

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМУ СУХОГО ОКА З ПОЗИЦІЙ ПСИХОНЕЙРОІМУНОЛОГІЇ

*Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова
АМН України, Одеса*

Офтальмопатологія аутоімунного генезу — синдром сухого ока (ССО) має значну поширеність у всіх цивілізованих країнах світу, а нині, у зв'язку з триваючим несприятливим впливом екологічних і соціальних факторів на психоемоційний та імунологічний статус населення України, продовжує зростати кількість хворих із цією патологією у нашій країні.

Офтальмологічна практика показує, що в зв'язку з відсутністю у пацієнтів із порушенням лакримального статусу специфічних скарг і невірогідною інтерпретацією лікарем клінічних симптомів, які виявляються при синдромі сухого ока, правомірний діагноз встановлюють не раніше, ніж через 5–6 років від початку захворювання, вже на стадії незворотних змін із боку слюзопродукції при наявності прогресуючого дистрофічного ураження епітелію кон'юнктиви і рогівки [1].

Щодо етіології та патогенезу ССО ще багато питань і дотепер залишаються не з'ясованими й не достатньо визначеними, що ускладнює розробку актуальної проблеми пошуку адекватних і ефективних підходів до лікування сухого ока.

Перспектива розв'язання цієї проблеми лежить у площині розробки сучасних об'єктивних психофізіологічних і імунодіагностичних прийомів для встановлення своєчасного і правомірного діагнозу, що буде сприяти реалізації диференційованого підходу до лікування ССО і призначенню

для кожного конкретного пацієнта адекватної патогенетично орієнтованої терапії.

Хвороба Шегрена (ХШ) є одним із типових прикладів аутоімунної патології, при якій спостерігається наявність антитіл до аутоантигенів епітелію протоків слинних залоз, до ядерних антигенів, до клітин щитоподібної залози, до мітохондрій і до IgG-класу (ревматоїдний фактор). Серологічні дослідження при ХШ визначають таку поширеність щодо відсотка позитивних аутоімунних реакцій: до IgG — у 75 % випадків; до ядерних антигенів — у 56 %; до аутоантигенів щитоподібної залози — у 45 %; до аутоантигенів епітелію шлунка — у 14 % [10]. Однак дотепер відсутні дані, які дозволяють чітко вказати на наявність і ступінь аутосенсibiliзації організму до антигенів епітелію кон'юнктиви очного яблука у хворих із ССО, а відтак патогенетична роль цієї провідної ланки у патогенезі аутоімунних уражень кон'юнктиви при ХШ залишається не визначеною. А втім, за клінічними і морфологічними проявами ХШ характеризується саме «загибеллю» спеціалізованих клітин епітелію кон'юнктиви, що може відбуватися тільки в результаті залучення механізмів специфічного апоптозу, а в реалізації цих механізмів клітинним аутоімунним реакціям гіперчутливості уповільненого типу належить провідна роль. Вважається, що аутоімунне ураження слинних залоз при ХШ відбувається в ре-

зультаті наявності перехресно реагуючих антигенів (ПРАГ) епітелію протоків слинних і слинних залоз [9]. Аутоімунний процес призводить до зниження слюзопродукції, через що порушується трофіка кон'юнктиви, рогівки, а остаточною наслідком патологічного процесу стає клінічне формування синдрому сухого ока, який слід вважати результатом імунопатологічного конфлікту, що розгортається в спеціалізованих тканинах органа зору.

Послідовність розгортання імунопатологічного конфлікту в спеціалізованих тканинах кон'юнктиви і рогівки може бути з патогенетичної точки зору такою. Оскільки аутоімунні реакції є суто специфічними і при втраті автотолерантності до антигенів (АГ) власних тканин, як правило, виявляються аутоантитіла широкого спектра, то за цих умов аутоімунне ураження клітин кон'юнктиви може відбуватися разом із аутоімунним ушкодженням спеціалізованих нейроструктур мозку, ендокринних залоз, зокрема тимусу, що знаходить прояв у аутоімунному ураженні клітин епітелію протоків слинних і слинних залоз. Як показали результати раніше проведених нами клініко-імунологічних досліджень, у хворих на ССО ще на ранніх етапах розвитку захворювання виявляється аутосенсibiliзація організму до АГ рогової оболонки ока, що сприяє прогресуванню цього захворювання [8].

