогенезе увеитов, обусловлена высокой заболеваемостью, частыми рецидивами и тяжелыми исходами, приводящими к инвалидизации людей трудоспособного возраста. В развитых странах число заболевших увеитом ежегодно составляет 15-38 человек на 100 тыс. населения, среди которых 10-35% становятся слепыми или слабовидящими [Катаргина Л.А., Архипова Л.Т., 2004; McCluskey P.J., 2000; Grunwald, L. et al., 2011]. В последние годы рядом авторов отмечается рост удельного веса увеитов герпетической этиологии и связанных с системными заболеваниями, в том числе ревматическими. Исследования иммунного статуса больных увеитом при ревматических заболеваниях и герпетической инфекции проводились В.Б. Мальхановым (1997), Г.К. Мамбеткуловой (2000), А.З. Сафиной (2004), Л. Ш. Ишбердиной (2005), Е.А. Дроздовой (2006), J.H. Chang et al. (2005), L. Du et al. (2009). Однако эти данные не систематизированы и разрозненны.

Известно, что центральная модуляция функций иммунной системы может осуществляться через эндокринную систему [Kvetnoy I.M., 2002]. При этом в формировании ключевых связей между нейроэндокринной и иммунной системой участвуют иммунорегуляторные цитокины [Акмаев И.Г., 2003; Симбирцев А.С., 2004; Ярилин А.А., 2010; Besedovsky H.O. et al., 2010]. При развитии воспалительных реакций повышенные концентрации

провоспалительных цитокинов могут усиливать повреждение тканей глаза, защита против которого осуществляется через активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [Elenkov I.J., 2004; Pinto R.A., 2006].

Эндогенные глюкокортикоиды (ГК) являются одними из ключевых гуморальных регуляторов активности иммунной системы. Совместно с катехоламинами они могут подавлять продукцию провоспалительных (IL-12, TNF- α , IF- γ и т.д.) и стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-4, TGF- β) [Акмаев И.Г., 2001; Dunn A.J., 2000; Pinto R.A. et al., 2006]. Однако в научной литературе о гормональных отклонениях и их значении в клиническом течении увеитов имеются лишь немногочисленные сведения [Комаров О.С., 2006; Mastorakos G. et al., 1995; Dujic M., 1998; Miyamoto N. et al., 1999].

Острые передние увеиты имеют высокую ассоциацию с антигенами гистосовместимости I класса, в частности HLA-B27, частота встречаемости которого в разных популяциях варьирует от 19 % до 82 %, составляя в среднем 50 % [Huhtinen M. et al., 2000; Pathanapitoon K. et al., 2002; Chang J. H. et al., 2005]. Однако возможное участие других аллелей антигенов HLA I класса в развитии этой офтальмопатологии остается малоизученным.

Вышеизложенное диктует необходимость исследований механизмов иммуно - гормональных взаимосвязей при острых передних увеитах вирусной этиологии и ревматических заболеваниях, что может внести существенный вклад в понимание патогенеза, прогнозирование клинического течения, повышение эффективности ранней диагностики, лечения, профилактики рецидивов и осложнений.

Цель исследования

Определение особенностей иммуно-гормональной регуляции и значимости латентной герпесвирусной инфекции в патогенезе острых передних увеитов, оценка эффективности применения препарата Панавир в комплексной терапии больных.

Задачи исследования

- 1 Определить клинические особенности и гендерные отличия при острых передних увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями или герпесвирусной инфекцией (вирус простого герпеса, Эпштейна-Барр и цитомегаловирус).
- 2 Оценить значение герпесвирусных инфекций в патогенезе острого переднего увеита на основании исследований биоматериала из конъюнктивы, специфических антител в сыворотке крови.
- 3 Изучить особенности цитокиновой регуляции при острых передних увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями и герпетической инфекцией, на основе исследования содержания интерлейкина-1 β , рецепторного антагониста интерлейкина-1 β , интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерферона- α , аутоантител к интерферону- α , интерферона- γ , фактора некроза опухоли- α , васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке крови больных.
- 4 Исследовать у больных острыми передними увеитами уровни пролактина, тиреотропина, тиреоидных гормонов, тестостерона, кортизола в сыворотке крови и чувствительность лимфоцитов к кортизолу.
- 5 Провести корреляционный анализ между уровнями цитокинов, гормонов и специфических противовирусных иммуноглобулинов класса G у больных острыми передними увеитами, установить клиническое значение выявленных взаимосвязей.
- 6 Оценить диагностическое и прогностическое значение аллелей антигенов гистосовместимости I класса (HLA) в развитии острых передних увеитов при ревматических заболеваниях и герпетической инфекции.
- 7 Разработать схему комплексной терапии с применением препарата Панавир, оценить ее эффективность у больных острыми передними увеитами.

Научная новизна

Впервые у больных острыми передними увеитами, ассоциированными с ревматическими заболеваниями и герпетической инфекцией, установлены особенности взаимодействия иммунной и гормональной систем,

закрывающиеся в сопряженных изменениях концентраций цитокинов, кортизола, тиреоидных гормонов, пролактина и титров специфических антител к вирусам группы герпеса в сыворотке крови, степень десинхронизации которых зависит от тяжести и длительности клинического течения, рецидивирования заболевания.

Установлена клиничко-патогенетическая значимость латентных герпетических инфекций, обусловленных преимущественно вирусом простого герпеса типа 1, реактивация которых способствует развитию тяжелого течения острых передних увеитов у больных с ревматическими заболеваниями.

При острых передних увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями, установлены иммуно-лабораторные критерии развития неблагоприятного затяжного течения заболевания: концентрация васкулоэндотелиального фактора роста - VEGF более 750 пг/мл, фактора некроза опухоли- α - от 50 до 100 пг/мл, интерферона- γ - ниже 10 пг/мл.

Показано, что высокий риск развития острого переднего увеита у пациентов с ревматоидными артритом ассоциирован с наличием антигенов HLA-A25, HLA-B27 и HLA-B51, анкилозирующими артритом - HLA-A26, HLA-B22, HLA-B27, HLA-B51, герпетической инфекцией - HLA-A26, HLA-A30, HLA-B44, HLA-B51, HLA-B53.

Разработана схема комплексной терапии острых передних увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями и вирусной этиологией, с включением препарата Панавир, обладающего поливалентной противовирусной активностью и способствующего индукции эндогенного интерферона.

Научная новизна исследования подтверждена патентами Российской Федерации на изобретения № 2287164 от 10.11.2006 г., № 2314534 от 10.01.2008 г. и № 2325657 от 27.05.2008 г.

Практическая значимость работы

У пациентов с острыми передними увеитами с целью ранней диагностики и адекватного подхода к терапии рекомендуется определять в динамике лечения

антигены вируса простого герпеса типа 1 в биоматериале из конъюнктивы, ранние антитела к вирусам семейства Herpesviridae (вирус простого герпеса типа 1, 2, Эпштейна-Барр и цитомегаловирус), титры специфических иммуноглобулинов класса М и G в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Установление активации вирусной инфекции может быть прогнозом тяжелого клинического течения заболевания.

Установлено, что изучение состава аллелей антигенов I класса гистосовместимости при острых передних увеитах имеет важное диагностическое значение для формирования групп риска развития ревматического заболевания и увеита у пациентов с ревматическими заболеваниями, который повышается при обнаружении аллелей HLA-A25, HLA-B27 и HLA-B51 - при ревматоидных артритах; HLA-A26, HLA-B22, HLA-B27, HLA-B51 - при анкилозирующих артритах; HLA-A26, HLA-A30, HLA-B44, HLA-B51, HLA-B53 - при герпетической инфекции.

Исследование в динамике острого переднего увеита уровней тиреотропина, пролактина, тиреоидных гормонов, кортизола и тестостерона (у мужчин) в сыворотке крови позволяет оценить состояние гормонального гомеостаза для прогнозирования тяжести клинического течения этого заболевания и проведения адекватной терапии.

Маркерами развития тяжелого течения острых передних увеитов являются ассоциированность с ревматическими заболеваниями и обострение герпетической инфекции; высокие уровни фактора некроза опухоли- α , васкулоэндотелиального фактора роста, низкие значения содержания интерферона- γ ; низкие уровни кортизола на фоне высоких значений тестостерона в сыворотке крови.

Дополнение комплексной терапии острых передних увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями и герпетической инфекцией, препаратом с противовирусной активностью – Панавир, позволяет в короткие сроки купировать клинические проявления заболевания, сокращая сроки пребывания больных в стационаре.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований, включающие определение цитокинового и гормонального статуса пациентов, разработанные способы прогноза клинического течения передних увеитов и схемы их лечения используются в работе консультативной поликлиники, клинических отделений Государственного бюджетного учреждения «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан» (г. Уфа), офтальмологической службы Муниципального учреждения «Городская клиническая больница» (г. Ишимбай), Муниципального учреждения «Городская клиническая больница» (г. Сибай) и Муниципального учреждения «Городская поликлиника № 52» (г. Уфа).

Основные положения и выводы диссертационной работы используются в учебном процессе на курсах повышения квалификации по инфекционным и воспалительным заболеваниям глаз для врачей-офтальмологов на базе Государственного бюджетного учреждения «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», Государственного бюджетного образовательного учреждения «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Результаты работы легли в основу методических рекомендаций Министерства здравоохранения Республики Башкортостан «Прогнозирование клинического течения воспалительных заболеваний глаз» (Уфа, 2010). По материалам диссертации получено 3 патента Российской Федерации на изобретения.

Положения, выносимые на защиту

- 1 Острые передние увеиты, ассоциированные с ревматическими заболеваниями, часто имеют тяжелое течение, наиболее выраженное у женщин с ревматизмом. Острый герпетический увеит по степени тяжести клинического течения не имеет гендерных различий.
- 2 В развитии острых передних увеитов важное значение имеет активация латентной герпесвирусной инфекции, выявляемой по обнаружению антигенов

вируса простого герпеса типа 1 в биоматериале из конъюнктивы, нарастанию титров специфических антител класса G к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу в сыворотке крови, с более тяжелым течением заболевания при исходно высоких титрах специфических антител.

3 В патогенезе острых передних увеитов отмечается повышение содержания в крови TNF- α , IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IF- α , IF- γ и IL-4. Ассоциация острого переднего увеита с ревматическими заболеваниями характеризуется наиболее высокими ($p < 0,001$) концентрациями TNF- α , IL-1 β , IL-6 и VEGF в сыворотке крови. При острой герпетической инфекции наиболее выражено повышение содержания в крови TNF- α , IL-1RA, IF- γ .

4 У больных острыми передними увеитами, ассоциированными с ревматическими заболеваниями, уровень кортизола и чувствительность лимфоцитов к нему не отличаются от контроля, при остром герпетическом увеите – повышаются. Лечение больных глюкокортикоидными препаратами приводит к снижению концентрации в крови кортизола и числа чувствительных к нему лимфоцитов.

5 В патогенезе острых передних увеитов имеет значение десинхронизация функций иммуно-эндокринной регуляции, характеризующаяся при ассоциации с ревматическими заболеваниями разнонаправленными изменениями уровней IL-6 и кортизола, с герпетической инфекцией – однонаправленными связями между концентрациями ауто-АТ к IF- α и кортизола, TNF- α и пролактина, IL-1 β и свободного тироксина. Межгормональные взаимодействия характеризуются прямой корреляцией уровней кортизола и гормонов щитовидной железы и обратной – концентраций кортизола и тиреоглобулина в сыворотке крови.

6 Риск развития острого переднего увеита у больных с ревматоидными артритами повышается при наличии антигенов HLA-A25, HLA-B27, HLA-B51; с анкилозирующими спондилоартритами - HLA-A26, HLA-B22, HLA-B27, HLA-B51; с герпетической инфекцией – HLA-A26, HLA-A30, HLA-B44, HLA-B51, HLA-B53. Маркером тяжелого течения увеита у пациентов с ревматоидными артритами является антиген HLA-A25 ($p < 0,05$).

