

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ ВАСКУЛИТАМИ СЕТЧАТКИ

Усенко В.А.¹, Уметалиева М.Н.¹, Сапронова Н.В.¹

¹Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова, Бишкек, e-mail: maana2019@yandex.ru

Цель исследования: изучить особенности иммунологических нарушений у больных с идиопатическими ангиитами сетчатки. Всего обследовано 76 больных (152 глаза) с идиопатическими ретиноваскулитами. Средний возраст составил $22,0 \pm 0,17$ года. По венозному типу – 44 больных (88 глаз), по артериовенозному – 32 больных (64 глаза). В стадии обострения – 56 больных (112 глаз), в стадии ремиссии – 20 больных (40 глаз). По степени тяжести: с легкой степенью – 28 больных (56 глаз); средней степенью – 28 больных (56 глаз) и тяжелой степенью – 20 больных (40 глаз). При обследовании иммунного статуса у больных даже в стадии обострения, а также со средней и тяжелой степенями ретиноваскулитов выявлено уменьшение CD4 (Т-х) до $24 \pm 2,1\%$; $26 \pm 2,2\%$; $27 \pm 2,1\%$ ($P < 0,05$) против контрольной группы 33%. У больных в стадии обострения, по сравнению со стадией ремиссии, показатели В-лимфоцитов (CD20, CD16, CD25) достоверно увеличены: до $40 \pm 1,7\%$; $40 \pm 1,4\%$; $42 \pm 1,6\%$ против $30 \pm 3,7\%$; $20 \pm 2,2\%$; $30 \pm 3,6\%$ ($P < 0,05$; $P < 0,001$). Наряду с этим выявлено повышение этих показателей при тяжелой степени – $35 \pm 2,6\%$; $40 \pm 1,4\%$; $42 \pm 1,6\%$ против легкой степени – $28 \pm 1,9\%$; $33 \pm 2,0\%$, $P < 0,001$, $P < 0,01$. Таким образом, выявленные отклонения показателей Т- и В-лимфоцитов свидетельствуют о степени нарушения аутоиммунных реакций, состоянии тяжести ретиноваскулитов и необходимости проведения адекватной терапии.

Ключевые слова: ретиноваскулит, иммунная система, показатели иммунной системы, аутоиммунные нарушения.

CHARACTERISTICS OF CLINICO-IMMUNOLOGIC DISORDERS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC RETINOVASCULITIS

Usenko V.A.¹, Umetalieva M.N.¹, Sapronova N.V.¹

¹S.B. Daniyarov Kyrgyz State Medical Institute of Continuous Education, Bishkek, e-mail: maana2019@yandex.ru

Aim: to study the characteristics of immunological disorders in patients with idiopathic retinal vasculitis. A total of 76 patients (152 eyes) with idiopathic retinovasculitis were examined. The average age was 22.0 ± 0.17 years. 44 patients with the venous type - (88 eyes), 32 patients with the arteriovenous type - (64 eyes). 56 patients (112 eyes) in the exacerbation phase, 20 patients (40 eyes) in remission. By severity: mild degree - 28 patients (56 eyes); medium degree - 28 patients (56 eyes) and the severe degree - 20 patients (40 eyes). On examination of the immune status, in patients even in the exacerbation phase, as well as with moderate and severe retinovasculitis, a decrease in CD4 (Th) was revealed in $24\% \pm 2.1$; $26\% \pm 2.2$; $27\% \pm 2.1$ ($P < 0.05$) against the control group - 33%. In patients in the exacerbation phase as compared with the remission stage, B-lymphocyte counts (CD20, CD16, CD25) were significantly increased: up to $40\% \pm 1.7$; $40\% \pm 1.4$; $42\% \pm 1.6$ against $30\% \pm 3.7$; $20\% \pm 2.2$; $30\% \pm 3.6$ ($P < 0.05$; $P < 0.001$). Also, an increase in these indicators was revealed in severe cases - $35\% \pm 2.6$; $40\% \pm 1.4$; $42\% \pm 1.6$ versus mild cases - $28\% \pm 1.9$; $33\% \pm 2.0$, $P < 0.001$, $P < 0.01$. Thus, the deviations found in T- and B-lymphocyte measures indicate the degree of autoimmune disturbance, the severity of retinovasculitis, and the need for adequate therapy.