З патофізіологічних позицій ХШ викликає значний науко-

вий інтерес у зв'язку з тим, що, крім ще не до кінця визначених клінічних та імунопатологічних особливостей, властивих їй як органоспецифічному захворюванню, ця автоімунна патологія має і характерні ознаки органонеспецифічного автоімунного ураження. Так, крім антитіл до АГ епітелію слинних і слізних залоз, при ХШ аномально високою є ймовірність наявності автоантитіл до АГ щитоподібної залози й антиядерних органонеспецифічних антитіл. Згідно з даними гістологічних досліджень, патологічні зміни слізних і слинних залоз при ХШ, а саме заміщення спеціалізованих клітинних елементів залоз гранулематозною тканиною, яка містить різні субпопуляції лімфоцитів і плазматичні клітини, мають значну подібність до змін, що спостерігаються при хворобі Хасимото (автоімунний тиреоїдит у поєднанні з іншими ендокринопатіями [10]).

Маємо всі підстави вважати, що через зрив механізмів автотолерантності до органоспецифічних і органонеспецифічних антигенів ХШ варто зарахувати до хвороб дезадаптації, при яких порушення нейроімуноендокринної регуляції в організмі відбуваються на всіх ієрархічних рівнях (від молекулярно-генетичного, клітинного та тканинного до психофізіологічного) і для яких характерна поліорганна недостатність, а саме ознаки і клінічні прояви ендокринопатій автоімунного генезу. На користь цього свідчить те, що автоімунні прояви ХШ у вигляді ССО частіше виникають і найбільш тяжко перебігають у жінок у клімактеричному періоді, коли знижується продукція естрогенів, які беруть активну участь у забезпеченні адаптивних механізмів антиген-структурного (імунного) гомеостазу в організмі.

Беручи до уваги сучасні уявлення про провідне значення психоемоційного стресу в

ініціації нейроімунопатологічних синдромів, сукупність яких охоплюється патогенетичною концепцією дизрегуляторної патології (Г. Н. Крыжановский, 2002), ми також, як і інші дослідники, концептуально дотримуємося тієї думки, що різні клінічні форми прояву автоімунної патології, та зокрема ССО, є наслідком порушення адекватності кооперативних взаємодій основних гомеостатичних регуляторних систем в організмі (нервової, імунної й ендокринної) [3; 6]. З метою визначення індивідуальних особливостей психоемоційного статусу і стану вегетативної нервової системи (ВНС) у хворих із синдромом Шегрена нами було проведено психологічне тестування й оцінка вегетативного забезпечення діяльності кардіоваскулярної системи у 30 хворих із синдромом Шегрена (вік 55–65 років; жінок — 28, чоловіків — 2). Функціональний стан ВНС визначали за розрахунком вегетативного індексу Кердо (ВІК) (М. В. Вейн, 1998). Психоемоційний статус вивчали за допомогою загальноприйнятих методів психологічного тестування: шкали особистісної та реактивної тривожності за Спілбергером; стандартизованого багатофакторного методу дослідження особистості СБДО, що є модифікацією тесту ММРІ.

Дослідження вегетативного тону показало, що серед обстежених хворих із синдромом ССО у 12 (38 %) пацієнтів була визначена симпатикотонія; при цьому значення вегетативного індексу Кердо в середньому становило $(19,2 \pm 2,2)$ ум. од. (максимальні значення досягли 60,0 ум. од.). Парасимпатикотонія була виявлена у 7 (21 %) хворих; при цьому показники ВІК мали від'ємні значення і становили в середньому $(-28,2 \pm 4,1)$ ум. од. (максимальні значення досягали -70,0 ум. од.). Амфотонія спостерігалася в 7 (27 %) пацієнтів і тільки у 4 (14 %) об-

стежених відзначена нормотонія.

При обстеженні хворих зі ССО за шкалою особистісної та реактивної (ситуативної) тривожності за Спілбергером виявлявся високий рівень як особистісної — $(52,6 \pm 2,2)$ відн. од., так і ситуативної тривожності — $(49,6 \pm 2,0)$ відн. од. При психологічному обстеженні хворих із ССО за методом СБДО визначалося підвищення показників за шкалами невротичної тріади: за 1-ю шкалою — соматизації тривоги в 43 % хворих; за 2-ю шкалою — тривоги і депресивних тенденцій у 37 % пацієнтів; за 3-ю шкалою — конверсійної істерії у 27 %. Крім того, виявлене підвищення за 7-ю і 8-ю шкалами індивідуального профілю особистості, а саме відповідно за шкалою психостенії у 40 % хворих і за шкалою аутизації у 37 % пацієнтів.