7 Комплексная патогенетически ориентированная терапия больных острым передним увеитом с включением препарата Панавир способствует снижению концентрации антител к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу в сыворотке крови, сокращает сроки выздоровления.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы представлены на всероссийских и региональных научно-практических конференциях: научно-практической конференции офтальмологов «Актуальные вопросы офтальмологии» (Челябинск, 2004); Всероссийской конференции молодых ученых «Advances in ophthalmology» (Москва, 2008); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2008); научно-практической конференции «Актуальные проблемы офтальмологии» (Уфа, 2009); научно-практической конференции с международным участием «Школа регионального офтальмохирурга» (Уфа, 2009); IX съезде офтальмологов России (Москва, 2010); Всероссийской научно-практической конференции по офтальмологии (Вологда, 2010); III Российском общенациональном офтальмологическом форуме (Москва, 2010); научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» (Уфа, 2010; 2011); научно-практической конференции «Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов» (Астрахань, 2011).

Диссертация апробирована на ученом совете Государственного бюджетного учреждения «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан» (протокол № 1 от 18 января 2012 года), заседании Объединенного диссертационного совета ДМ 208.006.05 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (протокол от 9 февраля 2012 г. № 13).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, в том числе 12 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации. Новизна исследования подтверждена 3 патентами Российской Федерации на изобретения.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 242 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы. Работа иллюстрирована – 54 таблицами и 26 рисунками. Библиографический указатель включает 374 источника (120 - отечественных и 251 - зарубежных).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского регионального фонда фундаментальных исследований "Поволжье-РБ" 2011 года, проект № 11-04-97001.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа основана на результатах клинического и лабораторного обследования 336 пациентов с острыми передними увеитами (ОПУ). Среди них было 174 (51,8%) мужчины и 162 (48,2%) женщины в возрасте от 18 до 72 лет ($46,5 \pm 2,7$ лет), пролеченных за 2003-2010 годы в стационаре Государственного бюджетного учреждения «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан». Контрольную группу составили лица ($n=656$) того же возраста ($42,1 \pm 3,2$ лет) без ревматических заболеваний.

Для установления этиологического диагноза всем больным проводилось общее клиническое и офтальмологическое обследование, включавшее консультации специалистов, лабораторные исследования.

Герпесвирусную этиологию ОПУ устанавливали по совокупности клинико-инструментальных и лабораторных исследований: наличие помутнений на

роговице как следствия герпетического кератита (6,9%); герпетических высыпаний на коже век и переносицы (30,0%), губ (17,2%), носо-губной области (8,3%), носа (5,0%), которые имелись до лечения или развивались в процессе проводимой терапии. Для подтверждения диагноза герпетического увеита учитывались также результаты очаговой аллергической пробы на внутрикожное введение герпетической вакцины, которая проводилась по стандартной методике [Каспаров А.А., 1972], также определение антигенов в биоматериале из конъюнктивы и титров специфических антител к вирусу простого герпеса 1 типа в сыворотке крови.

Верификация клинического диагноза системного ревматического процесса проводилась ревматологом. Состояние ревматического заболевания на момент обследования и лечения острого переднего увеита (или обострения хронического увеита) оценивалось ревматологом как период ремиссии или подострого течения.

Все пациенты были распределены на 2 группы: 1-я - с острыми передними увеитами (ОПУ), ассоциированными с ревматическими заболеваниями (РЗ) – 191 (56,8%); 2-я – с ОПУ при герпетической инфекции – острыми герпетическими увеитами (ОГУ) 145 (43,2%) человек (табл. 1).

Таблица 1 - Распределение обследованных больных по этиологии, эпизоду и длительности течения острого переднего увеита

Острые передние увеиты	Эпизод болезни				Длительность болезни			
	Первая атака		Рецидив		до 1 месяца		более 1 месяца	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
При ревматических заболеваниях, в т.ч.:	108	58,3	83	41,7	87	45,5	104	54,5
- ревматоидном артрите	25	23,1	27	32,5	23	26,4	29	27,9
- ревматизме	14	13,0	11	13,3	10	11,5	15	14,4
- спондилоартритах, в т. ч.:	69	63,9	45	54,2	54	62,1	60	57,7
реактивном артрите и болезни Рейтера	12	17,4	9	20,0	8	14,8	13	21,7
анкилозирующем спондилоартрите	19	27,5	24	53,3	27	50,0	16	26,7
«недифференцированной» спондилоартропатии	38	55,1	12	26,7	19	35,2	31	51,6
При герпетической инфекции	69	47,6	76	52,4	82	56,6	63	43,4
В целом	177	52,7	159	47,3	169	50,3	167	49,7

Согласно международной классификации увеитов [Deschenes J. et al., 2008], в каждой из групп выделяли три подгруппы по степени тяжести клинического течения ОПУ. При легкой степени тяжести отмечалась клеточная реакция влаги передней камеры глаза (феномен Тиндаля) до 1 балла (0-15 клеток), незначительный отек радужки, вялая световая реакция зрачка (отсутствие или единичные синехии); средней - клеточная реакция влаги передней камеры до 3-х баллов (до 26-50 клеток), серозный экссудат, выраженный отек радужки, задние плоскостные синехии; тяжелой – клеточная реакция влаги передней камеры 4 балла (>50 клеток), фибринозный экссудат, гипопион, множественные (круговые) задние плоскостные синехии, гониосинехии, рубеоз и неоваскуляризация радужки.

Традиционная терапия ОПУ включала применение антибактериальных, противовоспалительных, антиаллергических, при необходимости - противогрибковых, гипотензивных препаратов по известным схемам и дозировкам [Каспаров А.А., 1989; Майчук Ю.Ф., 2000]. Из нестероидных противовоспалительных средств назначали: диклофенак 3,0 внутримышечно или мовалис 0,005 по 1 таблетке 2 - 3 раза в день, или найз 0,1 г по 1 таблетке 2 - 3 раза в день, или сульфасалазин 0,5 г по 1 таблетке 3 раза в день. У больных с ОПУ, ассоциированными с ревматическими заболеваниями, при тяжелом течении заболевания системно применяли глюкокортикоидные препараты (ГК). Преднизолон назначали в дозах 0,5 - 0,8 мг/кг в сутки ежедневно внутрь с постепенным снижением дозы в течение 1,5 - 2,0 месяцев. При тяжелом течении заболевания с генерализацией процесса применяли пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в течение 3-х дней со снижением дозы препарата в течение 2-х недель. Общеукрепляющая и антиоксидантная терапия включала применение витаминов группы В и С.

При ОПУ, ассоциированных с герпетической инфекцией, назначали противовирусную терапию препаратом зовиракс 250,0 мг внутривенно капельно на изотоническом растворе натрия хлорида (200 мл) 3 раза в день (при тяжелом течении) или ацикловир в таблетированной форме по 0,2 г 5 раз в день.

Местно применяли глазные капли Наклоф (Novartis Ophthalmics, Франция) 3 раза в день, дексаметазона 0,1 %-го раствора 3 - 6 раз в день, тауфона 4 %-го раствора 3 раза в день; парабульбарно применяли 0,4 %-ный раствор дексаметазона по 0,5 мл 1 - 2 раза в день, 4 %-ный раствор гентамицина сульфата по 0,5 мл 1 - 2 раза в день.

Нами была разработана собственная схема терапии ОПУ у больных с ревматическими заболеваниями при выявлении признаков реактивации вирусов простого герпеса (ВПГ), Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловируса (ЦМВ). При этом дополнительно к традиционной терапии в 84 случаях ОПУ применяли препарат Панавир (ЗАО «Зеленая дубрава», Россия) растительного происхождения, имеющий поливалентный характер противовирусной активности и способствующий индукции эндогенного интерферона. Основная группа, получавшая препарат Панавир, состояла из 57 больных ОПУ, ассоциированных с РЗ, и 27 – ассоциированных с герпетической инфекцией (ОГУ). Препарат вводили внутривенно струйно № 2 - 5 (в зависимости от степени тяжести), с перерывом 18 часов между инъекциями.

В основной группе исключали пульс-терапию глюкокортикоидными препаратами, но не отменяли прием преднизолона, рекомендованный ревматологом, в дозе не более 15 мг в день. Препарат дексазона при этом назначали только местно в виде инстилляций 0,1 % раствора от 3 до 6 раз в день и локальных инъекций 0,4 %-0,5 мл 1-2 раза в день №10 в зависимости от тяжести течения увеита.

Пациентам с ОГУ назначали препарат дексазона 0,4 %-ный раствор 1 раз в день по 0,5 мл парабульбарно от 1 до 3 дней под контролем клинико-биомикроскопической картины глаза.

У обследованных больных проведены лабораторные исследования, включавшие определение специфических антител (АТ) к ранним и предранним белкам и уровней титров специфических антител класса М, G (Ig М, G) к ВПГ и ЦМВ, АТ к раннему (ЕА), капсидному (VCA) и ядерному (ЕВNA-2-1) антигенам ВЭБ, уровней цитокинов: интерлейкина-1 β , 4, 6 (IL-1 β , IL-4, IL-6), интерферона- α , γ (IF- α , IF- γ), фактора некроза опухоли- α (TNF- α),

васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), рецепторного антагониста интерлейкина-1 β (IL-1RA), аутоантител к IF- α (аутоАТ к IF- α), гормонов в сыворотке крови и аллелей антигенов гистосовместимости I класса (HLA-I) на лимфоцитах крови, чувствительности лимфоцитов к кортизолу, антигенов вируса простого герпеса 1 типа (АГ ВПГ-1) в соскобах с конъюнктивы глаза (табл. 2).

Взятие крови из локтевой вены обследуемых больных осуществляли в 8 часов утра натощак в 2 пробирки (по 5 мл). Кровь для последующего выделения лимфоцитов, HLA-типирования и определения кортизол-чувствительности стабилизировали гепарином (1 капля). Для определения содержания гормонов, цитокинов, специфических АТ к вирусам ВПГ, ЦМВ и ВЭБ и ранних АТ к ВПГ и ЦМВ сыворотку отделяли центрифугированием в течение 30 минут при 3000 об/мин.

Таблица 2 – Общая характеристика проведенных лабораторных исследований у больных с острыми передними увеитами и здоровых доноров

Лабораторные показатели	здоровые доноры	Число обследованных пациентов с ОПУ (абс. ч.)	
		герпетические	ассоциированные с ревматическими заболеваниями
Уровни IL-1 β , IL-1RA, IL-4, IL-6, VEGF, TNF- α , IF- α , IF- γ , аутоАТ к IF- α в сыворотке крови (ИФА)	41	118	134
Антигены вируса простого герпеса типа 1 (РИФ)	67	145	191
Содержание специфических IgM и G к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, ранних АТ к ВПГ типа 1, 2 и ЦМВ в сыворотке крови (ИФА)	12	31	49
Содержание гормонов (кортизол, тестостерон, пролактин, тиреотропин, тироксин, трийодтиронин), аутоантител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови (ИФА)	15	125	111
Чувствительность лимфоцитов крови к кортизолу (РИА)	10	16	21
Аллели антигенов гистосовместимости I класса (HLA-I) на лимфоцитах (микролимфоцитотоксический тест)	573	42	106
Содержание в крови гликозаминогликанов (ионообменная хроматография)	11	-	27

Количественное определение цитокинов (IL-1 β , IL-1RA, IL-4, IL-6, TNF- α , IFN- α , IFN- γ), аутоАТ к IFN- α , VEGF в сыворотке крови пациентов проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) согласно инструкциям, предлагаемым производителем тест-систем – фирмой «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Уровни АТ к ранним белкам ВПГ типа 1, 2 и ЦМВ, АТ классов IgM и IgG к ВПГ, ЦМВ и ВЭБ определяли путем титрования парных сывороток крови в иммуноферментном анализе (ИФА) с использованием тест-систем ЗАО БТК «Биосервис» (Москва, Россия) и «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Антигены ВПГ в соскобах с конъюнктивы больных определяли методом прямой иммунофлюоресценции с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Биоматериал для исследования получали методом скарификации конъюнктивы у больных ОПУ с помощью офтальмологического скальпеля.

Определение содержания гормонов: пролактина (ПРЛ), тиреотропина, кортизола, тестостерона, тиреоглобулина, свободного трийодтиронина, свободного тироксина, а также антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови осуществляли методом ИФА согласно инструкциям, предлагаемым производителем тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) в клинической лаборатории ГБУ «Уф НИИ ГБ АН РБ» совместно с с.н.с., д.б.н. Шевчук Н.Е. (зав. лаб., к.м.н. Халимов А.Р.). Результаты выражали в стандартных единицах, принятых для каждого гормона.

