

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОДИАГНОСТИКИ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОФТАЛЬМОХЛАМИДИОЗЕ

И.Ю. Межевова, О.Б. Ченцова

ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Увеличение числа больных тяжелыми рецидивирующими формами увеитов диктует необходимость дальнейшего диагностического поиска и разработки адекватного – этиологически направленного и патогенетически обусловленного лечения. Современные лабораторно-иммунологические методы диагностики и разработанная нами внутрикожная проба с хламидийным антигеном позволили предложить алгоритм диагностики гематогенных форм офтальмохламидиоза. Коррекция комплексного специфического лечения с применением иммуномодулирующих препаратов дает возможность получить лучшие результаты купирования воспалительного процесса и более стойкую ремиссию заболевания.

Ключевые слова: офтальмохламидиоз, хламидийный увеит, антихламидийные антитела, хламидийный антиген – внутрикожная проба.

EFFICIENCY OF IMMUNODIAGNOSIS AND IMMUNOMODULATING THERAPY IN OPHTHALMOCHLAMYDIOSIS

I.Yu. Mezhevova, O.B. Tchentsova

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Growth of the number of patients with severe recurrent forms of uveites causes the necessity of further search for new diagnostic tools and working out adequate treatment – etiologically directed and pathogenetically conditioned. Contemporary laboratory-and-immunologic diagnostic methods and our intracutaneous test with chlamydial antigen allowed us to present an algorithm for diagnosis of hematogenic forms of ophthalmochlamydia. Correction of the complex specific therapy using immunomodulating drugs provides better outcome of arresting inflammation and attaining longer remission of the disease.

Key words: ophthalmochlamydia, chlamydial uveitis, antichlamydial antibodies, chlamydial antigen – intracutaneous test.

В последние годы отмечается рост числа больных увеитами, среди которых нередко встречается хроническое рецидивирующее течение заболевания с тяжелыми исходами. Этиологическая диагностика увеитов представляет значительные трудности и в 30-40% остается нераспознанной [1]. Исследования, проведенные в офтальмологическом отделении МОНИКИ, показали, что ведущим фактором в возникновении хламидийного увеита является проникновение антигена в глаз из эндогенного (урогенитального) очага инфекции при снижении иммунитета больного и диссеминации возбудителя [2, 3]. Выявление основных этиологических и патогенетических факторов с помощью лабораторно-иммунологических методов приобретает важное зна-

чение в диагностике хламидийных увеитов, а применение иммуномодулирующих препаратов определяет рациональные подходы к терапии [4, 6].

Мы оценивали эффективность лабораторно-иммунологических методов диагностики и иммуномодулирующего лечения гематогенных форм офтальмохламидиоза. Под наблюдением находились 62 больных (91 глаз) с гематогенными формами хламидийного поражения глаз – хламидийные эписклериты и склериты, увеиты: передние, задние и панувеиты, а также увеиты с распространением воспалительного процесса на роговицу (кератоувеиты), сетчатку и зрительный нерв (увеоретиноневриты). Контрольная группа состояла из 45 больных (60 глаз) с аналогичны-

ми формами заболевания другой или неясной этиологии.

Лабораторно-иммунологическое обследование включало:

- исследование соскоба с конъюнктивы и уретры, а также слезной жидкости методами иммунофлюоресценции, полимеразной цепной реакции и культуральным методом «золотого стандарта»;

- исследование сыворотки крови с целью выявления специфических антител к *S. trachomatis* и их титров;

- иммунологическое исследование сыворотки и лейкоцитов больного в реакциях гуморального и клеточного иммунитета для выявления иммунодефицитных состояний, проведения иммунокорректирующей терапии и иммунологического контроля эффективности лечения.

При выявлении у больного урогенитального источника инфекции и обнаружении в крови специфических антител для подтверждения хламидийной инфекции как этиологического фактора заболевания глаз применялся разработанный нами специфический способ диагностики офтальмохламидиоза, основанный на реакции гиперчувствительности замедленного типа: внутрикожное введение хламидийного антигена с последующим исследованием очаговой реакции в глазу¹.

