

## НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОМ КЕРАТИТОУВЕИТЕ

### SOME FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE IN HERPETIC KERATITOUVEITIS

**O. Moskalets**

*Summary.* Despite numerous studies of the pathogenesis of ophthalmoherpес and the immune response to this infection, the search for rational approaches to its treatment, especially complicated forms, is still relevant. The aim of the study was to assay a number of parameters of the humoral immune response, phagocytosis, mRNA expression of some cytokines in patients with herpetic keratouveitis complicated by secondary infection, to justify the inclusion of immunotropic drugs in complex therapy.

Analysis of the results revealed multidirectional changes in the studied parameters and positive clinical and laboratory dynamics in the course of treatment. Prospective observation showed that in the vast majority of cases there were no recurrences of the disease after a course of immunomodulatory therapy. The study of mRNA expression indicators is a promising method for assessing the severity of the course of herpetic keratouveitis and determining the tactics of patient management.

*Keywords:* ophthalmoherpес, keratouveitis, immunoglobulins, phagocytosis, mRNA, cytokines, immunotropic drugs.

**Москалец Оксана Владимировна**

*К.м.н., доцент, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.*

*М.Ф. Владимирского  
6816000@mail.ru*

*Аннотация.* Несмотря на многочисленные исследования патогенеза офтальмогерпеса и иммунного ответа на эту инфекцию, поиск рациональных подходов к его лечению, особенно осложненных форм, по-прежнему актуален. Целью исследования было определение ряда показателей гуморального иммунного ответа, фагоцитоза, экспрессии мРНК некоторых цитокинов у больных герпетическим кератоувеитом, осложненным вторичной инфекцией, для обоснования включения в комплексную терапию иммунотропных препаратов. Анализ результатов выявил разнонаправленные изменения в изучаемых показателях и положительную клинико-лабораторную динамику в процессе лечения. Проспективное наблюдение показало, что в подавляющем большинстве случаев после курса иммуномодулирующей терапии рецидивов заболевания не было. Исследование показателей экспрессии мРНК является перспективным методом для оценки тяжести течения герпетического кератоувеита и определения тактики ведения больного.

*Ключевые слова:* офтальмогерпес, кератоувеит, иммуноглобулины, фагоцитоз, мРНК, цитокины, иммунотропные препараты.

Согласно данным статистики, в нашей стране ежегодно регистрируется от 100000 до 300000 случаев офтальмогерпеса [1]. Чаще всего, в роли этиологического фактора выступает вирус простого герпеса, на втором месте — ЦМВ [2,3]. Актуальность проблемы кератоувеита, вызванного герпетической инфекцией (ГК), обусловлена тяжелым течением заболевания, частыми рецидивами и, вследствие этого, высокой частотой инвалидизации, развитием многочисленных осложнений, в том числе вследствие присоединившейся вторичной бактериальной или грибковой инфекции. При этом интенсификация лечения нередко сопровождается синдромом эндогенной интоксикации, угнетением кроветворения, токсическим поражением внутренних органов. Поэтому несмотря на несомненные успехи фармакотерапии, поиск рациональных подходов к лечению продолжается [4–6]. Безусловно, существенное влияние на течение заболевания и его исходы оказывает состояние иммунной системы, в том числе баланс про- и противовоспалительных цитоки-

нов [1,7,8]. Поэтому включение в комплексное лечение иммуномодуляторов вполне обосновано [9].

Латентная герпесвирусная инфекция является одним из факторов риска послеоперационных увеитов [10]. Инфекционные агенты несут на своей поверхности антигенные детерминанты, в результате воздействия которых возникают мимикрирующие эпитопы, обладающие перекрестной реактивностью с увеаретинальными антигенами, что в дальнейшем является одной из причин появления аутореактивных клонов Т-лимфоцитов [11]. Их активация приводит к развитию тяжелых форм кератоувеита [12].

Целью данной работы была оценка некоторых показателей гуморального и фагоцитарного звена иммунитета, а также экспрессии мРНК некоторых ключевых цитокинов у больных герпетическим кератоувеитом (ГК), осложненным вторичной инфекцией, для обоснования включения в комплексную терапию иммуномодулято-

Таблица 1. Показатели состояния Th1-цитокиновой системы у больных с торпидными формами ГК, осложненного вторичной инфекцией.