Определение чувствительности лимфоцитов крови к кортизолу (с расчетом показателя относительной рецепции кортизола лимфоцитами, %) и одновременно содержания этого гормона в сыворотке крови проводили в Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «БГМУ» Минздравсоцразвития России совместно с зав. лаб. д.м.н., проф. В.В. Сперанским методом радиоиммунного анализа с помощью наборов реактивов фирмы «РИА-КОРТИЗОЛ-СТ» (Минск, Беларусь).

Антигены HLA-I на лимфоцитах крови исследовали у 148 пациентов с ОПУ в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте в ГУЗ «Республиканская станция переливания крови» совместно с зав. отд., врачом высшей категории Р.Г.

Галимовой. В качестве гистотипирующих стандартов использовали сыворотки Всесоюзного банка гистотипирующих стандартов Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови [Бондаренко А.Л. 1999; Terasaki P.I. et al., 1978].

Полученные данные обработаны стандартными методами параметрической и непараметрической статистики с использованием математико-статистического пакета современных прикладных программ [Боровиков В.П., 2001; Реброва О.Ю., 2006]. Они включали определение дескриптивных статистических данных: среднего выборочного значения (M), среднего квадратичного отклонения (SD), отражающего изменчивость вариационного ряда. Приведенные в работе цифровые данные выражены величиной ($M \pm SD$). Для выявления значимой корреляции использовались методы однофакторного и многофакторного параметрического дисперсионного анализа, основанного на разложении общей дисперсии на составляющие: факторальную и случайную. На основании расчетов определяли коэффициент влияния контролирующего фактора – долю вариационных данных (по отношению к общим значениям).

Статистическая обработка полученных данных при иммуногенетических исследованиях проведена по стандартным формулам [Певницкий Л.А., 1988, Jawahar T. et al., 1985] и с помощью пакета прикладных компьютерных программ «Statistica 5.0». Расчет критерия относительного риска (RR) для оценки силы ассоциации между аллелями производили по формуле Wolf. Различия между показателями оценивали с применением критерия Фишера-Стьюдента, за вероятность различий принимались значения, начиная с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-иммунологическая характеристика больных острыми передними увеитами

Необходимость изучения особенностей иммунологической реактивности у больных ОПУ определяется сложностью этиологической диагностики, которая устанавливается только у 43-80 % больных, склонностью к повторяющимся атакам, высокой частотой осложнений. В связи с этим нами было проведено

клинико-иммунологическое обследование 191 больного ОПУ, ассоциированными с ревматическими заболеваниями (РЗ) и 145 – с герпетическими инфекциями, госпитализированных для лечения в клинику ГБУ «Уф НИИ ГБ АН РБ».

Было установлено, что у 66,0 % пациентов отмечалась средняя и тяжелая степень клинического течения ОПУ, характеризовавшаяся общей астенией, выраженным болевым синдромом в глазу с иррадиацией по ходу тройничного нерва. При биомикроскопическом исследовании наблюдали выраженную смешанную инъекцию сосудов глазного яблока, серозную или фибринозную экссудацию в переднюю камеру глаза, множественные задние синехии, рубец и неоваскуляризацию радужки.

Развитие ОПУ, ассоциированных с РЗ, имело свои особенности течения, зависящие от нозологической формы ревматического заболевания и пола пациентов. Так, возникновение ОПУ на фоне ревматоидного артрита (РА) и ревматизма чаще отмечали у женщин. В то же время, если более тяжелое (средней и тяжелой степени) течение увеита на фоне РА одинаково часто отмечалось как у мужчин, так и женщин (88 % и 79 % соответственно), то на фоне ревматизма – только у женщин (100 %). ОПУ при СПА чаще наблюдали у мужчин с более тяжелым течением на фоне анкилозирующего артрита (АС) и болезни Рейтера (рис. 1). В то же время как ОГУ по степени тяжести клинического течения у мужчин и женщин не различались.

Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о зависимости степени тяжести клинического течения острых передних увеитов от пола пациентов и нозологической формы системного ревматического заболевания, что позволяет выявлять группы риска по развитию тяжелых форм.

В настоящее время большое значение придается латентным герпесвирусам, которые, персистируя в организме хозяина, оказывают иммуносупрессивное воздействие на клеточный иммунитет, что может приводить к вторичному иммунодефициту и осложнять течение различных заболеваний [Abendroth A., Arvin A.M., 2001].

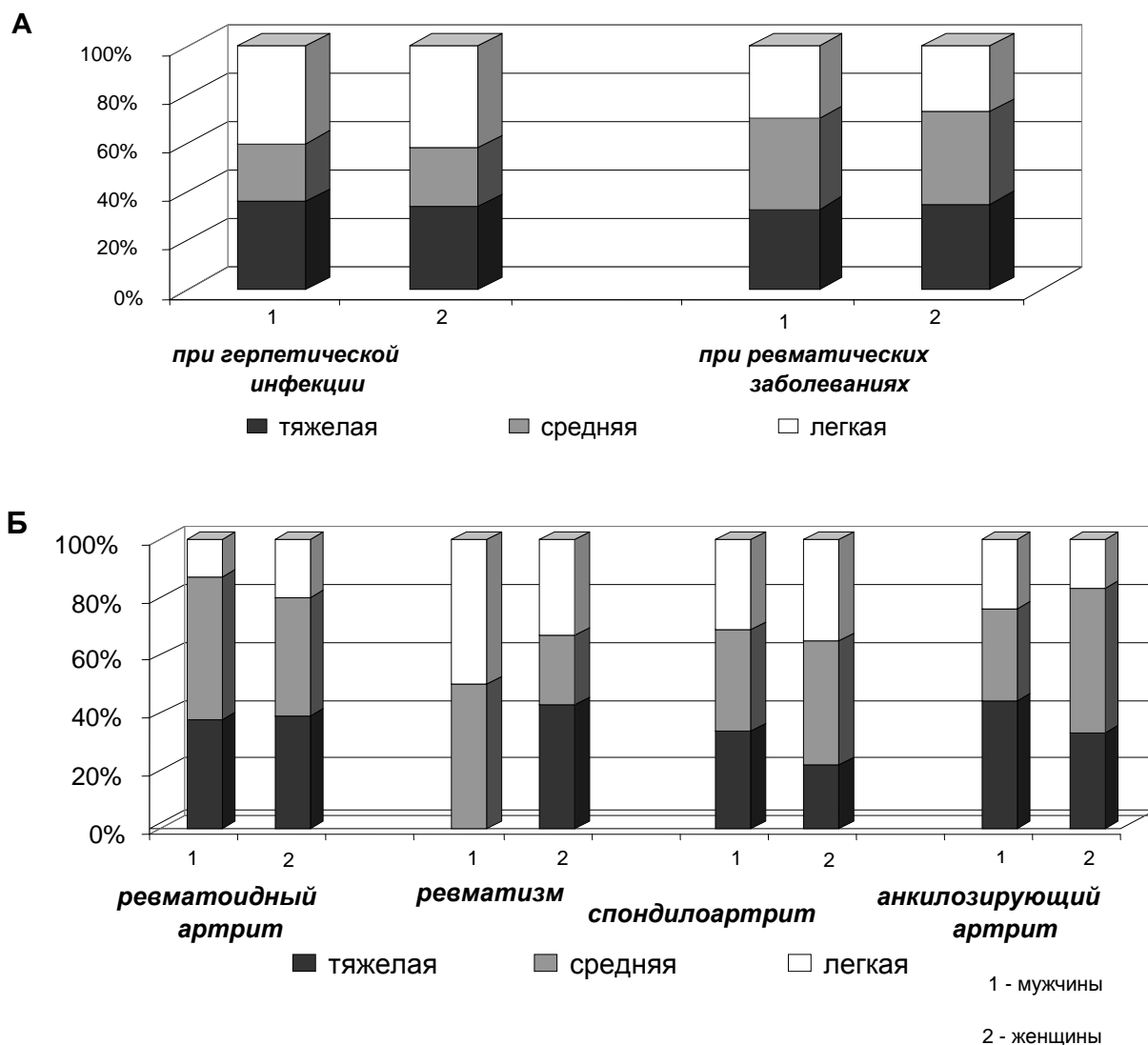


Рисунок 1 А, Б — Количественное распределение больных по степени тяжести клинического течения острого переднего увеита

В связи с этим у пациентов с ОПУ нами проведено определение антигенов вируса простого герпеса в биоматериале с конъюнктивы век иммунофлуоресцентным методом и уровня специфических АТ в сыворотке крови методом ИФА. В сравнении с практически здоровыми лицами у больных ОПУ, ассоциированными с РЗ и герпетической инфекцией, была выявлена более высокая частота обнаружения АГ и АТ к ВПГ (табл. 3). Диагностически значимый уровень иммуноглобулинов класса G к ВПГ (титр специфических $IgG \geq 1:12800$) и частота положительной сероконверсии (подъем титров Ig G в 4 и более раз) у пациентов с ОПУ, ассоциированными с РЗ, и ОГУ определялись значительно чаще по сравнению с группой практически здоровых лиц.

Таблица 3 – Частота выявления антигена вируса простого герпеса в биоматериале с конъюнктивы век и антител к нему в сыворотке крови у больных острыми передними увеитами (%)

Группы Показатели	Практически здоровые лица, n=25	Больные с ОПУ при ревматических заболеваниях		Больные ОГУ	
		HLA B27+ n=54	HLA B27- n=22	HLA B27+ n=30	HLA B27- n=15
Антиген ВПГ в материале с конъюнктивы век (РИФ)	30,0	65,0	64,0	100,0	100,0
Специфические антитела к ВПГ в сыворотке крови (ИФА):					
Ig M (титр $\geq 1:800$)	-	20,4	22,7	30,0	33,3
Ig G (титры до 1:400)	95,0	37,0	41,0	36,9	26,7
Ig G (титры $\geq 1:12800$ и/или сероконверсия)	-	63,0	59,0	63,3	73,3

Диагностически значимый уровень антител к ВПГ в сыворотке крови, служивший критерием наличия герпес-вирусной этиологии ОПУ, был установлен нами ранее по результатам обследования больных острыми герпетическими кератитами древовидной формы. Эти значения составили для Ig M $\geq 1:800$ (на 6-е сутки) и Ig G $\geq 1:12800$ (на 20 сутки) [Мальханов В.Б. и др., 2009].

Исследование АТ к ранним белкам ВПГ типа 1 обнаружило их присутствие в крови у 90 % больных ОПУ, ВПГ типа 2 – у 29 %, ЦМВ – у 36 %. На основании сравнительного анализа частоты обнаружения АТ к ранним белкам ВПГ типов 1 и 2 в сыворотке крови у больных до лечения установлена статистически значимая роль ВПГ типа 1 как в этиопатогенезе ОПУ, ассоциированных с РЗ, так и при остром герпетическом увеите. Более редкое и однократное обнаружение в динамике ОПУ АТ к ранним белкам ВПГ-2 и ЦМВ в сыворотке крови может свидетельствовать об отсутствии особого

клинического значения этих вирусов в патологии сосудистой оболочки глаза, что согласуется с данными В.О. Анджелова с соавт. (2003).

Антитела к EA (раннему), VCA (капсулярному) и EBNA-2-1 (ядерному) антигенам ВЭБ выявляли соответственно в 22 %, 56 % и 100 %; тогда как одновременно ко всем трем его антигенам – лишь в 9 % случаев острого переднего увеита. Сероконверсия в сыворотке крови к EBNA-2-1 ВЭБ в процессе лечения была установлена в 8 % случаев, IgG к ВПГ и/или ЦМВ - в 29 % и 22 %, соответственно. Достоверных различий в частоте их выявления в исследуемых группах не установлено.

Анализ частоты встречаемости высоких уровней специфических Ig G к ВПГ и ЦМВ или сероконверсии выявил, что при ОПУ, ассоциированных с РЗ, тяжелое течение достоверно часто сопровождалось исходно высокими (1:12800) титрами IgG к ВПГ или ЦМВ в сыворотке крови сравнительно с легким (рис. 2).