С учетом показаний и противопоказаний проба была проведена на 21 глазу у 15 больных в возрасте от 14 до 60 лет с предположительно хламидийной этиологией поражения сосудистой оболочки, сетчатки, зрительного нерва, склеры и роговицы. Контрольную группу составили 10 больных (13 глаз) с аналогичными заболеваниями нехламидийной этиологии.

Хламидийный антиген титровали в разведениях 1:10, 1:102, 1:103, 1:104, 1:105, 1:106 и вводили по 0,1 мл внутрикожно. Разведение выбирали в зависимости от активности, тяжести, распространенности и локализации воспалительного процесса: при поражении переднего отрезка глаза начинали введение хламидийного антигена с разведения 1:103-1:10, при поражении сетчатки и хориоидеи – с разведения 1:106-1:104.

Всего проводили от одной до трех проб с интервалом 48 часов. При отсутствии реакции или при сомнительном результате первого введения повторно вводили антиген более высокой концентрации через 48 часов (но не более двух раз). Очаговую реакцию, возникающую в тканях глаза, регистрировали с помощью традиционных офтальмологических, комплексных функциональных и иммунологических методик до и

через 24-48 часов после введения антигена. Комплекс исследований включал: визометрию, биомикроскопию, гониоскопию, офтальмоскопию; функциональные исследования состояли из электрофизиологических методов (электроретинографии, определения критической частоты слияния мельканий и порога электрической чувствительности и лабильности зрительного нерва), а также фотографии переднего и заднего отделов глазного яблока. Для оценки изменения площади скотом и границ поля зрения был применен метод автоматической периметрии, реализованный на автоматическом периметре HFA 750 HUMPHREY INSTRUMENTS. Этиологический диагноз гематогенных форм офтальмохламидиоза основывался на получении клинически и статистически достоверной динамики перечисленных комплексных показателей до и через 24-48 часов после введения антигена.

Положительная очаговая реакция в глазу в ответ на введение хламидийного антигена выражалась в возрастании воспалительной реакции, которая проявлялась увеличением экссудации влаги в передней камере и в стекловидном теле, усилением инъекции, увеличением инфильтратов роговицы, появлением свежих преципитатов, нарастанием отека радужки и формированием новых синехий, возрастанием инфильтрации и отека хориоретинальных очагов, появлением или усилением гиперемии диска зрительного нерва, нечеткости его границ, расширением калибра сосудов сетчатки, появлением мелких геморрагий. Положительным результатом пробы считали увеличение остроты зрения на 0,1 или более; изменение площади скотом не менее чем на 1/3, границ полей зрения – не менее, чем на 10-20°, амплитуды общего (а-, b-волн) биопотенциала сетчатки – не менее, чем на 20 мкВ, порога электрической чувствительности – не менее, чем на 10 мкА и электрической проводимости – не менее, чем на 5 Гц. Таким образом, положительной очаговой реакцией считалась динамика двух-трех показателей после введения антигена.

При использовании метода прямой иммунофлюоресцентной микроскопии (ПИФ) у 62 больных (124 клинических образца) в соскобе с конъюнктивы антигены хламидий были обнаружены в 80%, в соскобе с уретры – в 92%.

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обследовано 77 клинических образцов (слезная жидкость и соскобы с конъюнктивы) от 34 больных. При исследовании соскобов с конъюнктивы (47 клинических образцов) ДНК хламидий обнаружена в 92%, при исследовании слезной жидкости (31 образец) – в 87%.

При обследовании 25 клинических образцов (соскобы) от 16 больных мы использовали культуральный метод диагностики при сомнительных данных скрининговых методов диагностики (ПИФ, ПЦР). У 12 больных (86%) с подозрением на атипичную и перси-

¹ Способ диагностики воспалительного поражения глаз хламидийной этиологии с помощью внутрикожной пробы с хламидийным антигеном. Патент на изобретение № 2239193 от 27.10.2004 г.

стирующую формы инфекции в 21 клиническом образце были выявлены жизнеспособные хламидийные включения в клетках.

Серологическими методами диагностики обследовано 90% больных. Среди них у 52% пациентов выявлено наличие антител к хламидиям в титрах от 1:64 до 1:256 и выше, что характерно для острого воспалительного процесса либо для тяжелых увеитов, панувеитов, увеитов с распространением на другую структуру глаза и увеитов при микст-инфекции, что отражало предельное нарастание гуморальной реакции макроорганизма. Высокие титры специфического IgG свидетельствовали о тяжелом и распространенном воспалительном процессе.