Keywords: retinovasculitis, immune system, immunologic measures, autoimmune disorders.

В последнее десятилетие произошло эволюционное представление об эпидемиологии, патогенезе клинических проявлений и прогнозе идиопатических васкулитов сетчатки (ИВС) и формировании новых подходов к лечению заболевания. В настоящее время ретиноваскулиты представляют во всем мире большую медико-социальную проблему в офтальмологии [1]. Причем данная патология поражает детский и юношеский возраст, характеризуется двусторонностью поражения глаз, имеет рецидивирующее, хроническое течение и обуславливает высокий процент инвалидности по зрению – 25,6% [2; 3].

Ангиит сетчатки может развиваться как симптом при заболевании глаз или организма, а также как изолированный процесс. В соответствии с чем различают следующие клинические формы ретиноваскулитов [4; 5]:

- ретиноваскулиты при воспалительных заболеваниях глаз;
- ретиноваскулиты при системных и синдромных заболеваниях организма;
- ретиноваскулиты при аутоиммунных заболеваниях организма;
- аутоиммунные идиопатические ретиноваскулиты.

Одним из факторов роста патологии сосудов сетчатки является в настоящее время неблагоприятное воздействие на организм внешней среды, вызывающее развитие иммунного воспаления в сосудистой стенке с последующим развитием ассоциированного идиопатического ангиита [6; 7].

Наряду с этим в развитии аутоиммунных процессов большое значение имеет генетическая предрасположенность. Слой фоторецепторов сетчатки и клеток пигментного эпителия являются источником антигена, сенсibiliзирующего иммунную систему [8; 9].

Васкулиты, вызванные образованием иммунных комплексов в сетчатке, занимают видное место в иммунопатологии глаза.

Наряду с этим имеет значение носительство антигена HLA-B27 и возможная генетическая детерминированность и предрасположенность к патологии сосудов сетчатки [10; 11].

В соответствии с этим патогенезом поражение сосудов сетчатки трактуется как заболевание невыясненной этиологии, что дает право определять эту нозологическую форму поражения сетчатки как идиопатическую [12]. Триггерами патогенетического процесса могут быть хронические рецидивирующие инфекции: цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ), хламидии.

Эти факторы приводят:

- к образованию патогенных иммунных комплексов с отложением их в стенках сосудов;
- образованию аутоантител;
- нарушению клеточного и гуморального иммунитета;
- образованию провоспалительных цитокинов [13; 14].

Аутоиммунные нарушения сопровождаются деструкцией сосудистой стенки с развитием некроза, нарушением реологии крови и тромбированием сосудов, приводящих к ишемии сетчатки, неоваскуляризации и развитию пролиферативного процесса.

По данным литературы, особенности клинико-иммунологических расстройств у больных с идиопатическими ангиитами сетчатки отражены недостаточно, с противоречивыми данными.

В соответствии с чем нами поставлена цель – изучить особенности иммунологических нарушений у больных с идиопатическими ангиитами сетчатки.

Материал и методы обследования

Всего подлежали обследованию 91 человек (182 глаз), среди них 15 человек (30 глаз) составили контрольную группу и 76 больных (152 глаз) с идиопатическими ретиноваскулитами. При этом среди больных с васкулитами было мужчин – 39 и женщин - 37. По возрастному составу: от 10 до 20 лет – 24 больных (48 глаз) – 31%; от 21 до 30 лет – 30 больных (60 глаз) – 39% и свыше 30 лет – 22 больных (44 глаз) – 30%. Средний возраст составил $22,0 \pm 0,17$ года.

Дополнительно всем больным проводились лабораторные обследования: анализ иммунного статуса - метод фенотипирования лимфоцитов с помощью латекса, меченного специфичными моноклональными антителами:

- Т-лимфоциты: CD3 (поверхностный маркер), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-цитотоксические клетки);

- В-лимфоциты: CD20 (маркер зрелых лимфоцитов), CD16 (NK – маркер нейтрофилов и NK клеток), CD25 (маркер ИЛ-2), CD95 (апоптоз клеток).

Также проводились анализ крови, мочи, кровь на антитела к вирусным и бактериальным инфекциям, туберкулез, ревматизм. Для исключения патологии кишечника, урогенитальной системы проводились консультации проктолога, уролога, гинеколога, дерматовенеролога и невропатолога.