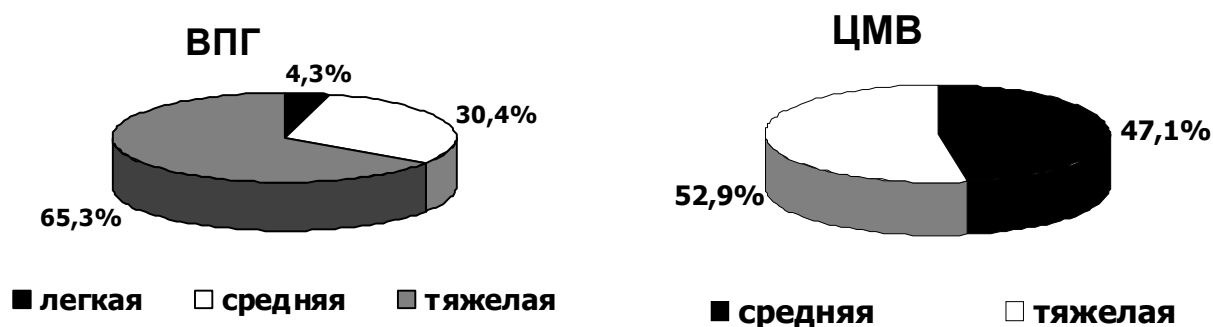


Рисунок 2 – Распределение больных с ревматическими заболеваниями по степени тяжести клинического течения увеита и уровню IgG к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу

В случае ОПУ, ассоциированных с герпетической инфекцией, напротив, в динамике лечения достоверно чаще отмечали сероконверсию по специфическим IgG к ВПГ (55,7 %) и ЦМВ (50,0 %) (рис. 3). Наличие исходно высоких титров антител к ВПГ типа 1 при ассоциированности увеита с РЗ (93 %) позволяет предположить его триггерную роль в развитии аутоиммунных процессов у этих больных.

Следовательно, полученные данные позволяют заключить, что в этиопатогенезе острого переднего увеита большую значимость имеет вирус

простого герпеса типа 1, который может являться основным этиологическим фактором у больных с герпетической инфекцией и триггерным - при увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями.

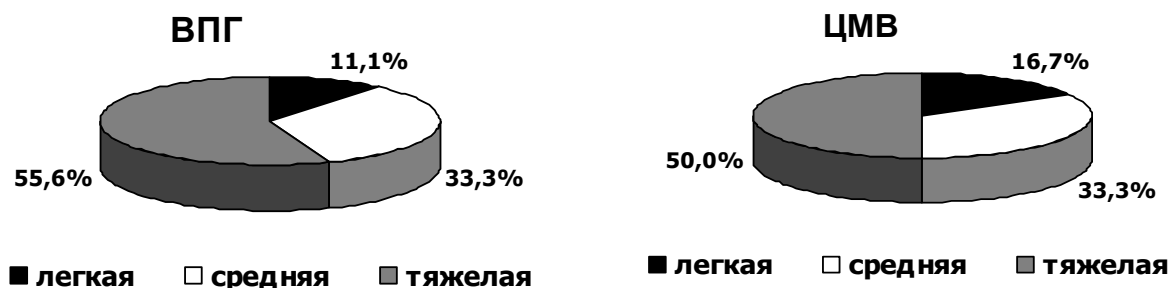


Рисунок 3 – Распределение больных с герпетической инфекцией по степени тяжести клинического течения увеита и уровню IgG к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу

Далее нами были проведены исследования содержания в крови больных ОПУ цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IF- α , IF- γ , TNF- α , VEGF, рецепторного антагониста IL-1 β и аутоантител к IF- α . Исследование содержания цитокинов в крови у больных ОПУ, ассоциированных с РЗ и герпетической инфекцией, показало значительные их изменения на системном уровне в обеих группах (табл. 4). При этом у больных ОПУ на фоне РЗ и ОГУ отмечали повышение концентрации всех исследуемых цитокинов по сравнению с группой контроля: IL-1 β – в 3,2 и 3,8, IL-6 – в 4 и 4,2, TNF- α – в 4,7 и 3,7, IF- α – в 4 и 2,8, IF- γ – в 1,3 и 1,7, IL-4 – в 2,3 и 1,8 раза соответственно, что свидетельствует о развитии в организме острой воспалительной реакции. В периоде раннего выздоровления отмечали снижение концентрации только IF- α и TNF- α у больных ОПУ на фоне ревматических заболеваний. При ОГУ отмечалось снижение уровней TNF- α и IF- γ в крови, остальные показатели оставались повышенными.

Установленное нами исходно высокое содержание в крови у больных VEGF (в 16,4 и 8,8 раза выше, чем в контроле, при ОПУ, ассоциированных с РЗ, и ОГУ, соответственно) отражает усиление ангиогенеза в сосудистой оболочке

глаза. Сохранение его высоких уровней у больных ОПУ после традиционного лечения свидетельствует о высоком риске развития осложнений, связанных с неоваскуляризацией радужки: неоваскулярная глаукома, потеря предметного зрения.

Таблица 4 — Уровни цитокинов, рецепторного антагониста IL-1 β — IL-1RA и аутоантител к IF- α в сыворотке крови больных острыми передними увеитами различной этиологии, пг/мл (M \pm SD)

Показатель	Контроль (n=41)	Острые передние увеиты			
		на фоне ревматических заболеваний		на фоне герпетической инфекции	
		острый период (n=134)	стадия реконвалесценции (n=103)	острый период (n=118)	стадия реконвалесценции (n=98)
IL-1 β p	3,4 \pm 0,6	10,9 \pm 3,9 <0,02	8,8 \pm 2,1 <0,02	12,8 \pm 1,9 <0,02	7,4 \pm 1,1 <0,05
IL-1RA p	184,7 \pm 15,5	550,3 \pm 24,6 <0,02	437,4 \pm 17,1 <0,05	884,5 \pm 20,6 <0,02	608,4 \pm 26,2 <0,02
IL-6 p	9,4 \pm 0,7	37,4 \pm 2,0 <0,02	25,8 \pm 2,7 <0,001	39,6 \pm 3,4 <0,001	16,6 \pm 2,2 <0,02
IL-4 p	3,7 \pm 0,3	8,6 \pm 2,1 <0,02	7,7 \pm 1,5 <0,05	6,6 \pm 1,3 <0,05	9,6 \pm 2,5 <0,05
IF- γ p	9,2 \pm 0,3	12,2 \pm 0,6 <0,05	6,0 \pm 2,3 >0,05	15,2 \pm 1,3 <0,05	8,1 \pm 1,1 >0,05
IF- α p	4,2 \pm 0,2	16,7 \pm 2,2 <0,01	6,4 \pm 7,6 >0,05	11,6 \pm 1,6 0<0,05	12,2 \pm 2,4 <0,05
аутоАТ к IF- α p	0,5 \pm 0,1	5,9 \pm 1,6 <0,001	3,8 \pm 1,3 <0,01	2,4 \pm 0,2 <0,05	3,4 \pm 0,5 <0,05
TNF- α P	4,0 \pm 0,9	18,8 \pm 1,3 <0,001	7,7 \pm 1,4 <0,05	14,8 \pm 1,8 <0,001	7,5 \pm 1,4 <0,05
VEGF P	36,9 \pm 8,6	608,5 \pm 62,9 <0,001	485,1 \pm 40,0 <0,001	324,8 \pm 40,5 <0,01	123,5 \pm 19,3 <0,01

Примечание: p – различие с контролем статистически значимо при p<0,05; p<0,02; p<0,01; p<0,001.

Повышение уровней цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α было обнаружено при всех нозологических формах ОПУ на фоне ревматических заболеваний. При этом более высокие концентрации IL-1 β и TNF- α в сыворотке крови отмечались при ОПУ, ассоциированных с ревматоидным артритом (рис. 4).

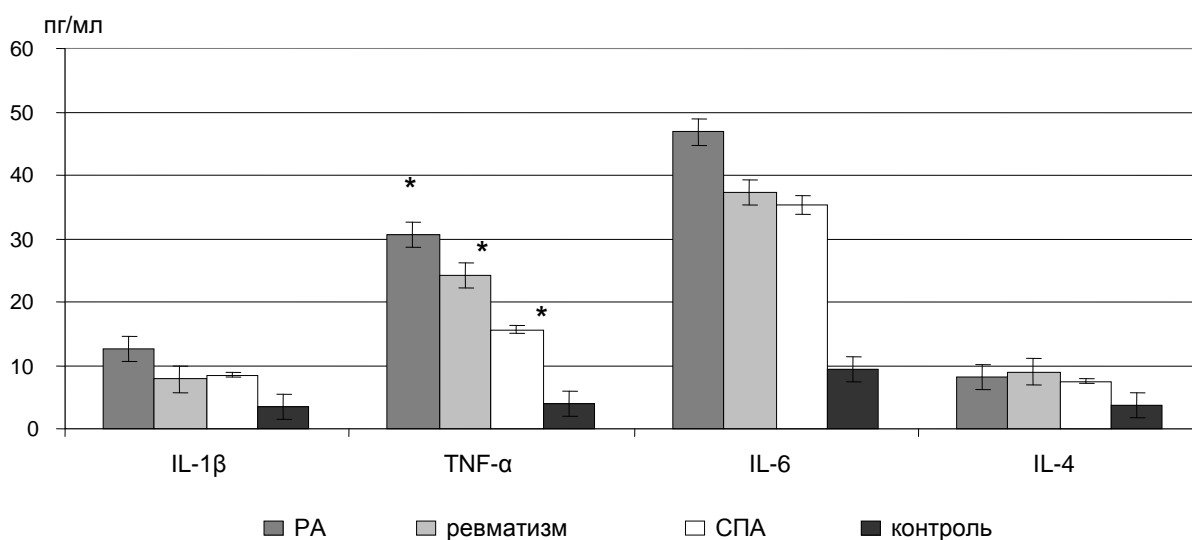


Рисунок 4 – Содержание цитокинов в сыворотке крови при острых передних увеитах на фоне различных нозологических форм ревматических заболеваний, пг/мл

Примечание: по оси абсцисс – цитокины, по оси ординат - концентрация цитокинов (пг/мл).

При ОГУ наиболее значимое повышение содержания IF-γ в сыворотке крови отмечали в случае легкого и средне-тяжелого (в 1,7 и 1,9 раза выше уровня в контроле) течения заболевания. При тяжелых формах ОГУ его концентрация оставалась в пределах физиологической нормы. При этом происходил сдвиг соотношения уровней IF-γ и IL-4 (IF-γ/IL-4=0,8) в сторону IL-4, что является показателем переключения Th1-пути иммунного ответа на Th2. В то же время при ОПУ, ассоциированных с РЗ, судя по значениям индекса IF-γ/IL-4, равном 1,0, отмечалась активация одновременно Th1- и Th2- пути. Полученные данные отражают нарушения регуляции иммунного реагирования при ОПУ, наиболее выраженные при тяжелом течении заболевания.

Прогностическое значение при ОПУ у больных имело определение содержания IF-γ, TNF-α и VEGF в сыворотке крови. При сниженном содержании в сыворотке крови IF-γ (<10,0 пг/мл) и повышенном - TNF-α (50-100 пг/мл) и VEGF (750 пг/мл и выше) прогнозировали неблагоприятное клиническое течение ОПУ, ассоциированного с ревматическим заболеванием.

Таким образом, острые передние увеиты сопровождаются выраженной продукцией цитокинов. Выявленные особенности иммунологической реактивности у больных при тяжелом течении ОПУ, ассоциированных с РЗ, характеризуются одновременной активацией Th1 и Th2-зависимого пути, а при тяжелых формах ОПУ, протекающих на фоне герпетической инфекции - преобладанием Th2-зависимой регуляции иммунного ответа. Эти данные свидетельствуют о неадекватной реакции иммунной системы на вирусную инфекцию, приводящую впоследствии к ее гиперактивности с формированием аутоиммунных процессов.

