

УДК: 617.723-002

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗНАЧИМОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ УВЕИТОМ В ПРОГНОЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Нуралиев Н.А., Хасанов М.Х., Одилова Г.Р., Сафаров Ж.О.

Бухарский государственный медицинский институт,

Бухарский филиал республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза

XULOSA

Uveit – ko'z olmasining og'ir yallig'lanish kasalliklari guruhi bo'lib, ular ko'rishning pasayishi va hatto ko'rlik kabi jiddiy asoratlarga olib kelishi mumkin. Ko'z olmasining qon tomir qatlamining yallig'lanishi patogenezida juda ko'p gumoral vositachilar tomonidan amalga oshiriladigan immunitet mexanizmlarining disregulyatsiyasi katta ahamiyatga ega. Ular orasida sitokinlar alohida o'rin tutadi.

Maqsad: qon plazmasidagi bir qator sitokinnarning kontsentratsiyasini o'rganish va uveitda yallig'lanish jarayonining og'irligiga qarab sitokin profilidagi o'zgarishlarni tahlil qilish.

Materiallar va usullar. Tadqiqot ob'ektlari Respublika ixtisoslashtirilgan ko'z mikroxirurgiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Buxoro filiali shifoxonasida surunkali uveit tashxisi bilan tekshirilgan va davolangan 45 nafar (20 erkak va 25 ayol) bemor bo'ldi. Qon zardobidagi sitokinnarni miqdoriy aniqlash interleykinlar (IL) IL-1b va IL-10 uchun Vector Best to'plamlari (Rossiya) yordamida ferment bilan bog'langan immunosorbent tahlili orqali amalga oshirildi.

Natijalar. Uveitning yaxshi kutilgan natijasi bo'lgan bemorlar guruhida ijobiy natijaga ega bo'lgan bemorlarda immunitet reaksiyasini tartibga solish yallig'lanishning o'tkir bosqichi vositachilarining muvozanatli ishlab chiqarilishi va o'zaro ta'siri, mahalliy hujayrali reaksiyalarning faollashishi tufayli yuzaga keladi. Ko'zning yallig'lanish jarayonining surunkali shakliga aylangan yoki qaytalanuvchi uveit bilan og'riq bemorlar guruhida sitokin tarmog'idagi nuqson yallig'lanishning yallig'lanishga qarshi va yallig'lanishga qarshi ta'sirining nomutanosibliigi bilan bog'liq; ularning giperproduksiyasi bilan patologik jarayon tasvirlangan.

Xulosa. Surunkali uveitning turli darajadagi og'irligi bo'lgan bemorlarning qon zardobida IL-1b va IL-10 kontsentratsiyasining statistik jihatdan sezilarli darajada oshishi qayd etilgan. Surunkali uveitda qon zardobidagi sitokinlar darajasini xoroid yallig'lanishining og'irligini baholashda hisobga olish kerak.

Kalit so'zlar: uveit, sitokinlar, interleykin, uveit diagnostikasi, immunoyallig'lanish jarayoni.

SUMMARY

Uveitis is a group of severe inflammatory diseases of the eyeball that can lead to such serious complications as decreased vision and even blindness. Of great importance in the pathogenesis of inflammation of the vascular layer of the eyeball is dysregulation of immune mechanisms, carried out by a large number of humoral mediators. Among them, cytokines occupy a special place.

Objective: to study the concentration of a number of cytokines in blood plasma and analyze changes in the cytokine profile depending on the severity of the inflammatory process in uveitis.

Materials and methods. The subjects of the study were 45 patients (20 men and 25 women), examined and treated with a diagnosis of chronic uveitis in the hospital of the Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Eye Microsurgery. Quantitative determination of cytokines in blood serum was carried out by enzyme-linked immunosorbent assay using Vector Best kits (Russia) for interleukins (IL) IL-1 β and IL-10.

Results. Regulation of the immune response in patients with a positive result in the group of patients with a good expected outcome of uveitis occurs due to the balanced production and interaction of mediators of the acute phase of inflammation, activation of local cellular reactions. In the group of patients with uveitis that has become a chronic form of the inflammatory process of the eye or recurrent, a defect in the cytokine network is associated with an imbalance of the pro-inflammatory and anti-inflammatory effects of inflammation; the transition to a pathological process with their hyperproduction is described.

Conclusions. In the blood serum of patients with varying degrees of severity of chronic uveitis, a statistically significant increase in the concentrations of IL-1 β and IL-10 was noted. The level of cytokines in the blood serum in chronic uveitis must be taken into account when assessing the severity of inflammation of the choroid.

Keywords: uveitis, cytokines, interleukin, diagnosis of uveitis, immunoinflammatory process.

Увеит является важной причиной слепоты как в развивающихся, так и в развитых странах. По оценкам, его распространенность среди детей и пожилых людей составляет около 5–16% и 6–21% соответственно [11, 14].