У 48% больных при хронической хламидийной инфекции с частыми рецидивами заболевания, на фоне проводившейся ранее антибактериальной терапии без учета чувствительности к хламидийному возбудителю, были обнаружены титры IgG не выше 1:64, что связано с развитием в организме больного комбинированного иммунодефицита. Анализ факторов иммунологической защиты у этой категории пациентов при исследовании сыворотки и лейкоцитов свидетельствует об угнетении всех звеньев иммунного ответа (см. таблицу).

Факторы иммунологической защиты

| Показатели | Значения |
|----------------------------------|--------------|
| CD 3+ (Т-лимфоциты), % | 48,1 ± 0,3 |
| CD 3+ абс., ×10 ⁹ /л | 0,81 ± 0,3 |
| CD 4+ (Т-хелперы), % | 27,8 ± 3,1 |
| CD 4+ абс., ×10 ⁹ /л | 0,41 ± 0,02 |
| CD 8+ (Т-супрессоры), % | 19,2 ± 3 |
| CD 8+ абс., ×10 ⁹ /л | 0,40 ± 0,06 |
| CD 4+/ CD 8+ | 1,025 ± 0,04 |
| CD 19+ (В-лимфоциты), % | 4,7 ± 2,7 |
| CD 19+ абс., ×10 ⁹ /л | 0,08 ± 0,02 |
| Активность фагоцитоза, % | 64,2 ± 6 |
| Иммуноглобулин А, г/л | 0,091 ± 0,02 |
| Иммуноглобулин G, г/л | 0,87 ± 0,08 |
| Иммуноглобулин М, г/л | 0,07 ± 0,03 |

Выявлено снижение показателей общего количества Т- и В-лимфоцитов. В Т-клеточном звене иммунной системы констатирована значительная вариабельность: у половины больных было нарушено соотношение иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4/CD8), у трети больных это было связано со снижением количества Т-хелперов/индукторов (CD4+).

При иммунодефицитном состоянии в комплексную терапию мы включали новые синтетические иммуномодулирующие препараты широкого спектра действия и индукторы интерферонов, восстанавливающие интерфероновый статус за счет синтеза эндогенных интерферонов и оказывающие стимулирующее воздействие на различные механизмы иммунного ответа.

Положительный результат очаговой пробы после внутрикожного введения хламидийного антигена получен у 2/3 больных с предположительной хламидийной этиологией заболевания. У наблюдавшихся больных установлена достоверно более высокая частота возникновения положительной очаговой реакции (73,4%) по сравнению с таковой в контрольной группе (8,3%) (рис. 1).

У четверти больных выявлена так называемая лечебная или обратная реакция, которая выражалась в уменьшении симптомов воспаления (рис. 2, 3).

Каждый из иммунологических методов диагностики имеет свои преимущества и недостатки, поэтому целесообразно использование комбинации нескольких методов обследования. Наиболее информативными методами диагностики гематогенных форм офтальмохламидиоза, по нашим данным, является совокупность ПЦР, серологического метода диагностики и, по показаниям, – внутрикожной пробы с хламидийным антигеном. Выявленные иммунодефицитные изменения в крови требуют комплексного лечения с подключением иммуномодулирующей терапии.

Применение иммунодиагностики и включение иммуномодулирующих препаратов в комплексное лечение офтальмохламидиоза позволило ускорить купирование воспалительного процесса на 5-7 дней у 96% больных и сократить рецидивы в 2,5-3 раза, повысить функциональные показатели: острота зрения менее 0,3 сохранилась только в 10,5% у больных с наличием осложнений (вторичной глаукомы, осложненной катаракты, дистрофических изменений на глазном дне и атрофии диска зрительного нерва). Среди больных контрольной группы низкая острота зрения менее 0,3 сохранилась в 26,7% случаев, против 30% до лечения. Острота зрения выше 0,3 после лечения у больных основной группы получена у 89,5%, в контрольной группе – у 73,3%; уменьшение или исчезновение скотом – у 62,4% больных основной группы и у 25% контрольной; улучшение электрофизиологических показателей отмечено у 34% больных основной группы и у 12% контрольной.