Состояние гормонального статуса и иммуно-гормональные взаимодействия при острых передних увеитах

Известно, что основную роль при развитии аутоиммунных заболеваний глаза могут играть нарушения взаимодействия иммунной и эндокринной системы, обеспечивающих гомеостаз и отсутствие иммунного конфликта в организме. В связи с этим нами были проведены исследования гормонального статуса по уровню кортизола, пролактина, тестостерона, тиреотропина, тиреоидных гормонов, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе в сыворотке крови, чувствительности лимфоцитов к кортизолу с одновременным определением в сыворотке крови уровней этого гормона у больных с острыми передними увеитами.

Полученные нами данные до лечения позволили установить изменения содержания гормонов у больных острыми передними увеитами, ассоциированными как с РЗ, так и герпетической инфекцией (табл. 5).

При ОПУ, ассоциированных с РЗ, обнаруживали достоверное снижение в крови содержания тиреоглобулина и повышение уровней тестостерона и антител к тиреопероксидазе. Тогда как при ОГУ статистически значимо повышались концентрации кортизола, антител к тиреоидной пероксидазе и снижались уровни тиреоглобулина и тестостерона.

В результате проведенных нами исследований были установлены у 47,1 % больных ОПУ, ассоциированных с РЗ, изменения содержания кортизола в сыворотке крови (рис. 5).

Таблица 5 – Содержание гормонов в сыворотке крови больных острыми передними увеитами до лечения

Гормоны		Контроль	Увеит при ревматических заболеваниях	Увеит при герпетической инфекции
Кортизол (нмоль/л)		354,3±28,5	369,5±82,3	752,9±89,4 **
Пролактин (нг/мл)	мужчины	8,3±1,2	11,4±0,5	9,4±1,0
	женщины	12,6±1,1	13,4±0,9	11,4±0,7
Тиреотропин (мМЕ/л)		1,9±0,3	2,0±0,2	2,9±0,4 *
Свободный трийодтиронин (пмоль/л)		6,1±0,2	6,4±0,2	6,6±0,4
Свободный тироксин (пмоль/л)		15,6±1,3	12,7±2,1	11,3±1,9
Тиреоглобулин (нг/мл)		18,7±3,1	7,4±2,1*	10,2±3,0 *
Антитела к тиреоглобулину (МЕ/мл)		20,8±4,9	11,7±3,5	12,0±2,1
Антитела к тиреоидной пероксидазе (МЕ/мл)		15,4±2,7	95,3±23,7 *	73,9±6,8 *
Тестостерон, (нмоль/л)	мужчины	17,8±0,3	23,2±1,9 *	13,4±1,1 *
	женщины	2,4±0,2	2,9±0,1*	1,3±0,3 *

Примечание: различие с контролем статистически значимо *- p<0,02; ** - p<0,01.

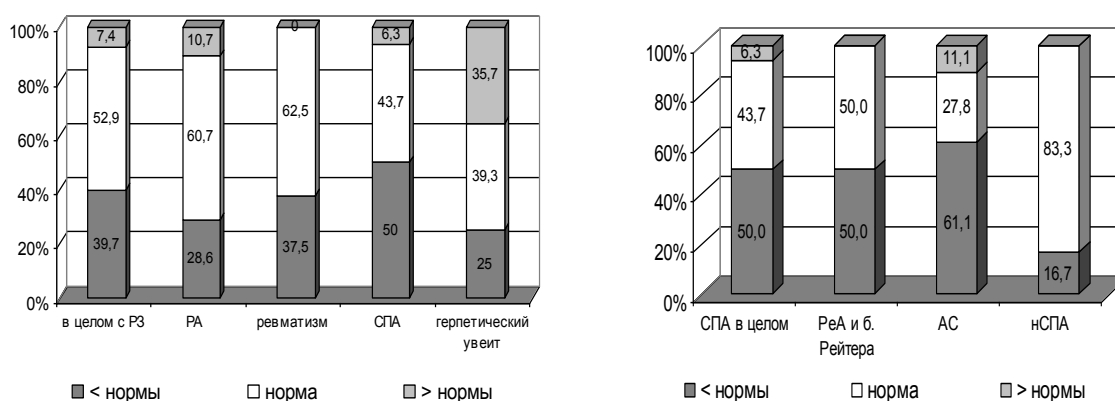


Рисунок 5 — Распределение пациентов с острыми передними увеитами в зависимости от концентрации эндогенного кортизола в сыворотке крови

Пациентов с низкими значениями кортизола в сыворотке крови регистрировали чаще при увеитах, связанных с анкилозирующими спондилоартритами (61,1%) и реже – «недифференцированной» спондилоартропатией (16,7%). У больных ОГУ концентрации этого гормона в сыворотке крови были чаще (35,7 %

больных) повышенными и составили (886,2±98,1) против (354,3±28,5) нмоль/л в контроле (p<0,05).

Следовательно, при острых передних увеитах выявлены изменения содержания гормонов, которые имели различия у больных с ревматическими заболеваниями и герпетической инфекцией.

Известно, что реализация эффекта глюкокортикоидных гормонов происходит на клеточном уровне с участием внутриклеточных рецепторов, нарушения в этом звене могут приводить к изменению глюкокортикоидной активности в организме [Schaaf M., 2003]. В этой связи нами были проведены исследования чувствительности лимфоцитов к глюкокортикоидам (ГК) путем подсчета относительного числа клеток, связавших кортизол методом радиоиммунного анализа (табл. 6).

Таблица 6 — Чувствительность к кортизолу лимфоцитов крови у больных с острыми передними увеитами (M±SD)

Острые передние увеиты	Виды терапии					
	Без применения глюкокортикостероидных препаратов			С применением глюкокортикостероидных препаратов		
	п	Связывание кортизола лимфоцитами, %	Уровень кортизола, нмоль/л	п	Связывание кортизола лимфоцитами, %	Уровень кортизола, нмоль/л
при ревматических заболеваниях, n=21	11	4,5±0,3	343,7±49,2	10	2,3±0,6 *	91,3±58,2 *
при герпетической инфекции, n=16	7	9,2±0,1 *	836,7±82,5 *	9	3,2±0,2 *	448,3±79,8
Контроль	10	4,8±0,4	354,3±28,5	10	4,8±0,4	354,3±28,5

Примечание: n – количество пациентов; * - различие с контролем статистически значимо (p<0,05).

Было установлено, что при ОПУ, ассоциированных с РЗ, число кортизол-чувствительных клеток, как и уровень сывороточного кортизола, не отличалось от контроля (p>0,05). Напротив, у пациентов с ОГУ было обнаружено

повышение относительного числа лимфоцитов, связавших кортизол и высокий уровень этого гормона в крови ($p < 0,001$). Причем лечение препаратами кортикостероидов больных обеих групп приводило к снижению относительного числа лимфоцитов, связавших кортизол. Эти данные указывают на необходимость проведения системной заместительной гормональной терапии при ОПУ, ассоциированных с РЗ, и только местной гормональной терапии – при острой герпетической инфекции.

Далее нами была установлена важная роль в иммунных реакциях организма при ОПУ гормона передней доли гипофиза - пролактина (ПРЛ). Содержание ПРЛ было повышенным у 29,7 % больных с тяжелым течением ОПУ, большую часть которых составили пациенты с ревматоидным и реактивным артритом.

Анализ полученных данных о концентрации тестостерона в крови больных ОПУ выявили достоверные различия в его уровнях при ОПУ, ассоциированных с РЗ и герпетической инфекцией (табл. 7).

Таблица 7 - Динамика содержания тестостерона у больных с рецидивом острых передних увеитов, нмоль/мл ($M \pm SD$)

Острые передние увеиты	пол	Уровень тестостерона		
		n	Период заболевания	
			Острый	Реконвалесценция
При ревматических заболеваниях, в т.ч.	мужчины	16	17,4±2,1	22,5±1,1*
	женщины	14	3,2±0,6	1,9±0,3
ревматоидном артрите	женщины	6	3,7±0,2 *	2,8±0,3
спондилоартритах, в т.ч.:	мужчины	4	25,7±1,7 *	22,5±1,1*
	женщины	8	1,8±0,3	2,0±0,3
реактивный артрит и болезнь Рейтера	мужчины	5	22,4±1,6 *	21,1±1,8
	женщины	5	1,9±0,4	1,8±0,3
анкилозирующий артрит	мужчины	3	25,7±2,7 *	23,6±2,3 *
	женщины	-	1,7±0,1 *	2,1±0,1
При герпетической инфекции	мужчины	7	12,0±0,9 *	17,9±1,2
	женщины	9	1,3±0,2*	2,6±0,2
Контроль	мужчины	12	17,8±0,3	
	женщины	11	2,4±0,2	

Примечание: n – количество пациентов. *- различие с контролем статистически значимо ($p < 0,05$).

Наиболее значимые изменения уровней тестостерона в сыворотке крови наблюдали у больных с рецидивирующим течением острых передних увеитов. Повышение его показателей выявлено у мужчин с рецидивом ОПУ, ассоциированных с АС и РеА и болезнью Рейтера, у женщин – при увеите на фоне ревматоидного артрита. При ОГУ, напротив, было установлено снижение уровня этого гормона в крови. На стадии реконвалесценции повышенные значения тестостерона сохранялись у пациентов с ОПУ на фоне ревматических заболеваний.

При исследовании тиреоидного гомеостаза в обеих группах больных ОПУ отмечалось снижение содержания тиреоглобулина, повышение антител к тиреопероксидазе с нормализацией их показателей при выздоровлении. У больных с тяжелым течением ОПУ на фоне РЗ выявляли снижение ($p < 0,05$) уровней свободного трийодтиронина при первой атаке и повышение - при рецидиве, у женщин - снижение уровня свободного тироксина в крови. На стадии выздоровления содержание в крови этих гормонов не отличалось от контрольных.

Следовательно, при острых передних увеитах отмечались особенности изменений показателей функциональной активности эндокринной системы у больных с ревматическими заболеваниями и при герпетической инфекции, имеющие сходства и различия и зависящие от тяжести клинического течения, рецидивирования, продолжительности болезни и пола пациентов.

Известно, что изменения гормонального гомеостаза связаны с изменениями иммунологической реактивности [Kvetnoy I.M., 2002]. Такое взаимодействие двух значимых систем организма определяет целесообразность изучения при воспалительном процессе в сосудистой оболочке глаза соотношение уровней цитокинов и гормонов.

В результате проведенных исследований нами установлена взаимосвязь соотношения IF- α /IF- γ у больных ОПУ с сероконверсией IgG к ВПГ или ЦМВ. При ОПУ, ассоциированных с РЗ, у больных с сероконверсией IgG к ВПГ или ЦМВ в сыворотке крови отмечали дизрегуляцию уровней интерферонов в крови со смещением соотношения IF- α /IF- γ в сторону синтеза IF- α , наиболее выраженного при тяжелом течении заболевания. При отсутствии сероконверсии это соотношение смещалось в сторону увеличения уровня IF- γ . При ОГУ у больных с

высокими уровнями IgG к ВПГ соотношение IF- α /IF- γ смещалось в пользу IF- γ при легкой и средней степени тяжести и IF- α - в случае тяжелого течения. Эти данные могут указывать на единство этиопатогенеза ОГУ и ОПУ, ассоциированных с ревматическими заболеваниями.

Во всей выборке больных с ОПУ выявлена прямая зависимость между содержанием аутоАТ к α -IF в сыворотке крови и уровнем IgG к ВПГ или ЦМВ. Высокие уровни аутоАТ к IF- α чаще отмечались у больных с тяжелым течением ОПУ (29,2 %). Было также установлено, что тяжелое клиническое течение ОГУ отмечалось чаще у больных с сероконверсией специфических АТ к ВПГ и одновременным повышением содержания эндогенного кортизола сравнительно с лицами, у которых этих изменений не выявляли. При тяжелых формах ОПУ, ассоциированных с РЗ, у больных с высокими уровнями IgG к ВПГ не отмечалось повышение содержания кортизола в сыворотке крови.

При ОПУ, ассоциированных с РЗ, у больных с сероконверсией IgG к ЦМВ средний уровень кортизола в крови не отличался от контрольного, но по мере выздоровления повышение его концентрации выше уровней контроля ($p < 0,05$).

При тяжелом течении ОПУ у большинства пациентов (62,5 %) обнаруживали одновременную сероконверсию IgG к ВПГ и ЦМВ с повышением содержания кортизола в сыворотке крови. Легкое и среднее течение увеита в 80,0 % случаев сопровождалось отсутствием высоких концентраций IgG к ВПГ и ЦМВ и повышением уровней кортизола в сыворотке крови, что может отражать общую неспецифическую стрессорную реакцию организма, развивающуюся на ранних этапах вирусной инфекции.