Увеит - общий термин для обозначения воспаления увеального тракта по любой причине и обычно включает в себя большую группу разнообразных заболеваний, поражающих не только увеальную тракт, но также сетчатку и стекловидное тело. Несмотря на долгий период изучения, увеиты относятся к наиболее сложным воспалительным заболеваниям органа зрения, многие вопросы развития увеитов остаются неизученными. До настоящего времени не найдено идеального способа лечения и предупреждения обострений заболевания [2, 5, 13].

Этиологию увеита определить трудно, поскольку точная причина увеита часто неизвестна. Связь увеита и системных заболеваний хорошо известна. В более ранних исследованиях большинство случаев было связано с аутоиммунными заболеваниями, тогда как недавние отчеты показывают связь с различными генерализованными заболеваниями [8, 12].

При развитии увеита отсутствие четкого понимания механизмов инициации воспалительного процесса во внутренних структурах глазного яблока и причин хронизации патологического процесса в глазу не позволяет проводить своевременную и эффективную патогенетическую терапию болезни. Это, в свою очередь, приводит к хроническому характеру заболевания и значительному снижению зрения [3, 5, 12].

По мнению многих авторов, большое значение в патогенезе воспаления сосудистого слоя глазного яблока имеет нарушение регуляции иммунных механизмов, осуществляемое большим количеством гуморальных медиаторов. Среди них особое место занимают цитокины. Это низкомолекулярные белки, обеспечивающие процесс межклеточного взаимодействия [15, 16].

Различные исследования подчеркнули важность цитокинов в развитии и прогрессировании различных форм инфекционных и неинфекционных увеитов [1, 6].

У пациентов с увеитами обнаружено повышение уровня таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 ($IL-1\beta$), и близкого к нему по биологическим свойствам $IL-6$. Выявлено также, что концентрация $IL-6$ в глазах пациентов с увеитом превышает его уровень в сыворотке крови. Однако $IL-6$ не является специфическим маркером увеита, так как его уровень повышается как при диабетической ретинопатии, так и отслойка сетчатки и других заболеваниях глаза [7, 9]. В литературе описаны исследования противовоспалительных цитокинов. Ряд авторов у пациентов с увеитами предполагает протективную роль интерлейкина-10 ($IL-10$), поскольку отмечен его более высокий уровень у пациентов с хорошими зрительными функциями в исходе заболевания [4, 10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить концентрацию ряда цитокинов в плазме крови и проанализировать изменение профиля цитокинов в зависимости от тяжести воспалительного процесса при увеите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования были взяты 45 пациентов (20 мужчин и 25 женщин), обследованных и находящихся на лечении с диагнозом хронический увеит в стационаре Бухарского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургия глаза (Бухара, Узбекистан). Возрастная группа пациентов составляла от 21 до 65 лет. В качестве контрольной группы были выбраны 22 пациента, не имевших воспалительных заболеваний в органе зрения, но имевших рефракционные заболевания (миопия, гиперметропия, астигматизм) в глазах, соответствующие указанной выше группе сравнения по возрасту и полу.

Для иммунологических исследований у всех больных натощак брали одинаковое количество крови из локтевой вены. Количественное определение цитокинов в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов “Вектор Бест” (Россия) для интерлейкинов (ИЛ) $IL-1\beta$ и $IL-10$.

Статистическую обработку полученных и собранных в результате исследования данных проводили методами параметрического анализа с использованием t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ Пирсона проводился с расчетом коэффициентов линейной и множественной корреляции для определения связи между характеристиками.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С момента госпитализации у всех пациентов с хроническим увеитом наблюдались статистически значимые изменения уровня цитокинов. Показатели всех исследованных групп цитокинов у больных оказались значительно выше показателей больных контрольной группы. Концентрации $IL-1\beta$ и $IL-10$ в группе больных составили $3,68 \pm 0,11$; $0,59 \pm 0,04$; пг/мл соответственно. Уровень $IL-1\beta$, одного из основных медиаторов, ответственных за формирование местной воспалительной реакции в глазу, был в 2,1 раза выше, чем у пациентов контрольной группы. Концентрация $IL-10$, отвечающего за ингибирование синтеза противовоспалительных цитокинов, была в 2,95 раза выше значений пациентов контрольной группы (рис. 1).

С целью повышения эффективности исследования и углубления данных об изменении концентрации различных цитокинов в крови при воспалительных процессах в глазу группа больных хроническим увеитом была разделена на две подгруппы.