Таким образом, современные лабораторно-иммунологические методы диагностики, а также разработанная нами внутрикожная проба с использованием хламидийного антигена, открывают новые возможности этиологической диагностики гематогенных форм офтальмохламидиоза и способствуют своевременному назначению целенаправленного специфического и иммунокорректирующего лечения.

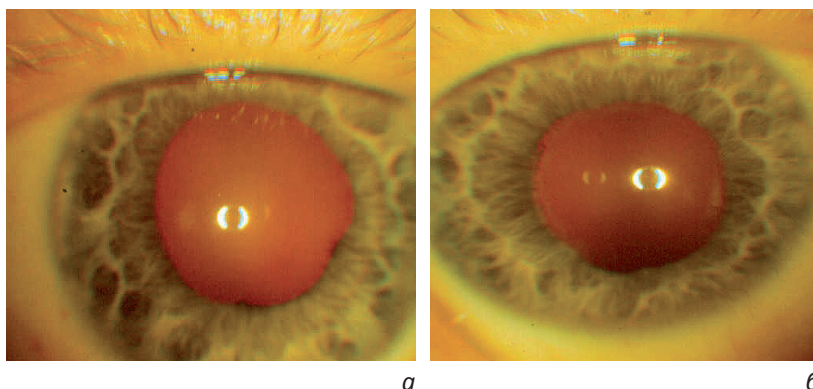


Рис. 1. Передний увеит: а – до пробы – преципитаты на эндотелии, опалесценция влаги передней камеры, задние синехии, экссудация в стекловидном теле; б – после проведения пробы – положительная очаговая реакция (через 24 часа, разведение 1:103): появление свежих преципитатов, задних синехий, усиление отека радужной оболочки, увеличение экссудации в стекловидном теле и снижение остроты зрения



Рис. 2. Глазное дно больной активным юкстапапиллярным хориоретинитом: а – до проведения пробы: выраженный отек диска зрительного нерва, сливающийся с воспалительным очагом по нижнему краю диска, начальная деколорация диска зрительного нерва; б – обратная (лечебная) положительная реакция (через 24 часа, разведение 1:10⁵): уменьшение инфильтрации и отека сетчатки юкстапапиллярного хориоретинита; в – глазное дно после специфического лечения: деколорация диска зрительного нерва с резорбцией воспалительного очага по нижнему краю диска

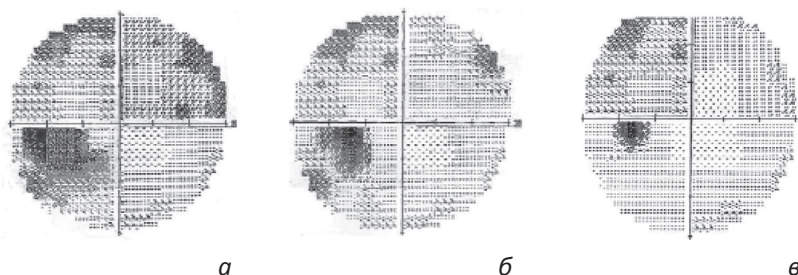


Рис. 3. Автоматическая компьютерная периметрия больной с активным юкстапапиллярным хориоретинитом: а – до пробы; б – лечебная положительная реакция; в – после лечения

ЛИТЕРАТУРА

1. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. Увеиты. М., 1998.
2. Ченцова О.Б., Межевова И.Ю. Новые клинические формы и диагностика офтальмохламидиоза // Вестн. офтальмол. 2003. №5. С.76-80.
3. Ченцова О.Б., Межевова И.Ю., Качков И.А. Клиника, диагностика и лечение гематогенных форм офтальмохламидиоза / Пособие для врачей. М., 2003.
4. Ченцова О.Б., Межевова И.Ю. Этиология, патогенез, клинические формы, диагностика и лечение офтальмохламидиоза // Клин. офтальмол. 2004. №1. С.35-38.
5. Ченцова О.Б., Межевова И.Ю., Качков И.А. Метод специфической диагностики гематогенных форм офтальмохламидиоза // Клин. офтальмол. 2007. №2. С.52-55.
6. Black C.M. Current Methods of laboratory Diagnosis of Ch. Trachomatis infections // Clin. Microbiol. Rev. 1997. No.6. P.160-184.