В ходе проведения исследований у пациентов с ОПУ, ассоциированными с РЗ, нами были установлены корреляционные связи между уровнями гормонов и цитокинов (рис. 6 А, Б). Были выявлены обратные корреляционные связи при ОПУ, ассоциированных с РЗ, между уровнем в сыворотке крови кортизола и концентрацией IL-6 ($r = -0,9510$; $p = 0,02$) и TNF- α ($r = -0,9328$; $p = 0,059$). Уровни тестостерона в сыворотке крови у мужчин с ОПУ находились в обратной зависимости от концентрации IL-1 β ($r = -0,9572$; $p = 0,003$) и прямой – рецепторного антагониста IL-1 β – IL-1RA ($r = 0,7512$; $p = 0,013$).

При ОГУ содержание пролактина в крови прямо коррелировало с уровнем TNF- α ($r=0,9725$; $p=0,018$), что может указывать скорее на участие этого гормона в воспалительных реакциях организма.

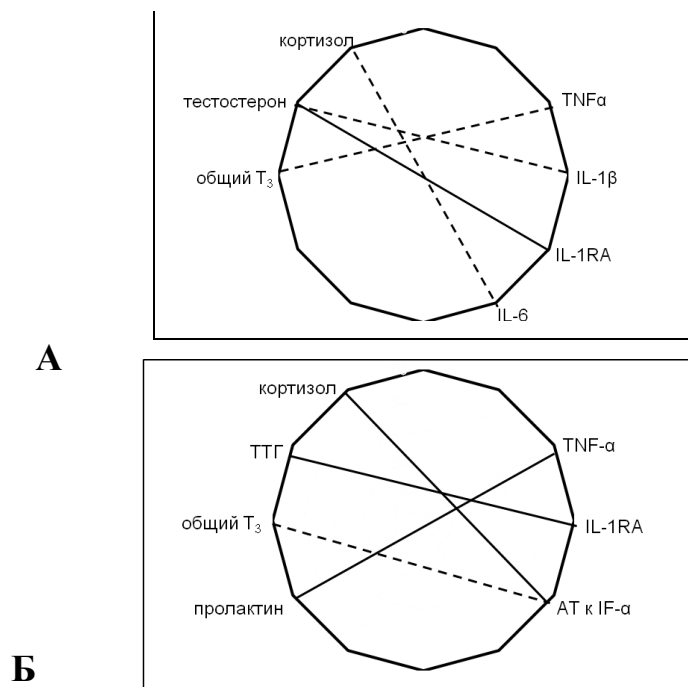


Рисунок 6 — Взаимосвязи между уровнями цитокинов и гормонов у больных острыми передними увеитами: А - при ревматических заболеваниях; Б - при герпетической инфекции

Определено значение в патогенезе ОПУ связей между уровнями гормонов и цитокинов, проявляющихся разнонаправленными изменениями уровня кортизола в сыворотке крови и TNF- α , а при увеитах, ассоциированных с РЗ, уровня этого гормона и концентрации IL-6. Тогда как в патогенезе ОПУ, ассоциированных с герпетической инфекцией, установлена однонаправленная динамика изменений в сыворотке крови уровней кортизола и аутоАТ к IF- α , содержания пролактина и TNF- α , тестостерона и концентрации IL-1RA.

Проведенные нами исследования позволили представить схему иммуногормональных взаимосвязей, имеющих значение в патогенезе острых передних увеитов (рис. 7).

Таким образом, при острых передних увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями и герпетической инфекцией, установлены

различия клинико-патогенетической роли функционального состояния гормонального статуса. У 39,7% пациентов с увеитами при ревматических заболеваниях (чаще при анкилозирующих артритах - 61,1%) наблюдается сниженное содержание эндогенного кортизола в крови, при тяжелом течении – снижение ($p < 0,05$) уровней свободного трийодтиронина при первой атаке и повышение – при рецидиве, у женщин – снижение уровня свободного тироксина в крови. Напротив, при герпетических увеитах у 35,7% больных отмечалось повышение уровня кортизола, более выраженное при первой атаке, по сравнению с рецидивом.

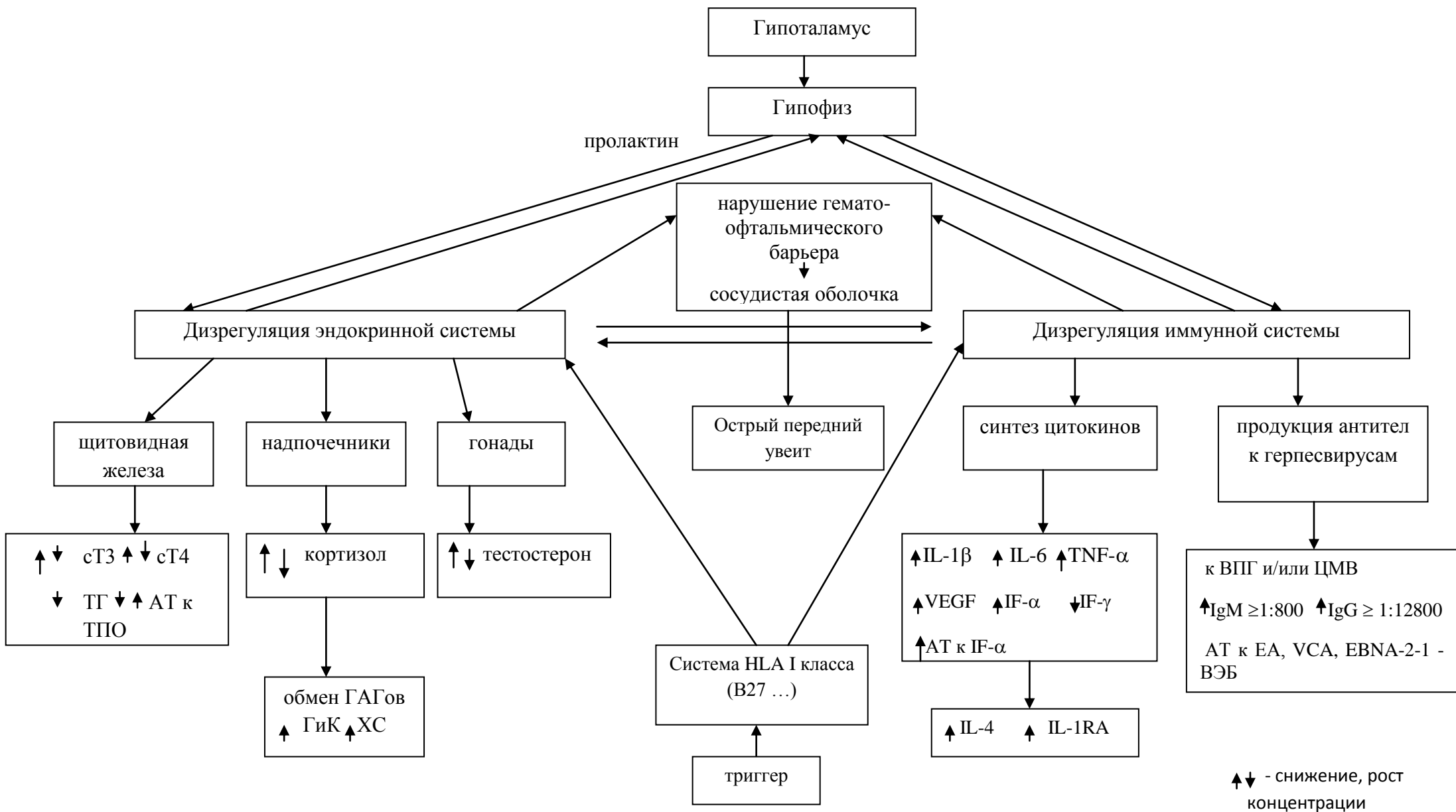


Рисунок 7 – Схема иммуно-эндокринных взаимодействий при остром переднем увеите

Результаты определения иммуногенетических маркеров передних увеитов

Нами было проведено определение иммуногенетических маркеров острого переднего увеита и риска его развития у 148 пациентов с ОПУ, ассоциированными с отдельными нозологическими формами РЗ и герпетической инфекцией. В связи с чем изучена частота выявления антигенов I класса гистосовместимости (HLA) на лимфоцитах крови в микролимфоцитотоксическом тесте.

В целом во всей группе больных ОПУ была выявлена высокая частота встречаемости аллеля антигена HLA-B27, составившая 49,3 % (73 чел.). Сравнительный анализ показателей HLA-типирования выявил наибольшее число пациентов, имевших данную аллель в группе больных ОПУ, ассоциированных с реактивным артритом и болезнью Рейтера (табл. 8).

Таблица 8 – Распределение пациентов с острыми передними увеитами, тестированных на наличие HLA-B27 антигена (в %)

ОПУ, ассоциированный с:	Общее число пациентов, абс. ч.	Число пациентов с B27+	
		абс. ч.	Отн., %
Анкилозирующим артритом	44	24	54,5
Ревматоидным артритом	45	30	66,7
Реактивным артритом и болезнью Рейтера	17	14	82,4
Герпетической инфекцией	42	5	11,9
В целом	148	73	49,3

При ОПУ у HLA-B27-позитивных и негативных пациентов выявлены характерные особенности клинического течения. Так, частота выявления задних синехий, гипопиона, вторичной глаукомы при ОПУ, ассоциированных с РЗ, была выше среди HLA-B27 - позитивных в отличие от HLA-B27-негативных пациентов ($p < 0,05$). Тогда как при отсутствии этого антигена у пациентов чаще отмечали такие осложнения, как отек макулы и помутнение хрусталика (катаракта) (табл. 9).

При ОГУ более тяжелое течение отмечалось у HLA-B27-негативных пациентов по сравнению с HLA-B27-позитивными, что характеризовалось более

частой встречаемостью таких осложнений как задние синехии - в 2,9 раза, гипопион - в 2, катаракта - в 2,5, гипертензия - в 1,7 раза в сравнении с HLA-B27-негативными лицами ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о более неблагоприятном исходе ОПУ у пациентов с РЗ, независимо от наличия HLA-B27-антигена, а при ОГУ неблагоприятные исходы чаще отмечались у HLA-B27- негативных пациентов.

Таблица 9 – Клиническая характеристика HLA-B27-позитивных и HLA-B27-негативных пациентов с острыми передними увеитами, в %

Клинические признаки ОПУ	ОПУ на фоне РЗ		ОГУ	
	HLA B27+ n=54	HLA B27- n=22	HLA B27+ n=30	HLA B27- n=15
Одностороннее поражение	75,9	72,7	100	86,7
Задние синехии	98,1*)	68,2	23,3	66,7 *
Гипопион	22,2	13,6	3,3	6,7
Катаракта	7,4	27,3 *	13,3	33,3*
Гипертензия (ВГД > 21 мм рт.ст)	11,1	9,0	26,7	46,7*
Вторичная глаукома	13,0	9,0	6,7	6,7
Отек макулы (кистоидный или диффузный)	1,9	4,5 *	10,0	13,3

Примечание: + B27 - позитивные и - B27 - негативные пациенты; * – различие между B27+ и B27- больными статистически значимо ($p < 0,05$).

Кроме HLA -B27 нами были проведены исследования других антигенов этой группы. Было установлено, что риск развития ОПУ у пациентов с ревматоидными артритами повышается при наличии аллелей антигенов HLA-A25 (RR=99,3), HLA-B27 (RR=16,4), HLA-B51 (RR=26,8); анкилозирующими артритами – HLA-A26 (RR=22,5), HLA-B22 (RR=13,4), HLA-B27 (RR=10,0), HLA-B51 (RR=9,6); с герпетической инфекцией - HLA-A26 (RR=33,8), HLA -A30 (RR=33,8), HLA-B44 (RR=19,2), HLA-B51 (RR=14,4), HLA-B53 (RR=9,2) (табл. 10).