Пациент №№	Коэффициент ответа на цитокины по результатам экспрессии мРНК	
	INF гамма	IL-12
1.	5,7+2,0	4+1,2
2.	3,1+ 1.3	1,1+0,7
3.	1	1
4 (донор)	12,0+1,3	22,5+2,7

ров с целью снижения риска послеоперационных осложнений.

### Материал и методы

Обследовано 18 человек в возрасте 22–74 лет с рецидивирующим ГК, осложненным язвами и эрозиями роговицы, вторичной глаукомой, абсцессом роговицы с перфорацией. Диагноз ГК был верифицирован методом ПЦР. При микробиологическом исследовании в посевах из глаз и носа у всех больных определялась смешанная инфекция — акантамебная, гемолитический стафилококк. Длительность заболевания составила от 2-х месяцев до 2-х лет. Некоторые пациенты до этого лечились с использованием противовирусных препаратов (ацикловир), кортикостероидов, метаболитов, иммуномодуляторов (тимоген, тималин) без клинического эффекта. В комплексную схему лечения больных в настоящем исследовании были включены парааминобензойная кислота в форме глазных капель 0,007% (актипол) и азоксимера бромид (полиоксидоний) 6 мг внутримышечно — 10 инъекций. В дальнейшем проводилось проспективное наблюдение для оценки длительности безрецидивного периода.

У всех больных в периферической венозной крови определяли содержание IgA, IgG, IgM методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, ЦИК в реакции флоккуляции с ПЭГ 3% и 4%, а также исследовали показатели фагоцитарной и переваривающей активности нейтрофилов (латекс-тест и НСТ-тест) до лечения, в процессе лечения и после лечения. Все значения определяли по отношению к нормальным уровням. Исследование экспрессии цитокинов (INF гамма, IL-12) в цельной крови провели у 3 пациентов с использованием системы Real-Time PCR System 7000 (Applied Biosystems США). мРНК выделяли с помощью автоматизированного метода на приборе ABI Prism 6100 Nucleic Acid PrepStation ABI Prism 6100 Nucleic Acid PrepStation (фирма Applied Biosystems США). Перевод мРНК в кДНК осуществляли согласно инструкции фирмы производителя. Проведение ПЦР контролировали с помощью контрольной

положительной РНК. Кроме того, в качестве эндогенного контроля была использована РНК GAPDH человека («ген домашнего хозяйства»). Для сравнительного анализа в качестве калибратора применяли минимальные значения мРНК INF гамма, IL-12 у пациентов.

### Результаты и обсуждение

Установлено, что несмотря на активность воспалительного процесса только у 5 больных (30%) уровень IgM превышал референсные интервалы. У половины пациентов отмечалось незначительное снижение уровня Ig G. Повышение поглотительной способности нейтрофилов (латекс-тест) отмечено у 3 больных (16,6%), а переваривающей способности (НСТ-тест) — у 6 (33,3%). У 2 больных (11%) у всех больных выявлены изменения в содержании ЦИК, но они носили разнонаправленный характер: у 4 больных (22%) были повышены мелкомолекулярные ЦИК, у 11 больных (66%) — крупномолекулярные ЦИК, у 8 больных (44%) были снижены мелкомолекулярные ЦИК, а у 5 больных — крупномолекулярные ЦИК. Изменения в содержании иммуноглобулинов и показателей фагоцитоза с уровнем ЦИК не коррелировали.

После включения в схему лечения актипола и полиоксидония усиление переваривающей способности нейтрофилов зарегистрировано у 2/3 пациентов. Показатели латекс-теста стали нормальными у всех больных. У половины были повышены уровни IgG и/или Ig M. У половины больных с исходно измененным уровнем ЦИК показатели нормализовались. Положительная клиническая динамика отмечалась у всех пациентов. Даже в случае проведения последующей кератопластики, вновь пересаженная роговица приживалась без осложнений. При дальнейшем наблюдении в течение 2 лет оказалось, что лишь у 1 пациента (5,5%) возник рецидив ГК.

Нельзя исключить, что повышенное содержание ЦИК при снижении переваривающей способности нейтрофилов и недостаточном увеличении содержания

Ig на подъеме воспалительной реакции, может быть обусловлено аутоиммунной реакцией (активацией аутореактивных клонов Т-лимфоцитов), связанной с повреждением тканей глаза в результате персистенции вируса.