Со стороны органа зрения наряду с общепринятыми методами исследования проводились: визометрия (аппарат Рота, набор очковых линз), офтальморейфрактометрия с определением силы преломления, радиуса кривизны роговицы (Grand Seiko GR-2100/Japan, Topcon KR-7300/Japan); тонометрия глаза 5,0 г и 10,0 г грузами по Маклакову (в мм рт. ст.), периметрия (статический автопериметр Haag Streit Interzeag Octopus 123 Perimeter, Germany), офтальмоскопия (линза Гольдмана и VOLK 90D (США), бинокулярным офтальмоскопом Schepens, биомикроскопия (щелевая лампа L-0240, Inami/Japan), оптическая когерентная томография диска зрительного нерва и желтого пятна (Carl Zeiss Cirrus HD OCT Model 4000/5000, Germany), аутофлюоресцентная ангиография с калибровкой (Cirrus HD-OCT Carl Zeiss), ультразвуковая диагностика (УЗД) сосудов центральной артерии и вены сетчатки.

Результаты исследования и их обсуждение

В целом у исследуемого контингента ретиноваскулиты по венозному типу выявлены у 44 больных (88 глаз) – 58% - с невротретинопатией – у 30 больных (60 глаз) – 40%; с

невроваскулитами – у 8 больных (16 глаз) – 10% и с патологией макулярной области – макулопатией и макулодистрофией – у 6 больных (12 глаз) – 8%.

Наряду с этим по смешанному типу выявлено 32 больных (64 глаз) – 42%: с невротретинопатией – 15 больных (30 глаз) – 20%; с невоваскулитами – 9 больных (18 глаз) – 12%; с патологией желтого пятна (макулопатией и макулодистрофией) – 8 больных (16 глаз) – 10%.

Необходимо отметить, что по стадиям больные распределялись следующим образом:

- с обострением – 56 больных (112 глаз) – 74%;
- в стадии ремиссии – 20 больных (40 глаз) – 26%.

В соответствии с тем, что у больных в патологическом процессе задействованы сетчатка, желтое пятно и диск зрительного нерва, сопровождающиеся функциональными нарушениями, больные по результатам исследований были распределены по степени тяжести: с легкой степенью – 28 больных (56 глаз) – 37%; со средней степенью – 28 больных (56 глаз) – 37% и тяжелой степенью – 20 больных (40 глаз) – 24%.

Исследование иммунной системы выявило, что у всех больных с идиопатическими ретиноваскулитами имеет место вторичный иммунодефицит, так как выявляется понижение всех показателей CD3 и CD4 (Т-хелперы) по сравнению с минимальным порогом в контрольной группе (рис. 1). Так, у больных в стадии обострения, а также со средней и тяжелой степенями ретиноваскулитов выявлено достоверное понижение CD4 (Т-хелперы) соответственно $24 \pm 2,1\%$; $26 \pm 2,2\%$; $27 \pm 2,1\%$ ($P < 0,05$) по сравнению с нижним порогом показателя в контрольной группе – 33% (таблица, рис. 1).