Протекторами ОПУ, ассоциированных с ревматоидными артритами, явились антигены HLA - A9 и B12, с анкилозирующими артритами – HLA-A2,

A10, B7, B12 и B35; герпетической инфекцией – HLA-A10 и B35. При ОПУ, ассоциированных с РА, установлена прямая зависимость тяжелого течения с наличием антигена HLA – A25 ($r= 0,5105$; $p=0,014$).

Полученные результаты могут иметь значение при формировании групп риска по развитию ОПУ и их осложнений у пациентов с сопутствующей соматической патологией.

Таблица 10 – Частота выявления аллелей у больных острыми передними увеитами при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите и герпетической инфекции

Аллель	Частота аллелей при ОПУ на фоне РА (RR), %	Частота аллелей при ОПУ на фоне АС (RR), %	Частота аллелей при ОПУ на фоне герпетической инфекции (RR), %	EF, PF
A2	0	22,7 (0,3)	2,4 (0,8)	0,09
A9	2,2 (0,1)	0	0	0,14
A10	0	2,3 (0,2)	2,4 (0,2)	0,08
A23	6,7 (13,4)	0	0	0
A24	13,3 (7,4)	0	0	0
A25	20,0 (99,3)	0	0	0
A26	11,1 (51,8)	4,6 (22,5)	7,1 (33,8)	0
A28	15,6 (4,0)	0	0	0
A30	6,7 (31,4)	0	7,1 (33,8)	0
A32	8,9 (9,5)	0	0	0
A36	4,4 (9,4)	0	0	0
B7	0	6,8 (0,3)	0	0,10
B8	0	22,7 (2,7)	0	0
B12	2,2 (0,1)	4,6 (0,3)	0	0,11
B22	4,4 (13,1)	4,6 (13,4)	0	0
B27	66,7 (16,4)	54,6 (10,0)	11,9 (0,7)	0
B35	0	4,6 (0,3)	2,4 (0,2)	0,10
B39	8,9 (41,4)	0	0	0
B41	0	15,9 (4,1)	0	0
B44	0	0	23,8 (19,2)	0
B47	6,7 (13,4)	0	0	0
B49	0	0	11,9 (8,7)	0
B51	13,3 (26,8)	4,6 (10,0)	7,1 (14,4)	0
B53	2,2 (3,5)	0	7,1 (9,2)	0

Результаты комплексной терапии с применением препарата Панавир у пациентов с острыми передними увеитами

Полученные нами данные о выявлении высоких титров специфических антител IgG и IgM к ВПГ, ЦМВ в сыворотке крови у больных ОПУ послужили основанием для разработки схемы комплексной терапии с включением препарата Панавир, обладающего противовирусной активностью и потенцирующего индукцию эндогенного интерферона [В.И. Климова Р. Р. с соавт., 2004; Сергиенко, 2005].

Исследования проведены в 2-х основных группах больных с ОПУ, ассоциированными с РЗ, состоявшей из 57 и герпетической инфекцией – 27 человек. Пациенты обеих основных групп были распределены на 2 подгруппы: I - получавшие препарат Панавир дополнительно к традиционной терапии, II - леченные только традиционно. Пациентов каждой из подгрупп подразделяли по степени тяжести воспалительного процесса в глазу: с легкой, средней и тяжелой. Эффективность лечения оценивалась по клиническим и лабораторным показателям: остроте зрения, снижению выраженности клинических симптомов, срокам выздоровления, уровню IF- α , IF- γ , динамике титров противовирусных антител в сыворотке крови.

Полученные результаты лечения больных с ОПУ доказали целесообразность применения данного препарата. Высокая его эффективность связана с ранними сроками исчезновения клинических симптомов заболевания у больных (таблица 11). Дополнение комплексной терапии Панавиром сокращало сроки клинического выздоровления пациентов с ОПУ на фоне РЗ, по сравнению с группой контроля, при легком течении на 4,6, тяжелом – на 3,0 суток ($p < 0,05$). Сроки пребывания в стационаре пациентов с ОПУ на фоне герпетической инфекции, получавших лечение Панавиром, также сокращались на 3,7 - 5,5 суток ($p < 0,05$).

После проведения комплексной терапии по данной схеме отмечалась тенденция к нормализации содержания в сыворотке крови IF- α , IF- γ и аутоАТ к IF- α (табл. 12).

Таблица 11 – Сроки реконвалесценции у больных с различной степенью тяжести острого переднего увеита, в днях (M±SD)

Группы больных увеитом	n	Степень тяжести								
		легкая			средняя			тяжелая		
		n		Срок лечения	n		Срок лечения	n		Срок лечения
		абс	отн %		абс	отн %		абс	отн %	
На фоне РЗ: I	57	7	12,3	9,3±1,4 *	11	19,3	12,8±1,2 *	39	68,4	15,1±1,1*
II	25	4	16,0	13,9±0,9	6	24,0	17,2±1,0	15	60,0	18,1±0,6
Герпетический: I	27	5	18,5	8,4±1,2 *	6	22,2	12,3±1,8*	16	59,3	14,9±1,4 *
II	23	6	16,1	12,1±0,5	4	17,4	16,5±0,4	13	56,5	20,4±1,1

Примечание: n – число пациентов; I – традиционная терапия+Панавир; II - традиционная терапия; * - различие с контролем статистически значимо (p<0,05).

Таблица 12 – Распределение больных острыми передними увеитами в зависимости от наличия высоких уровней IgG к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу в сыворотке крови до и после лечения

Группы больных увеитом	Уровни IgG к ВПГ и ЦМВ	До лечения		После лечения	
		абс.ч.	Отн.,%	абс.ч.	Отн.,%
На фоне РЗ: I	ВПГ	35	61,4	19	33,3 *
	ЦМВ	22	38,6	9	15,8*
II	ВПГ	15	48,0	10	40,0
	ЦМВ	10	35,0	5	20,0
Герпетический I	ВПГ	16	59,3*	3	11,1 *
	ЦМВ	11	40,7	3	11,1*
II	ВПГ	7	58,3	5	41,7
	ЦМВ	5	41,7	4	33,3

Примечание: I – традиционная терапия+Панавир; II - традиционная терапия.

* - различие до и после лечения статистически значимо (p<0,05).

Динамика уровня IF-α в сыворотке крови у больных, получавших Панавир, прямо коррелировала со снижением уровней противовирусных IgG к ВПГ. У больных из группы сравнения, получавших традиционную терапию,

достоверно значимого снижения уровней IgG к ВПГ и ЦМВ, в сравнении с исходными данными, не обнаруживали.

Удельный вес больных с остротой зрения 0,05 и ниже после проведенного лечения с применением Панавира уменьшался ($p < 0,05$) в обеих группах сравнительно с показателями у больных с традиционной терапией.

Следовательно, дополнение комплексной терапии препаратом Панавир при острых передних увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями, снижает высокие уровни IgG к ВПГ и/или ЦМВ в сыворотке крови, способствуя нормализации содержания интерферона- γ , сокращает сроки достижения реконвалесценции на 3,0 - 4,6 дней. При герпетических увеитах препарат оказывает более выраженный эффект и сокращает сроки выздоровления больных на 5,5 дней.

Таким образом, комплексный подход к диагностике острых передних увеитов позволяет своевременно оценить особенности иммунологического реагирования, сопряженные с изменениями в эндокринной системе и определенными иммуногенотипическими маркерами. Представленные результаты исследований позволяют дифференцировать происходящие изменения в организме больных с этой патологией, своевременно прогнозировать тяжелые формы течения и неблагоприятные исходы для проведения ранней адекватной терапии.

ВЫВОДЫ

1. При острых передних увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями, в 66 % случаев отмечается тяжелое течение заболевания, более выраженное у женщин с ревматизмом. Острый герпетический увеит по степени тяжести клинического течения не имеет гендерных различий.

2. В патогенезе и клиническом течении острых передних увеитов важное значение имеет активация латентной герпесвирусной инфекции, выявляемой по обнаружению антигенов вируса простого герпеса типа 1 в биоматериале из конъюнктивы, нарастанию титров специфических антител класса G к вирусу простого герпеса (у 55,6 % больных) и цитомегаловирусу (у 50,0 % больных) в

сыворотке крови, более тяжелым течением заболевания при исходно высоких титрах (1:12800) Ig G к вирусу простого герпеса или цитомегаловирусу.

3. При острых передних увеитах отмечается повышение содержания в крови TNF- α , IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IF- α , IF- γ и IL-4. Ассоциация острого переднего увеита с ревматическими заболеваниями характеризуется наиболее выраженным ($p < 0,001$) увеличением концентраций TNF- α , IL-1 β , IL-6 и VEGF в сыворотке крови, при острой герпетической инфекции - TNF- α , IL-1RA, IF- γ . Увеличение уровней васкулоэндотелиального фактора роста более 750 пг/мл, TNF- α - более 50 пг/мл и снижение концентрации интерферона- γ ниже 10 пг/мл в сыворотке крови являются прогностическими маркерами неблагоприятного течения увеитов.

4. У больных острыми передними увеитами, ассоциированными с ревматическими заболеваниями, уровень кортизола и чувствительность лимфоцитов к нему не отличаются от контроля, при остром герпетическом увеите – повышаются. Лечение глюкокортикоидными препаратами приводит к снижению концентрации кортизола и числа чувствительных к нему лимфоцитов, что диктует необходимость проведения системной заместительной гормональной терапии при остром переднем увеите, ассоциированном с ревматическим заболеванием, и местной – у больных острым герпетическим увеитом. Острые передние увеиты ревматической этиологии сопровождаются снижением уровней свободного трийодтиронина при первой атаке заболевания (в 69,0% случаев) и его повышением - при рецидивах (в 28,2% случаев). Концентрация кортизола в сыворотке крови снижается при увеитах на фоне ревматических заболеваний и повышается при герпетической инфекции (39,7% и 35,7%, соответственно).

5. В патогенезе острых передних увеитов имеет значение десинхронизация функций иммуно-эндокринной регуляции, характеризующаяся при увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями, разнонаправленными изменениями уровней IL-6 и кортизола ($r = -0,9510$; $p = 0,02$), герпетической инфекции – однонаправленными связями между концентрациями аутоантител к IF- α и кортизола ($r = 0,9996$; $p = 0,019$), TNF- α и пролактина ($r = 0,9725$; $p = 0,018$),

IL-1 β и свободного тироксина ($r=0,9989$; $p=0,006$). Межгормональные взаимодействия проявляются прямой корреляцией уровней кортизола и гормонов щитовидной железы: общего тироксина ($r=0,4694$; $p=0,002$), свободного тироксина ($r=0,5046$; $p=0,012$) и свободного трийодтиронина ($r=0,5602$; $p=0,002$), и обратной – концентраций кортизола и тиреоглобулина ($r=-0,5245$; $p=0,018$).

6. У пациентов с ревматоидными артритами риск развития острого переднего увеита повышается при наличии антигенов HLA-A25 (RR=99,3), HLA-B27 (RR=16,4), HLA-B51 (RR=26,8); с анкилозирующими спондилоартритами - HLA-A26 (RR=22,5), HLA-B22 (RR=13,4), HLA-B27 (RR=10,0), HLA-B51 (RR=9,6); с герпетической инфекцией – HLA-A26 (RR=33,8), HLA-A30 (RR=33,8), HLA-B44 (RR=19,2), HLA-B51 (RR=14,4), HLA-B53 (RR=9,2). Тяжелое течение увеита у пациентов с ревматоидными артритами прямо коррелирует с наличием антигена HLA-A25 ($r=0,5105$; $p=0,014$).

7. Комплексная патогенетически ориентированная терапия больных острым передним увеитом с включением препарата, обладающего противовирусной активностью – Панавир, способствует снижению концентрации антител к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу в сыворотке крови, сокращает сроки выздоровления при ревматических заболеваниях на 3,0 - 4,6, герпетической инфекции – на 3,7 - 5,5 дней.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1 Для прогнозирования клинического течения острого переднего увеита при ревматических заболеваниях рекомендуется исследовать в сыворотке крови больных содержание интерферона- γ , фактора некроза опухоли- α и васкулоэндотелиального фактора роста. При значениях интерферона- γ более 10 пг/мл отмечается благоприятное, при повышении концентрации в крови фактора некроза опухоли- α более 50 пг/мл, васкулоэндотелиального фактора роста – более 750 пг/мл – неблагоприятное течение заболевания.