23 пациента в 1-й подгруппе: больные с хроническим увеитом, но местная воспалительная активность в глазу замедленная; пациенты с хорошим ожи-

даемым исходом заболевания; пациенты, у которых состояние глаз клинически улучшилось в суточной динамике;

22 пациента в 2-й подгруппе: больные с хроническим увеитом, но с активным местным воспалитель-

ным процессом в глазу или рецидивом хронического увеита; пациенты, у которых ожидаемый исход заболевания неблагоприятный или у которых имеется высокий риск различных осложнений;

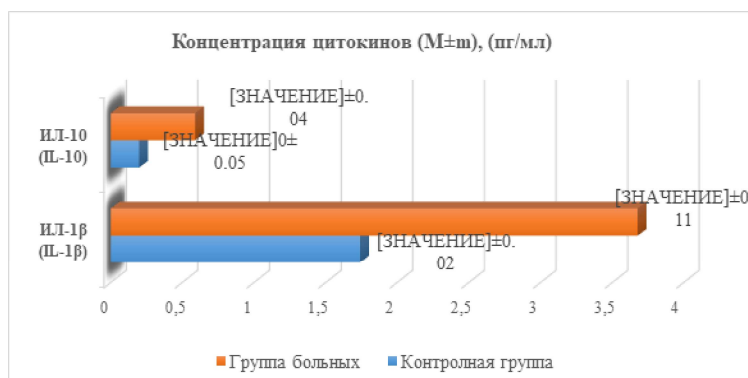


Рис. 1. Цитокиновый профиль в начале заболевания у пациентов с увеитом и контрольной группы.

В подгруппах уже в начале заболевания выявлены различия в концентрациях интерлейкинов, участвующих в инициализации и развитии воспалительного процесса.

Таким образом, уровень ИЛ-1β в 1-й подгруппе в 2,3 раза выше, чем у пациентов контрольной груп-

пы. Этот показатель в 1,32 раза выше по сравнению с показателями больных увеитом 2-й подгруппы. Результаты показывают, что концентрация ИЛ-1β в плазме крови больных увеитом с плохим исходом ниже, чем у больных увеитом с хорошим исходом (рис. 2).

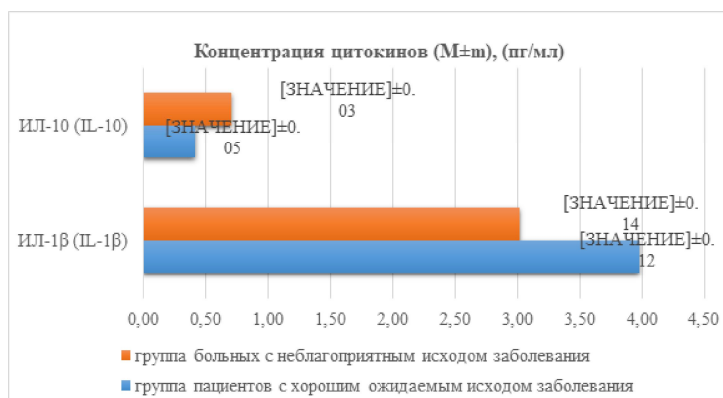


Рис. 2. Цитокиновый профиль больных увеитом с различными исходами заболевания.

Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови больных 1-й подгруппы была в 2,1 раза выше, чем у контрольной группы. Но с другой стороны, когда мы сравнили концентрацию ИЛ-10 в сыворотке крови обеих подгрупп, оказалось, что показатели в 1-й подгруппе были в 1,7 раза ниже показателей 2-й подгруппы. Из результатов видно, что концентрация ИЛ-10 в сыворотке ниже у пациентов с увеитом с хорошим исходом по сравнению с пациентами с увеитом с плохим исходом, в отличие от двух вышеуказанных параметров.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

При анализе взаимодействия изучаемых показателей в группах в 1-й подгруппе выявлены прямая сильная корреляция уровней ИЛ-1β и ИЛ-10 ($r=+0,718$). Во 2-й подгруппе с неблагоприятным исходом увеита выявлена одна корреляция: сильная

обратная корреляция между концентрацией ИЛ-1β и ИЛ-10 ($r = - 0,785$).

Анализ цитокинового статуса сыворотки крови больных хроническим увеитом показывает, что иммунный механизм играет важную роль в патогенезе этого заболевания. У больных хроническим увеитом изменения концентрации цитокинов могут выступать основным фактором развития внутриглазного воспалительного процесса.

Регуляция иммунного ответа у больных с положительным результатом в группе пациентов с хорошим ожидаемым исходом заболевания увеита происходит за счет сбалансированной продукции и взаимодействия медиаторов острой фазы воспаления, активации местных клеточных реакций. Между ИЛ-1β и ИЛ-10 наблюдаются механизмы положительной и отрицательной обратной связи, что подтверждается

анализом корреляционного взаимодействия. В группе больных увеитом, перешедшим в хроническую форму воспалительного процесса глаза или рецидивирующим, дефект цитокиновой сети связан с дисбалансом провоспалительного и противовоспалительного действия воспаления и описан переход в патологический процесс с их гиперпродукцией.

