

УДК 617.723–002–036–097–092.18

## Уровень интерферонов $\alpha$ и $\gamma$ в крови больных увеитами с разной клинической характеристикой и течением заболевания

Н. В. Коновалова, старший научный сотрудник отдела воспалительной патологии глаз, доктор медицинских наук, Абдеррахим Шайби, аспирант

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

Телефон: 748–08–98

**Ключевые слова:** увеит, клиническая характеристика, течение, интерфероны  $\alpha$  и  $\gamma$ , плазма крови.

**Ключові слова:** увеїт, клінічна характеристика, перебіг, інтерферони  $\alpha$  і  $\gamma$ , плазма крові

**Вступ.** Соціальна значущість увеїтів обумовлена їх високою частотою, переважною поразкою осіб працездатного віку, а також високою частотою інвалідності по зору внаслідок увеїтів.

**Мета.** Визначення особливостей експресії інтерферонів  $\alpha$  і  $\gamma$  в крові хворих увеїтами з різною клінічною характеристикою.

**Матеріал і методи.** Під наглядом знаходився 61 пацієнт з увеїтами, що відрізнялися локалізацією (передній і задній), клінічним перебігом (хронічне і гостре), ступенем тяжкості (важкий і середній) і клінічним діагнозом (іридоцикліт, вогнищевий і дисемінований хоріоретиніт, неврит, панувеїт), обстеженні офтальмологічно (офтальмоскопія, тонометрія, візометрія). У 59 пацієнтів визначений рівень інтерферонів  $\alpha$  і  $\gamma$  в плазмі крові методом імуноферментного аналізу.

**Результати.** Визначені особливості експресії інтерферонів  $\alpha$  і  $\gamma$  в крові хворих увеїтом залежно від клінічної характеристики і особливостей перебігу патологічного процесу. З високою мірою достовірності показано, що вміст цих цитокінів значно нижче при задньому увеїті, а також при хронічному перебігу захворювання. Між рівнем досліджених інтерферонів і вищезгаданими характеристиками виявлений достовірний кореляційний зв'язок. Ступінь тяжкості увеїту не корелює з рівнем інтерферонів в крові пацієнтів, а також не виявлено достовірного зв'язку між середніми значеннями концентрації інтерферонів  $\alpha$  і  $\gamma$  в крові хворих увеїтами з урахуванням клінічного діагнозу.

**Висновки.** Отримані дані свідчать про роль інтерферонів  $\alpha$  і  $\gamma$  в розвитку увеїту і можуть представляти інтерес для визначення характеру перебігу патологічного процесу і ефективності лікування.

**Введение.** Высокая социальная значимость проблемы эндогенных увеитов определяется значительной частотой встречаемости заболевания, преимущественным поражением лиц молодого и трудоспособного возраста, временной нетрудоспособностью при длительном течении и рецидивах заболевания, а также высокой частотой инвалидизации по зрению [16]. В общей структуре заболеваний глаз увеиты составляют 7–30 % и в 5–18 % случаев являются причиной слепоты [10, 11].

Имунопатология — один из ключевых этиопатогенетических факторов воспалительных заболеваний сосудистой оболочки и сетчатки. Частая причина развития эндогенных увеитов — хронические или острые инфекции, для которых характерны сдвиги практически во всех звеньях естественного и адаптивного иммунитета: туберкулез, токсоплазмоз, простой герпес, цитомегаловирус, грипп, энтеровирусы и вирус гепатита В [20].

Иммунные нарушения могут быть как предпосылкой, так и следствием инфекционного процесса. При увеитах наблюдаются стимуляция местной

и/или системной продукции и нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов, дефекты в системе интерферонов (ИФН): дефицит или, наоборот, гиперпродукция ИФН- $\alpha$  и/или ИФН- $\gamma$ , ослабление Т-клеточного иммунитета, особенно его хелперного звена, увеличение циркулирующих иммунных комплексов и т. д.

Цитокины — регуляторные пептиды, осуществляющие формирование и регуляцию защитных реакций организма, участвуя в иммунном ответе и обеспечивая межклеточные взаимодействия. Биологический эффект цитокинов универсален при действии различных патогенных факторов [6]. Важную роль в развитии врожденного и приобретенного иммунитета против различных инфекционных агентов играют провоспалительные цитокины, которые при контакте иммунокомпетентных клеток с факторами, вызывающими воспаление, активируют гранулоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки [19]. Немаловажную роль в неспецифическом

звене противовирусного иммунного ответа играют интерфероны (ИФН).