2 У больных с ревматическими заболеваниями рекомендуется исследовать антигены гистосовместимости I класса (HLA) для формирования групп риска

развития переднего увеита, который повышается у больных ревматоидным артритом при наличии антигенов HLA-A25, HLA-B27 и HLA-B51; анкилозирующим спондилоартритом - HLA-A26, HLA-B22, HLA-B27 и HLA-B51; при герпетической инфекции – HLA-A30, HLA-B44, HLA-B51 и HLA-B53.

3 У больных с ревматическими заболеваниями при тяжелом течении острых передних увеитов показанием для системной гормонозаместительной терапии глюкокортикоидными препаратами является снижение концентрации кортизола в сыворотке крови и отсутствие клинических проявлений реактивации вирусов герпеса.

4 Больным с острыми передними увеитами при ревматических заболеваниях с герпетическими высыпаниями на коже век, переносицы, губ, носо-губной области, носа и одновременным выявлением в биоматериале с конъюнктивы век антигенов вирусов простого герпеса, высоких уровней (подъем титров антител) специфических Ig G (ИФА) к вирусам (вирус простого герпеса, цитомегаловирус) в сыворотке крови показано применение противовирусного препарата Панавир с исключением системного введения препаратов глюкокортикоидов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б. Взаимосвязь гормональных и иммунологических нарушений при герпетическом кератите у мужчин // **Вопросы вирусологии.** – 2004. - № 2. – С. 30-32.

2. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Марванова З.Р., Шевчук Н.Е. Взаимосвязь IL-4 и HLA-B27 с увеитом при ревматоидном артрите // Материалы 2-ой международной конференции офтальмологов Причерноморья. – Одесса, 2004. – С. 103-104.

3. Зайнутдинова Г.Х., Никитин Н.А. Содержание оксида азота в крови больных увеитами при ревматоидном артрите// Материалы 2-ой международной конференции офтальмологов Причерноморья – Одесса, 2004. – С. 98-99.

4. Зайнутдинова Г.Х., Бабушкин А.Э., Кагиров И.М. О динамике этиологической структуры увеитов // Материалы XII научно-практической конференции офтальмологов. – Екатеринбург, 2004. – С. 45-47.

5. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Марванова З.Р. Сравнительная характеристика иммунного статуса больных герпетическим и ревматоидным увеитом //Клиническая офтальмология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 144-146.

6. Азнабаев М.Т., Мальханов В.Б., Ишбердина Л.Ш., Зайнутдинова Г.Х. Иммуногенетические особенности герпесвирусного увеита // Материалы научно-

практической. конференции «Вопросы офтальмогенетики». – Москва, 2005. – С. 12-16.

7. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б. Современные представления о механизмах терапии аутоиммунных увеитов // Проблемы офтальмологии. – 2005. - № 2. – С. 61-66.

8. Бабушкин А.Э., Кагиров И.М., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е. Сравнительная характеристика этиологической структуры передних эндогенных увеитов за 1973-1997 гг. и 2003-2004 гг. // Проблемы офтальмологии. – 2005. - № 2. – С. 37-41.

9. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов, В.Б., Галкина О.М. Сравнительная характеристика иммуногенетических особенностей передних ревматоидных и герпетических увеитов у населения РБ // Материалы научно-практической конференции «Проблемы современной офтальмологии», посвященной 80-летию УфНИИ ГБ. - Уфа, 2006. - С. 102-103.

10. Мамбеткулова Г.К., Зайнутдинова Г.Х. Иммуногенетические особенности увеитов при болезни Бехтерева // Материалы научно-практической конференции «Проблемы современной офтальмологии», посвященной 80-летию УфНИИ ГБ. - Уфа, 2006. - С. 105-106.

11. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Ишбердина Л.Ш. Иммуногенетическая диагностика воспалительных и дистрофических заболеваний глаз: пособие для врачей. – УфНИИ ГБ, Уфа, 2006. – 20 с.

12. Азнабаев М.Т., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Ишбердина Л.Ш., Галкина О.М. Иммуногенетические особенности больных увеитами при системных и синдромных заболеваниях // Проблемы офтальмологии. – 2006. - № 1. – С. 7-9.

13. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Никитин Н.А. Роль цитокинов и оксида азота в патогенезе ревматоидного увеита // Проблемы офтальмологии. – 2006. - № 1. – С. 45-47.

14. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е. Локальная продукция цитокинов при ревматоидном увеите // Материалы Всероссийской конференции «Ерошевские чтения». – Самара, 2007. – С. 605-607.

15. Габдрахманова А.Ф., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е. Клинико-иммунологические сопоставления уровня сосудистого эндотелиального фактора роста при ревматоидном увеите // Материалы научно-практической конференции «Офтальмоиммунология. Итоги и перспективы». – М., 2007. – С. 352-354.

16. Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х. Особенности уровня содержания сосудистого эндотелиального фактора роста и других цитокинов в крови больных увеитами различной этиологии // Офтальмологический журнал. – 2007. - № 5. – С. 23-27.

17. Шамратова А. Р., Башкатов С. А., Мальханов В. Б., Зайнутдинова Г.Х. Нарушение гликозаминогликанового статуса больных ревматическими заболеваниями глаз // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения заболеваний переднего и заднего сегментов глаза» – Уфа, 2008. – С. 448-450.

18. Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х. Значение определения васкулоэндотелиального фактора роста для прогноза течения увеитов // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения заболеваний переднего и заднего сегментов глаза» – Уфа, 2008. – С. 450-453.

19. Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Особенности системной и местной продукции цитокинов при ревматоидном увеите // **Цитокины и воспаление.** – 2008. - № 2. – С. 52-55.
20. Бикбов М.М., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е. Содержание кортизола в крови у больных увеитом // **Материалы научно-практической конференции «Воспалительные заболевания глаз».** - Челябинск, 2008. – С. 36-39.
21. Абсаликова Д.К., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е. Изучение уровня простагландинов класса E_2 в сыворотке крови и слезной жидкости пациентов с увеитами // **Материалы Всероссийской конференции “Advances in ophthalmology»** - М., 2008. – С. 4-5.
22. Шамратова А. Р., Мальханов В. Б., Зайнутдинова Г.Х. Дифференциальная диагностика ревматических увеитов // **Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения».** – Москва, 2008.– С. 310-311.
23. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Сперанский В.В., Шамратова А.Р., Сергеева О.А. Содержание кортизола и гликозаминогликанов у пациентов с увеитом при ревматических заболеваниях // **Вестник офтальмологии.** - 2009. - № 6. – С. 25-28.
24. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Бабушкин А.Э., Сергеева О.А. Содержание гормонов щитовидной железы в сыворотке крови у пациентов с увеитами // **Материалы научно-практической конференции «Фармакотерапия заболевания органа зрения».** - Киров, 2009. - С. 34-37.
25. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Сергеева О.А., Халимов А.Р. Изучение содержания кортизола и тестостерона в сыворотке крови больных увеитами // **Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы офтальмологии».** – Уфа, 2009. – С. 588-592.
26. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е. Содержание кортизола и пролактина в сыворотке крови больных увеитом // **Материалы «V Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии».** - Екатеринбург, 2009. - С. 307-308.
27. Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б., Сергеева О.А. Сравнительная характеристика цитокинового профиля при увеитах герпетической этиологии и на фоне ревматических заболеваний // **Вестник ОГУ (спец. выпуск).** – 2009. - № 12.– С. 37-41.
28. Ишбердина Л.Ш., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х. Сравнительная характеристика характеристика антигенов HLA I класса при герпесвирусном поражении глаз // **Офтальмология.** – 2010. - № 6. - С. 28-31.
29. Зайнутдинова Г.Х., Бабушкин А.Э., Шевчук Н.Е. Иммуно-биохимические и гормональные нарушения в патогенезе эндогенных увеитов (обзор литературы) // **Материалы международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад».** - Уфа, 2010. – С. 302-306.
30. Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Сергеева О.А., Имаева Р.З. Применение препарата Панавир у пациентов с передними увеитами // **Материалы международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад».** - Уфа, 2010. – С. 307-310.
31. Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б., Сергеева О.А. Изучение гормонов щитовидной железы у пациентов с эндогенными увеитами // **Материалы международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад».** – Уфа, 2010. – С. 310-312.

32. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Сергеева О.А. Применение иммуноферментного анализа при серологической диагностике герпетических инфекций // Материалы международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад». - Уфа, 2010. – С. 324-328.
33. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е., Шамратова А.Р., Марванова З.Р., Латыпова Э.А. Прогнозирование клинического течения воспалительных заболеваний глаз. Методические рекомендации. – Уфа, 2010. – 20 с.
34. Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Взаимосвязь гормонов щитовидной железы и профиля цитокинов при эндогенных увеитах // Материалы IX съезда офтальмологов России. – Москва, 2010. – С. 352.
35. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б. Исследование содержания кортизола у больных передними увеитами // Материалы III Российского общенационального офтальмологического форума. – Москва, 2010. – Т. 2. - С. 261-264.
36. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е., Сергеева О.А. Реактивация цитомегаловирусной инфекции у больных передними увеитами // **Медицинский Вестник Башкортостана**. - 2011. - № 1. – С. 38-41.
37. Зайнутдинова Г.Х. Противогерпетический гуморальный иммунитет и уровень сывороточного кортизола у больных передними увеитами // Материалы научно-практической конференции «Новые технологии в офтальмологии». – Казань, 2011. – С. 140-144.
38. Зайнутдинова Г.Х. Значение уровней базального кортизола в клиническом течении передних эндогенных увеитов // Материалы научно-практической конференции «Федоровские чтения». – Москва, 2011. – С. 374-375.
39. Шевчук Н.Е., Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Сергеева О.А. Цитокиновый профиль и уровень гормонов щитовидной железы у пациентов с эндогенными увеитами // **Цитокины и воспаление**. – 2011. –Т. 10, № 2. - С. 70-74.
40. Зайнутдинова Г.Х. Изучение механизмов иммуно-эндокринных взаимодействий при передних эндогенных увеитах // Международная научно-практическая конференция по офтальмохирургии «Восток-Запад». – Уфа, 2011. – С. 305-309.
41. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х. Шевчук Н.Е. Серологический профиль и оптимизация диагностики герпетической и цитомегаловирусной инфекций у больных передними эндогенными увеитами // Международная научно-практическая конференция по офтальмохирургии «Восток-Запад». – Уфа, 2011. – С. 326-330.
42. Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Зайнутдинова Г.Х. Уровень антител к раннему ядерному и капсидному антигенам вируса Эпштейна-Барр в сыворотке крови больных передними эндогенными увеитами // Международная научно-практическая конференция по офтальмохирургии «Восток-Запад». – Уфа, 2011. – С. 336-337.
43. Абсаликова Д.К., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Зайнутдинова Г.Х. Значение простагландина E₂ в развитии эндогенных увеитов // **Офтальмология**. – 2011. - № 1. - С. 37-40.
44. Зайнутдинова Г.Х. Клиническое значение сывороточного кортизола у больных передними эндогенными увеитами // **Вестник ОГУ**. - 2011. – № 14. – С. 133-137.

45. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е. Эффективность применения препарата Панавир при передних увеитах ревматической рубрики // **Вестник ОГУ**. - 2011. – № 14. – С. 235-238.

46. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Ишбердина Л.Ш., Мальханов В.Б., Галимова Р.Г. Иммуногенетическая характеристика передних увеитов при ревматоидном артрите и болезни Бехтерева // **Медицинский Вестник Башкортостана**. – 2011. - № 4. – С. 48-54.

47. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е. Роль реактивации герпетических инфекций при передних эндогенных увеитах и оптимизация диагностики // **Российский офтальмологический журнал**. – 2012. - № 1.

Патенты РФ

1. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е., Марванова З.Р. Способ прогноза течения ревматоидного увеита: патент РФ 2287164. - Б.И. – 2006. - № 3.

2. Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Зайнутдинова Г.Х. Способ прогноза неблагоприятного затяжного течения увеита: патент РФ 2325657. – Б.И. – 2008. - № 9.

3. Шамратова А.Р., Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х. Способ диагностики ревматических увеитов: патент РФ 2314534. – Б.И. – 2008. – № 1.