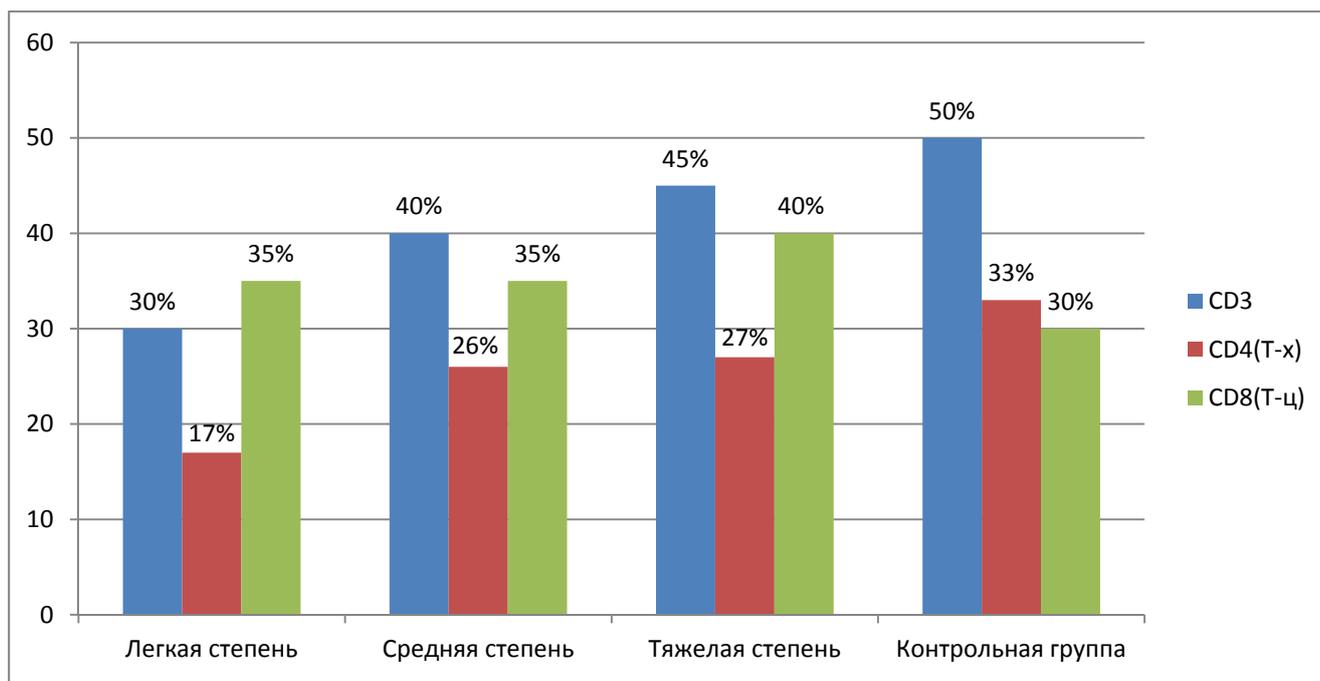


Рис. 1. Т-лимфоциты иммунной системы при различной степени тяжести идиопатических ретиноваскулитов

Показатели клеточного иммунитета у больных с идиопатическими ретиноваскулитами при различных стадиях течения и степени тяжести

Показатели ИС	Показатели ИС min-max в % КГ	Стадии течения		Степени тяжести		
		Обострение n - 56 б-х (112 глаз)	Ремиссия n – 20 б-х (40 глаз)	Легкая n - 28 б-х (56 глаз)	Средняя n-28 б-х (56 глаз)	Тяжелая n–20 б-х (40 глаз)
Т-лимфоциты						
CD 3	50-70	48±2,7 ^{ΔΔ}	36±4,5	30±3,6	40±1,4 ^{ΔΔ}	45±2,5 ^{ΔΔΔ}
CD 4(Т-х)	33-46	24±2,1	24±2,1	17±2,3	26±2,2 ^{ΔΔ}	27±2,1 ^{ΔΔ}
CD 8 (Т-ц)	17-30	38±1,2	34±2,1	35±4,6	35±4,3	40±1,5 ^Δ
ИРИ	1,4-2,0	0,9	1,0	0,9	1,2	1,2
В-лимфоциты						
CD 20	17-30	40±1,7 ^{ΔΔ}	30±3,7	-	35±4,6	35±2,6 ^Δ
CD 16 (NK)	10-24	40±1,4 ^{ΔΔΔ}	20±2,2	28±1,9	32±2,3 ^Δ	40±1,4 ^{ΔΔΔ}
CD 25(ИЛ2)	10-28	42±1,6 ^{ΔΔ}	30±3,6	33±2,0	33±2,1	42±1,6 ^{ΔΔ}
CD 95	10-39	34±4,5	46±2,6 ^{ΔΔ}	29±3,1	42±1,6	57±1,87 ^{ΔΔΔ}
IgA	0,8-2,8	0,4±0,22	-	3,0±0,17	0,41±2,2 ^{ΔΔΔ}	-
IgG	6,4-16	0,35±0,18	0,48±0,23	-	-	-
IgM	0,5-2,0	3,2±0,17	-	-	-	-

Примечание: показатель достоверности - P<0,05Δ; P<0,01ΔΔ; P<0,001ΔΔΔ

Т-х – Т-хелперы; Т-ц – Т-цитотоксические клетки

Наряду с этим отмечается достоверное повышение показателя CD8 (Т-цитотоксических клеток), которые тормозят активность лейкоцитов и являются отражением интенсивности цитотоксических реакций организма. Так, у больных с ретиноваскулитами в стадии обострения и у больных с тяжелой степенью имеет место увеличение CD8 (Т-ц) до $38 \pm 1,2\%$ и $40 \pm 1,5\%$ против 30% в контрольной группе ($P < 0,05$). У всех больных отмечается понижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) до 0,9–1,2 по сравнению с контрольной группой 1,4–2,0 (таблица, рис. 1).