Основными направлениями биологического действия ИФН- $\gamma$  являются противовирусное и тумороцидное, в результате чего подавляется опухолевый рост, размножение вирусов в клетках, увеличивается противовирусная, противомикробная, антипаразитарная резистентность, а также стимулируется противовирусная активность ИФН- $\alpha$  [17]. Продуктами ИФН- $\gamma$  являются активированные ТН-1-лимфоциты и натуральные клетки-киллеры, индукторами его синтеза являются вирусы, бактерии, токсины, метаболиты, некоторые белки растительного происхождения и митогены [18]. Повышение уровня концентрации ИФН- $\gamma$  может наблюдаться при острых вирусных, бактериальных и паразитарных инфекциях, в период обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта [18], в крови больных бронхиальной астмой и рассеянным склерозом [2, 20]. При активации вирусной инфекции в период беременности уровень ИФН- $\gamma$  в околоплодных водах напротив, снижается в 2,5 раза по сравнению со здоровыми [14].

ИФН- $\alpha$  усиливает противовирусную резистентность, индуцируя синтез ферментов, подавляющих образование нуклеиновых кислот и белков вирусов, оказывает иммуномодулирующее действие и усиливает в клетках экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости [1,20]. ИФН- $\alpha$  синтезируется преимущественно лейкоцитами (В-лимфоцитами, моноцитами), хотя может продуцироваться любым типом клеток в ответ на возбуждение [18]. К его индукторам относятся вирусы и их продукты, бактерии, микоплазмы и протозои, другие цитокины и ростовые факторы (ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , колониестимулирующие факторы) [22]. Содержание ИФН- $\alpha$  изменяется при гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии [7,13,15]. При обострении вирусных инфекций его концентрация значительно возрастает, а в период реконвалесценции — падает. Показана зависимость между уровнем ИФН- $\alpha$  в крови и степенью тяжести и продолжительностью гриппа [3]. Системное увеличение концентрации ИФН- $\alpha$  имеет место при аутоиммунных заболеваниях [21], обострении язвенной и желчнокаменной болезни [18].

Таким образом, исследование провоспалительных цитокинов может дать важную информацию при диагностике, контроле динамики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний.

**Цель.** Определение особенностей экспрессии интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  в крови больных увеитами с разной клинической характеристикой.

## Материал и методы

Под наблюдением в отделении воспалительной патологии глаза ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины» находились

**Таблица 1.** Характеристика больных увеитом с учетом клинического диагноза

Локализация увеита	Клинический диагноз	Количество человек	% от общего количества в группе
Передний увеит (n=17)	Острый иридоциклит	8	47,1
	Хронический иридоциклит	9	52,9
Задний увеит (n=41)	Очаговый хориоретинит	19	46,3
	Диссеминированный хориоретинит	14	34,2
	Ретиноваскулит	1	2,4
	Неврит зрительного нерва	7	17,1
Панувеит (n=1)		1	100,0

61 пациент от 13 до 76 лет с диагнозом увеит, средний возраст которых составил  $(38,1 \pm 13,2)$  лет, среди них женщин было 33 (54,1 %), мужчин — 28 (45,9 %). В инструкции ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) по определению содержания в крови ИФН- $\alpha$  в норме диапазон колебаний составляет 0–5 пг/мл. Результаты широкомасштабных исследований с использованием наборов для определения референтных значений ряда цитокинов показали, что содержание в крови ИФН- $\alpha$  колебалось в пределах 0–86 пг/мл в целом по группе (152 донора), у 80,3 % обследованных соответствующие значения находились в пределах 0–5 пг/мл, при среднем значении  $(4,8 \pm 0,96)$  пг/мл, а у 19,7 % были повышены ( $>5$  пг/мл) [6].

Что касается ИФН- $\gamma$ , то диапазон концентраций этого цитокина в крови человека составил 0–84 пг/мл, при этом в норме — 0–25 пг/мл со средним значением 9 пг/мл [17].

Клиническая характеристика пациентов, у которых определен уровень интерферонов, представлена в табл. 1.

Распределение пациентов с учетом этиологических факторов нами было подробно представлено ранее [12].

Обследование пациентов проведено с использованием стандартного офтальмологического протокола исследований, включающего офтальмоскопию, тонометрию, визометрию.

Определение уровня интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  проведено в плазме крови у 59 человек методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов для количественной оценки интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  в биологических жидкостях человека (Вектор-Бест, Новосибирск, Россия) с регистрацией результатов спектрофотометрически при длине волны 450 нм [8, 9].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 7.0, используя параметрический критерий Стьюдента для попарного сравнения двух групп и предварительной оценки нормальности распределения, критерия Крускалла-Уоллиса в случае одномерного сравнения более чем двух групп, а также критерия ранговой корреляции Спирмена [4].