ВЫВОДЫ

В сыворотке крови больных с различной степенью тяжести хронического увеита отмечено статистически значимое повышение концентрации IL-1 β и IL-10. Уровень цитокинов в сыворотке крови при хроническом увеите необходимо учитывать при оценке тяжести течения воспаления сосудистой оболочки. Определение концентрации ряда цитокинов (IL-1 β и IL-10) в сыворотке крови больных хроническим увеитом может стать перспективным направлением ранней диагностики увеита и разработки новых методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю., Пантелева Л.Р., Аржиматова Г.Ш., Мошетова Л.К. Лекарственно-индуцированный увеит. Вестник офтальмологии. 2021; 137(1):94101. [Ostroumova OD, Shikh EV, Rebrova EV, Ryazanova AY, Panteleeva LR, Arzhimatova GSh, Moshetova LK. Drug-induced uveitis. Vestnik Oftalmologii. 2021;137(1):94101.] (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma202113701194>
2. Панова И.Е., Дроздова Е.А. Увеиты: Руководство для врачей. Москва: Медицинское информационное агентство; 2014:9-46. [Panova I.E., Drosdova E.A. Uveitis: A Guide for Physicians. Moscow: Medical news agency; 2014:9-46 (In Russ.).]
3. Разумова И.Ю., Сурнина З.В., Джабер Д.Н. Современный взгляд на патогенез иммуновоспалительных заболеваний, ассоциированных с глазными проявлениями. Вестник офтальмологии. 2023;139(2):6875. [Razumova IYu, Surnina ZV, Dzhabber DN. Current view on the pathogenesis of immune-mediated inflammatory diseases associated with ocular manifestations. Vestnik Oftalmologii. 2023;139(2):6875.] (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902168>
4. Ferreira L.B., Williams K.A., Best G., Haydinger C.D., Smith J.R. Inflammatory cytokines as mediators of retinal endothelial barrier dysfunction in non-infectious uveitis. Clinical & translational immunology. 2023;12(12):e1479. <https://doi.org/10.1002/cti2.1479>
5. Foster C., Vitale A. Diagnosis and Treatment of Uveitis. 2nd Edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013:863-64.
6. Guedes M.C., Borrego L.M., Proença R.D. Roles of interleukin-17 in uveitis. Indian journal of ophthalmology. 2016;64(9):628–634. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.194339>
7. Horai R., Rachel R.C. Cytokines in Autoimmune Uveitis. Journal of Interferon & Cytokine Research. 2011; 36(10):733-744. <http://doi.org/10.1089/jir.2011.0042>
8. Jacquot R., Seve P., Jackson T.L., Wang T., Duclos A., Stanescu-Segall D. Diagnosis, classification and assessment of the underlying etiology of uveitis by artificial intelligence: A Systematic Review. Journal of Clinical Medicine. 2023;12(11):37-46. <https://doi.org/10.3390/jcm12113746>
9. Kramer M., Monselise Y., Bahar I., Cohen Y., Weinberger D., Goldenberg-Cohen N. Serum Cytokine Levels in Active Uveitis and Remission. Current Eye Research; 2007;32(7-8):669-675. <http://doi.org/10.1080/02713680701523147>
10. Kumar A., Sharma S.P., Agarwal A., Gupta V., Katoch D., Sehgal S., Singh N. Tear IL-6 and IL-10 levels in HLA-B27-Associated Uveitis and Its clinical Implications. Ocular immunology and inflammation. 2021;29(2):237–243. <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1704022>
11. Miserocchi E., Fogliato G., Modorati G., Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. European journal of ophthalmology. 2013;23(5):705–717. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000278>
12. Nussenblatt R.B. Whitcup S.M. Uveitis: fundamental and clinical practice. 4-th Edition. Elsevier Inc.; 2010:39-71.
13. Seve P., El Jammal T., Gerfaud-Valentin M., Kodjikian L., Jamilloux Y., Jacquot R. Management of Non-Infectious Uveitis, a Selection of Topical Items Updating. Journal of clinical medicine. 2022;11(19):5558. <https://doi.org/10.3390/jcm11195558>
14. Tsirouki T., Dastiridou A., Symeonidis C., Tounakaki O., Brazitikou I., Kalogeropoulos C., Androudi S. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. Ocular immunology and inflammation. 2018;26(1):2–16. <https://doi.org/10.1080/09273948.2016.1196713>
15. van Laar J.A., van Hagen P.M. Cytokines in uveitis. Clinical medicine & research. 2006;4(4):248–249. <https://doi.org/10.3121/cmr.4.4.248>
16. Weinstein J.E., Pepple K.L. Cytokines in uveitis. Current opinion in ophthalmology. 2018;29(3):267–274. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000466>