У всех больных с ретиноваскулитами выявлена активация В-лимфоцитов – активная аутоиммунная реакция: CD20 маркер зрелых лимфоцитов, CD16 (NK) – маркер нейтрофилов и NK-клеток, CD25 (ИЛ-2) – маркер для ИЛ-2 и активации Т-лимфоцитов (рис. 2). Как видно из рисунка 2, вышеперечисленные показатели достоверно выше у больных в стадии обострения – $40 \pm 1,7\%$; $40 \pm 1,4\%$; $42 \pm 1,6\%$ по сравнению со стадией ремиссии – соответственно $30 \pm 3,7\%$; $20 \pm 2,2\%$; $30 \pm 3,6\%$ ($P < 0,05$; $P < 0,001$).

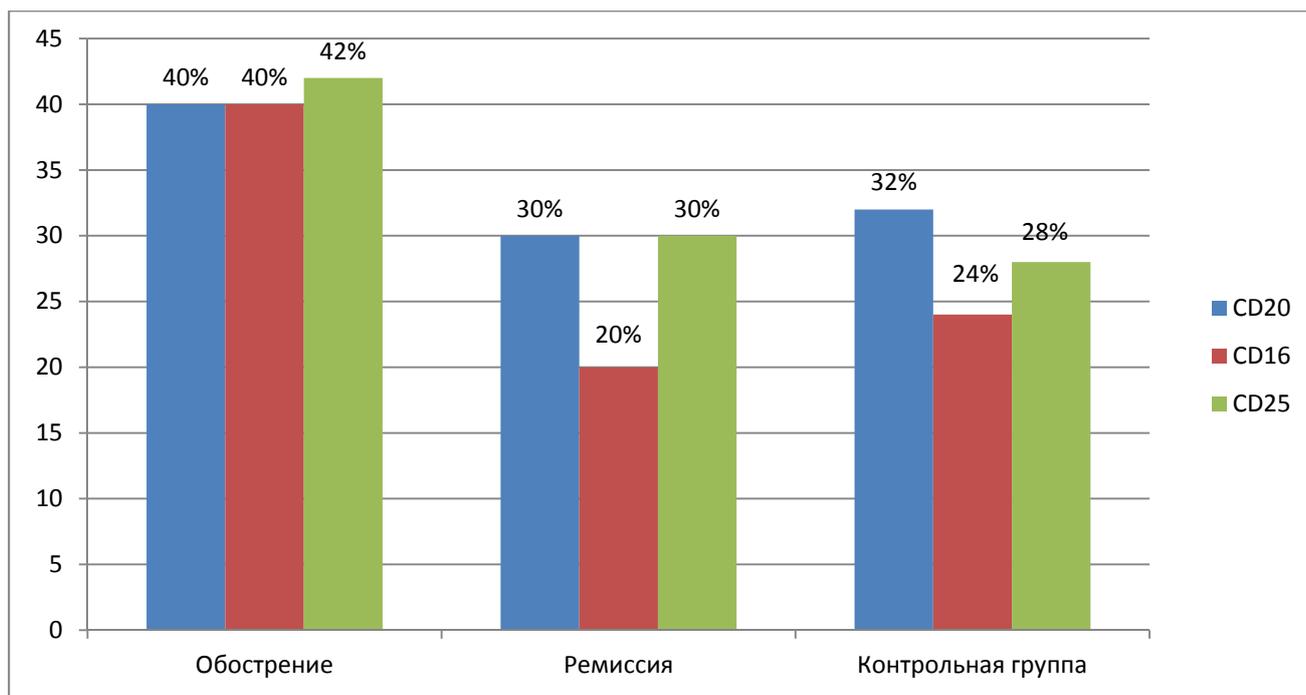


Рис. 2. В-лимфоциты иммунной системы при различных стадиях у больных идиопатическими ретиноваскулитами

Необходимо отметить также достоверное увеличение показателей (CD20, CD16, CD25) при тяжелой степени ретиноваскулитов соответственно: $35 \pm 2,6\%$; $40 \pm 1,4\%$; $42 \pm 1,6\%$, по сравнению с контрольной группой: $32 \pm 3,2\%$; $24 \pm 1,9\%$; $28 \pm 2,0\%$ ($P < 0,05$; $P < 0,001$, $P < 0,01$), и больными с легкой степенью: $28 \pm 1,9\%$; $33 \pm 2,0\%$ ($P < 0,05$) (рис. 3).