## Результаты и их обсуждение

Исходный уровень исследуемых ИФН- $\alpha$  и  $\gamma$  в крови больных увеитом в целом по группе (n=59) составил  $(11,19 \pm 6,60)$  пг/мл и  $(18,39 \pm 8,07)$  пг/мл соответственно, что превышает уровень ИФН в крови здоровых лиц (по данным литературы).

**Таблица 2.** Исходный уровень интерферонов в крови больных увеитами с разной локализацией

Локализация увеита	Стат. показатели	Исследуемые показатели	
		интерферон $\alpha$	интерферон $\gamma$
Передний увеит	n	17	17
	M $\pm$ SD	14,81 $\pm$ 6,42	23,53 $\pm$ 8,88
Задний увеит	n	42	42
	M $\pm$ SD	9,95 $\pm$ 6,26	16,63 $\pm$ 7,06
	p	0,01	0,003

Примечание (в данной и последующих таблицах): p — уровень значимости различий; n — количество наблюдений; M $\pm$ SD — среднее квадратическое отклонение

Следующим этапом исследований явилось определение особенностей экспрессии ИФН у лиц с увеитом в зависимости от клинической характеристики заболевания.

Определение уровня ИФН- $\alpha$  и  $\gamma$  в крови больных увеитом с учетом локализации воспаления (табл. 2) показало, что содержание этих цитокинов значительно ниже при патологическом процессе в заднем отделе глаза — в 1,5 и 1,4 раза для ИФН- $\alpha$  и  $\gamma$  соответственно (p<0,05 в обоих случаях).

Анализ данных, характеризующих исходный уровень исследуемых ИФН в зависимости от характера течения патологического процесса (табл. 3), выявил выраженное снижение этих показателей при хроническом увеите относительно таковых данных при остром течении заболевания соответственно в 1,7 и 1,8 раза (уровень значимости различий p<0,002).

Попытка оценить степень тяжести увеита на основании данных об уровне ИФН в крови пациентов не выявила связи между этими параметрами (табл. 4). Содержание интерферона  $\alpha$  было незначительно (на 9,1 %) ниже, а интерферона  $\gamma$  — на 14,9 % выше у лиц с тяжелым увеитом по сравнению

**Таблица 3.** Исходный уровень интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  в крови больных увеитами с разным клиническим течением

Клиническое течение увеита	Стат. показатели	Исследуемые показатели	
		интерферон $\alpha$	интерферон $\gamma$
Хронический увеит	n	47	47
	M $\pm$ SD	9,88 $\pm$ 6,05	15,83 $\pm$ 6,18
Острый увеит	n	12	12
	M $\pm$ SD	16,28 $\pm$ 6,40	28,41 $\pm$ 6,81
	p	0,002	0,000

**Таблица 4.** Исходный уровень интерферонов в крови больных увеитами с разной степенью тяжести

Степень тяжести увеита	Стат. показатели	Исследуемые показатели	
		интерферон $\alpha$	интерферон $\gamma$
Увеит средней тяжести	n	54	54
	M $\pm$ SD	11,13 $\pm$ 6,76	18,1 $\pm$ 7,74
Тяжелый увеит	n	5	5
	M $\pm$ SD	10,20 $\pm$ 4,99	20,86 $\pm$ 11,91
	p	0,77	0,48

с соответствующими данными при средней тяжести заболевания. Однако следует отметить неоднородность исследуемых групп по количественному составу — пациентов с тяжелым увеитом было значительно (в 11 раз) меньше, чем лиц с заболеванием средней тяжести (соответственно 5 и 54 человека), что может служить объяснением отсутствия выраженности различий между этими группами.

Попытка соотнести степень выраженности клинических признаков заболевания с содержанием ИФН  $\alpha$  и  $\gamma$  в крови у больных увеитом выявила наличие достоверной корреляционной связи по непараметрическому ранговому критерию Спирмена между уровнем исследованных ИФН и локализацией патологического процесса, характером его течения и степенью тяжести (табл. 5).