Еще одной из причин активации аутореактивных клонов Т-лимфоцитов с развитием в дальнейшем цитотоксического эффекта в отношении тканей сетчатки и увеа может стать дисбаланс или дефекты цитокиновой сети. Интерфероны ингибируют клеточный рост и контролируют апоптоз — основной путь подавления инфекции, развития аутоиммунных заболеваний. INF гамма, усиливает экспрессию молекул МНС I класса и индуцирует развитие CD8 Т — клеточного ответа, а также регулирует экспрессию МНС II класса, являясь главным активатором макрофагов, регулирует переключение тяжелых цепей Ig в В-клетках, влияет на дифференцировку Th1 через IL-12 [8].

В связи с этим в качестве пилотного исследования проведена оценка уровня экспрессии мРНК INF гамма, IL-12 у 3 больных с торпидной формой ГК, осложненного вторичной инфекцией, которым требуется оперативное лечение. Результаты определений оценивались в виде соотношения количества копий мРНК исследуе-

мого фактора и количества копий мРНК GAPDH человека. Результаты представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, при торпидных формах ГК, осложненного вторичной инфекцией, отмечается снижение экспрессии мРНК INF гамма и IL-12 в сравнении с донором. Таким больным для снижения послеоперационных осложнений до и после проведения операции показан курс заместительной терапии цитокинами.

### Заключение

Течение и исход ГК, осложненного вторичной инфекцией, в значительной мере определяется состоянием гуморального и фагоцитарного звена иммунитета. Назначение иммуномодулирующей терапии является патогенетически обоснованным, подтверждается клиническим улучшением, в том числе удлинением безрецидивного периода. Важную роль, определяющую течение патологического процесса, имеет цитокиновый ответ, в частности, продукция INF-гамма и IL-12. Исследование показателей экспрессии мРНК как совместно с другими иммунологическими тестами, так и как самостоятельный вид лабораторной диагностики дают важную информацию для оценки тяжести течения ГК и определения тактики ведения больного.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова С.В., Малкина М.В., Седойкина А.В. Исходы герпетических кератитов в зависимости от иммунного статуса пациентов // Вестник Мордовского университета. 2016. Т. 26. № 2. С. 160–167.
2. Arshad S., Petsoglou C., Lee T. et al. 20 years since the herpetic eye disease study: lessons, developments and applications to clinical practice // Clin. Exp. Optom. 2021. Vol.104. No3. P. 396–405.
3. Манзенюк О.Ю., Москалец О.В. ЦМВ инфекция у детей с различной инфекционно-воспалительной патологией // Мед. иммунология. 2003. № 3–4. С. 305.
4. Пронина Н.П. Инфекционно-воспалительные процессы, приводящие к поражению органов зрения: принципы диагностики и лечения // Справочник врача общей практики. 2020. № 7. С. 11–17.
5. Зайнутдинов Г.Х. Современные подходы к лечению и профилактике рецидивов офтальмогерпеса // Офтальмология. 2019. Т.16. № 51. С. 12–20.
6. Клещева Е.А., Кочергин С.А., Сонимский Ю.Б. Особенности диагностики и комплексный подход к терапии герпетических кератитов // Офтальмология. 2019. Т.16. № 2. С. 252–258.
7. Зайнутдинов Г.Х. Клиническое значение цитокин-гуморальных взаимодействий при офтальмогерпесе // Точка зрения. Восток-Запад. 2019. № 3. С. 11–13.
8. Guedes M.E., Martins C.G., Arroz M.J. et al. Cytokine profiles in the peripheral blood and aqueous humor of patients with herpetic uveitis // J. Ophthalmic Inflamm. Infect. 2020. Vol.10. No1. P. 37.
9. Йулдошева М.Н. Полиоксидоний в коррекции нарушений иммунитета у больных с герпетическим кератитом // Врач-аспирант. 2011. Т.48. № 5.1. С. 190–194.
10. Ковалькова Д.А., Ченцова О.Б., Москалец О.В., Русанова Е.В. Иммуно-биологические аспекты экссудативных иридоциклитов и эндофтальмитов при артифакции // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008. Т.9. № 1. С. 13–14.
11. Москалец О.В. Роль инфекций в развитии аутоиммунных заболеваний. Казанский медицинский журнал. 2017. Т.98. № 4. С. 586–591.
12. Плеханов А.Н., Фомина А.С., Сверкунова О.Л., Иванова Ю.В. Аутоиммунные увеиты. Обзор // Офтальмология. 2019. Т.16. № 1. С. 5–11.