Обращает на себя внимание дисиммуноглобулинемия у больных с ретиноваскулитами во всех подгруппах.

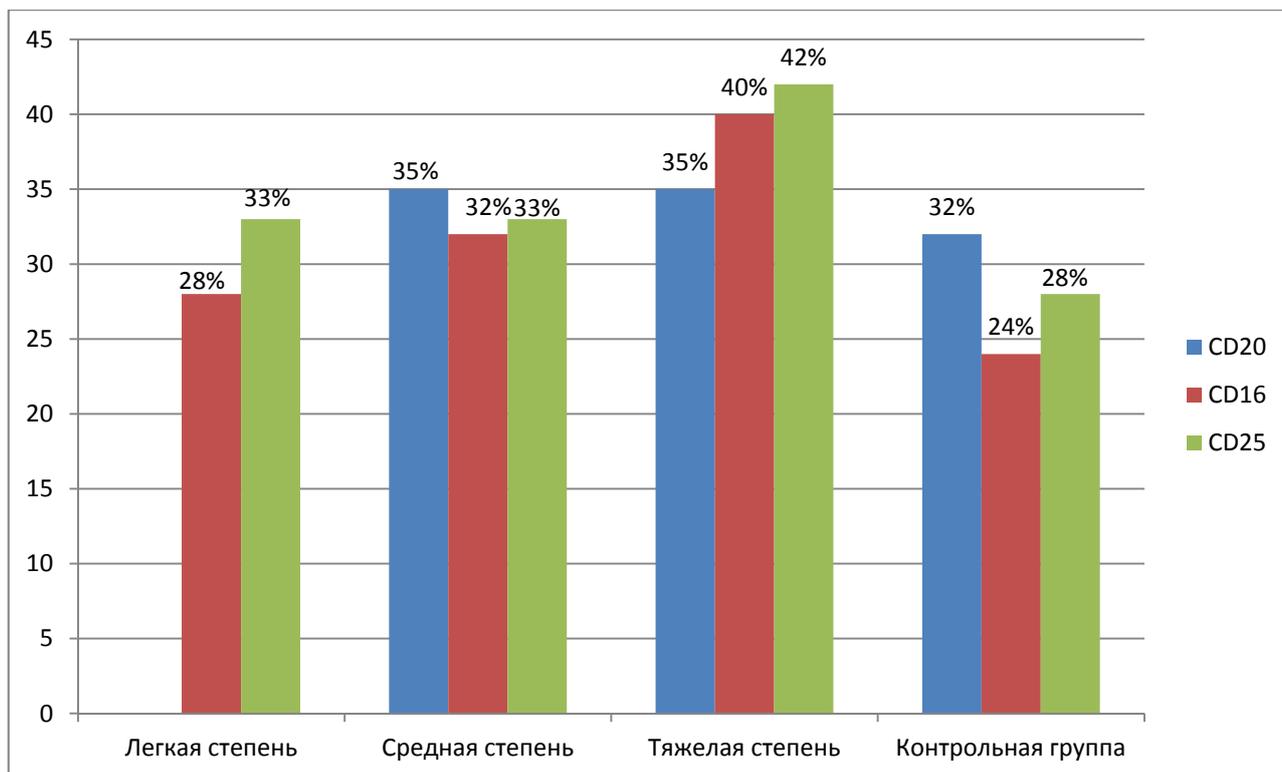


Рис. 3. В-лимфоциты иммунной системы при различной степени тяжести у больных с идиопатическими ретиноваскулитами

Известно, что любой воспалительный или сосудистый процесс сопровождается повреждением клеток, более выраженным по мере тяжести патологического процесса. В соответствии с чем у больных с ретиноваскулитами с тяжелой степенью выявлено увеличение показателя апоптоза клеток – CD95, соответственно: $57 \pm 1,8\%$; $42 \pm 1,6\%$; $46 \pm 2,6\%$; против $29 \pm 3,1\%$; и $34 \pm 4,5\%$ ($P < 0,01$) при легкой степени (таблица).