При анализе средних значений содержания интерферонов в крови пациентов с увеитом с учетом клинического диагноза установлено, что во всех случаях содержание ИФН- $\alpha$  ниже, чем ИФН- $\gamma$  (табл. 6). Парное сравнение соответствующих показателей в группах больных с острым и хроническим иридоциклитом, очаговым и диссеминированным хориоретинитом, а также очаговым хориоретинитом и невритом зрительного нерва, выявило наличие достоверной корреляционной связи по непараметрическому ранговому критерию Спирмена между уровнем исследованных интерферонов и локализацией патологического процесса, характером его течения и наличием обострений.

Однако имеет место выраженная тенденция к увеличению содержания ИФН при остром течении процесса в переднем отделе глаза, а самое низкое значение соответствующих показателей отмечено у пациента с панувеитом как наиболее тяжелом проявлении воспалительного процесса.

При анализе совокупности всех данных, характеризующих уровень ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в крови больных увеитами с учетом клинического диагноза (очаговый или диссеминированный хориоретинит, ретиноваскулит, неврит зрительного нерва, панувеит), с помощью критерия Крускала-Уоллиса не было выявлено достоверной корреляционной связи между средними значениями концентрации этих

**Таблица 5.** Ранговая корреляционная связь между исходным уровнем интерферонов в крови больных увеитами и клиническими характеристиками заболевания

Клинический признак	Исследуемые показатели	До лечения		
		n	r Спирмена	p
Локализация	ИФН- $\alpha$	59	-0,323486	0,012448
	ИФН- $\gamma$	59	-0,313180	0,015726
Течение	ИФН- $\alpha$	59	-0,374666	0,003460
	ИФН- $\gamma$	59	-0,589786	0,000001
Тяжесть	ИФН- $\alpha$	59	0,095511	0,471779
	ИФН- $\gamma$	59	0,108679	0,412587

**Таблица 6.** Исходный уровень интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  в крови больных увеитами с учетом клинического диагноза

Диагноз	Статистические показатели	Интерферон $\alpha$	Интерферон $\gamma$
Острый иридоциклит	n	8	8
	M $\pm$ SD	16,53 $\pm$ 6,81	25,54 $\pm$ 8,96
Хронический иридоциклит	n	9	9
	M $\pm$ SD	11,07 $\pm$ 6,17	19,47 $\pm$ 8,54
	$p_1$	0,103	0,173
Очаговый хориоретинит	n	19	19
	M $\pm$ SD	7,99 $\pm$ 5,48	14,63 $\pm$ 7,33
Диссеминированный хориоретинит	n	14	14
	M $\pm$ SD	12,86 $\pm$ 7,26	18,82 $\pm$ 6,73
	$p_2$	0,057	0,196
Ретиноваскулит	n	1	1
	M $\pm$ SD	11,60 $\pm$ 0	16,80 $\pm$ 0
Неврит зрительного нерва	n	7	7
	M $\pm$ SD	11,59 $\pm$ 5,04	20,21 $\pm$ 5,72
	$p_3$	0,143	0,082
Панувеит	n	1	1
	M $\pm$ SD	3,60 $\pm$ 0	5,50 $\pm$ 0

Примечание.  $p_1$  – уровень значимости различий между уровнем интерферонов у больных с острым и хроническим иридоциклитом;  $p_2$  – уровень значимости различий между уровнем интерферонов у больных с очаговым и диссеминированным хориоретинитом;  $p_3$  – уровень значимости различий между уровнем интерферонов у больных с очаговым хориоретинитом и невритом зрительного нерва.

цитокинов ( $\chi^2=5,8402$ ,  $df=6$ ,  $p=0,441$  в случае ИФН  $\alpha$  и  $\chi^2=9,230$ ,  $df=6$ ,  $p=0,161$  для ИФН  $\gamma$ ).