Заключение

Таким образом, у больных с идиопатическими ретиноваскулитами в стадии обострения и при тяжелой степени изменений глазного дна со стороны иммунного статуса были выявлены:

- иммунодефицит Т-лимфоцитов CD3 (поверхностный маркер) и CD4 (Т-хелперы) с повышением показателя CD8 (Т-цитотоксических клеток);
- понижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ);
- активация В-лимфоцитов, свидетельствующая об активной аутоиммунной реакции: CD20 (маркер зрелых лимфоцитов), CD16 (маркер нейтрофилов и NK-клеток), CD25 (маркер для ИЛ-2);
- увеличение CD95 (показатель апоптоза клеток).

Выявленные отклонения показателей иммунной системы являются показаниями к применению иммунокорректоров и проведению восстановительной терапии в лечении больных с идиопатическими ретиноваскулитами.

Список литературы

1. Джумагулов О.Д. Состояние и перспективы развития офтальмологической службы КР // Здравоохранение Кыргызстана. 2016. № 4. С. 13-18.
2. Ермакова Н.А. Клиника, этиопатогенез, лечение ангиитов сетчатки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.08. Москва, 2004. 52 с.
3. Моисеев С.В., Буланов Н.М., Каровайкина Е.А., Носова Н.Р., Макаров Е.А., Зыкова А.С., Кузнецова Е.И., Бородин О.О., Никифорова Н.В., Новиков П.И. Современные представления о болезни Бехчета // Клиническая фармакология и терапия. 2018. Т.27, № 3. С. 58-66.
4. Бельская К.И., Обрубов А.С., Ширшова Е.В., Бурденко И.Г., Панина Е.Н. Случай манифестации системной красной волчанки в виде окклюзирующего ретиноваскулита // Современные технологии в офтальмологии. 2017. № 4. С. 29-31.
5. Mesquida M., Llorens V., Adán A. New imaging techniques in retinal vasculitis. Med. Clin. (Barc). 2017. Vol.149, N 6. P. 261-266.
6. Abd El Latif E., Montasser A.S., Seleet M.M., Elzawahry W.M., Abdulbadiea Rashed. M., Elbarbary H., Sabry K., Abdelmonagy Ibrahim M., El Hennawi H., Zayed M.A., Kandil H.W., Said O.M. Pattern of retinal vasculitis in an Egyptian cohort // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2019. – Vol.27, N 6. – P.897-904.
7. Гринштейн Ю.И. Васкулиты. Красноярск: ИПК «Платина», 2001. 224 с.
8. Архипова Л.Т. Диагностика, клинко-иммунологическая характеристика и профилактика симпатической офтальмии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 1985. 37 с.
9. Rosenbaum J.T., Sibley C.H., Lin P. Retinal vasculitis. Curr. Opin. Rheumatol. 2016. Vol.28, N 3. P.228-235.
10. Pathanapitoon K., Dodds E.M., Cunningham E.T. Jr., Rothova A. Clinical spectrum of HLA-B27-associated ocular inflammation. Ocul. Immunol. Inflamm. 2017. Vol.25, N 4. P. 569-576.
11. Rosenbaum J.T., Sibley C.H., Lin P. Retinal vasculitis. Curr. Opin. Rheumatol. 2016. Vol.28, N 3. P.228-235.

12. Гречаный М.П., Ченцова О.Б., Кильдюшевский А.В. Этиология, патогенез и перспективы лечения аутоиммунных заболеваний глаз // ВО. 2002. №5. С.47-51.
13. Pelegrín L., Hernández-Rodríguez J., Espinosa G., Llorenç V., Sainz-de-la-Maza M., Fontenla J.R., Martínez J.A., Cid M.C., Adán A. Characterization of isolated retinal vasculitis. Analysis of a cohort from a single center and literature review. *Autoimmun. Rev.* 2017. Vol.16, N 3. P. 237-243.
14. Дроздова Е.А. Иммуносупрессивная терапия неинфекционных увеитов и ретиноваскулитов // Офтальмология. 2012. Т.9, № 2. С. 58-61.