### Литература

1. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / Под ред. А. А. Воробьева. М.: МИА, 2003. С. 195.
2. Бакиров А. Б., Шагалина А. У., Фукалова Л. А. / А. Б. Бакиров, А. У. Шагалина, Л. А. Фукалова // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 2. — С. 92.
3. Васильева И. А., Жахов А. В., Трофимов А. В. / И. А. Васильева, А. В. Жахов, А. В. Трофимов // Цитокины и воспаление. — 2003. — № 2. — С. 51–57.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц: пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
5. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф. И. Ершов // М.: Медицина, 1996. — С. 72.
6. Зайцева Г. А. Цитокиновый статус доноров крови и её компонентов / Г. А. Зайцева, О. А. Вершинина, О. И. Матрохина, Е. А. Сенькина, М. В. Карпова // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 3 — С. 61–65.
7. Змызгова А. В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов / А. В. Змызгова // М., 1999. — 234 с.
8. Инструкция по применению набора реагентов для количественного определения человеческого альфа-интерферона в биологических жидкостях человека и культуральных средах // ЗАО «Вектор-Бест». — Новосибирск, 30.05.08. — 22 с.
9. Инструкция по применению набора реагентов для количественного определения человеческого гамма-интерферона в биологических жидкостях человека и культуральных средах // ЗАО «Вектор-Бест». — Новосибирск, 30.05.08. — 22 с.
10. Катаргина Л. А., Хватова А. В. Эндогенные увеиты у детей и подростков / Л. А. Катаргина, А. В. Хватова // М.: Медицина, 2000. — 320 с.
11. Кацнельсон Л. А., Танковский В. Э. Увеиты / Кацнельсон Л. А., Танковский В. Э. // М.: 4-й филиал Воениздата, 1998. — 208 с.
12. Коновалова Н. В. Клеточный и гуморальный иммунитет у больных увеитом / Н. В. Коновалова, Шайби Абдеррахим // Офтальмол. журн. — 2015. — № 2. — С.34–36
13. Кузнецов С. И., Латаш В. Г. / С. И. Кузнецов, В. Г. Латаш // Медицинская иммунология. — 2002. — № 2. — С.364–365.
14. Макаров О. В., Бахарева И. В. / О. В. Макаров, И. В. Бахарева // Фундаментальные исследования. — М.: «Академия естествознания», 2004. — № 1. — С. 67.
15. Мамаев С. Н. / С. Н. Мамаев // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2001. — № 8. — С. 45–47.
16. Неверова Е. А. Патогенетическое обоснование применения озона при эндогенных увеитах / Е. А. Неверова // Офтальмол. журн. — 2015. — № 2. — С. 34–36.

### Выводы

1. Содержание интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  в крови больных увеитом более значительно снижено при патологическом процессе в заднем отделе глаза, чем при переднем увеите (в 1,5 и 1,4 раза соответственно при  $p<0,05$  в обоих случаях).

2. Выявлено выраженное снижение уровня интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  в крови больных с хроническим увеитом относительно таковых данных при остром течении заболевания (соответственно в 1,7 и 1,8 раза, при  $p<0,002$ ).

3. Степень тяжести увеита не коррелирует с уровнем интерферонов в крови пациентов: содержание интерферона  $\alpha$  незначительно (на 9,1 %) ниже, а интерферона  $\gamma$  — на 14,9 % выше у лиц с тяжелым увеитом по сравнению с соответствующими данными при средней тяжести заболевания.

4. Выявлена достоверная корреляционная связь между уровнем исследованных интерферонов и локализацией патологического процесса, характером его течения и степенью тяжести.

5. Не выявлено достоверной корреляционной связи между средними значениями концентрации интерферона  $\alpha$  и  $\gamma$  в крови больных увеитами в зависимости от клинического диагноза (очаговый или диссеминированный хориоретинит, ретиноваскулит, неврит зрительного нерва, панувеит) по критерию Крускала-Уоллиса ( $\chi^2=5,8402$ ,  $df=6$ ,  $p=0,441$  для интерферона  $\alpha$  и  $\chi^2=9,230$ ,  $df=6$ ,  $p=0,161$  для интерферона  $\gamma$ ).

- рова // дисс. канд. мед. наук 14.00.16 Патологическая физиология. — 2007. — Саранск. — 116 с.
17. **Рябичева Т. Г.**, Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа ЗАО «Вектор-Бест» / Т. Г. Рябичева, Н. А. Вараксин, Н. В. Тимофеева, М. Ю. Рукавишников // Информ. бюллетень Новости «Вектор-Бест» N4(34). Декабрь 2004 [http://www.vector-best.ru/nvb/n34/st34\\_4.htm](http://www.vector-best.ru/nvb/n34/st34_4.htm)
18. **Царегородцева Т. М., Серова Т. И.** Цитокины в гастроэнтерологии / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова // М.: Анахарсис, 2003. — С.50.
19. **Razavi N. L.** Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects / N. L. Razavi // Metabolism. — 2009. — Vol. 58, № 4. — P. 443–448.
20. Fields Virology / ed. Devid M. Knipe. Philadelphia: «Lippincott Williams & Wilkins». 2001. — V.1. — P.321–353.
21. Grau G., Roux-Lombard P., Gyster C. / G. Grau, P. Roux-Lombard, C. Gyster // Immunol. — 1989. — V.68. — P.196–198.
22. The Cytokine Handbook. / Ed. A. W. Thomson and M. T. Lotze. London, San Diego: «Academic Press», 2003.

*Поступила 19.05.2015.*