Отримані нами результати свідчать про те, що дезадаптуючі особистісні фактори, зокрема підвищення тривожності, депресивних тенденцій, психостенія, акцентуація, і виявлені вегетодисфункції є факторами ризику виникнення синдрому Шегрена і вони безумовно обтяжують клінічні прояви цього соматичного захворювання. Проведені нами дослідження свідчать про те, що порушення в психоемоційному статусі та у стані вегетативної нервової регуляції відіграють значну роль у патогенезі синдрому Шегрена.

Зважаючи на вищезазначене, до комплексного лікування таких хворих доцільно включати індивідуально підібрані адаптогени природного походження, що мають широкий спектр нейротропних та імунореабілітаційних ефектів, а також ті фізіотерапевтичні методи біостимулюючого впливу, які вже добре зарекомендували себе при використанні в повсякденній клінічній практиці (застосування імпульсного електромагнітного поля

(ІЕМП), озонідотерапії тощо).

Для з'ясування механізмів, що ініціюють «загибель» високоспеціалізованих елементів слізних і слинних залоз при ХШ, необхідні подальші поглиблені доказові дослідження з використанням тестів, що дозволяють не тільки виявляти зміни в спектрі антитіл у хворих із ССО, а й об'єктивно оцінювати стан специфічних і неспецифічних механізмів адаптивного імунітету у цих пацієнтів. За експресією на лімфоцитах тих чи інших пептидних маркерів, що сигналізують про запуск процесів клітинної проліферації (ІПО-38), визначають автоімунне захворювання (CD5) і апоптоз (CD95). Зокрема це стосується апоптозу спеціалізованих епітеліальних клітин, які визначаються за пептидними маркерами анти-цитокератин (пан) і анти-цитокератин-18; експресія останнього характерна для ураження клітин простого, протокового та вузликового епітелію. На підставі цієї інформації можна в кожному конкретному випадку виявлення ознак ССО визначити характер і ступінь виразності автоімунних порушень в організмі хворого. При цьому необхідно проводити зіставлення даних, отриманих при використанні сучасних імунодіагностичних методів (імуноферментний, імунопероксидазний, імуноцитохімічний) з результатами відомих для клініки ССО діагностичних прийомів (імпресійна цитологія; забарвлення флюоресцеїном і бенгальським рожевим; проба Ширмера та інші функціональні проби). Таке зіставлення має певні перспективи в плані розробки об'єктивних клініко-імунологічних критеріїв валідної діагностики та прогнозу цієї офтальмопатології ще на ранніх стадіях розвитку ССО.

Сьогодні правомірним і ефективним методом лікування ССО є використання заміс-

ної терапії, а саме найбільш оптимального представника її — очного гелю «Відизик». Нами отримано патент на клінічне застосування при ССО комплексної очної мазі, до складу якої входять інгредієнти, що впливають на різні ланки патогенезу ССО [7]. А втім слід зауважити, що замісна терапія у хворих із ССО повинна бути складовою частиною тієї комплексної патогенетично орієнтованої терапії, що буде спрямована на корекцію виявлених у кожному окремому випадку ХШ психоемоційних, неврологічних, ендокринних і автоімунних порушень.

Нами представлено проект, метою якого є розробка об'єктивних клініко-імунологічних критеріїв діагностики і прогнозування хвороби Шегрена для впровадження в клінічну практику диференційованого індивідуалізованого підходу до її лікування, зокрема такого автоімунного ураження, як синдром сухого ока. З 40 проектів, що брали участь у конкурсі, проведеному фірмою «Bauch and Lomb» в Україні в 2005 р., наш проект був визнаний найкращим у номінації перспективних майбутніх досліджень і його відзначено 1-ю премією [5].

Як найбільш перспективні нами визначені такі основні завдання, вирішення яких необхідно для подальшої розробки проблеми патогенезу «сухого ока».

1. З'ясування діагностичного і прогностичного значення визначення на лімфоцитах експресії моноклональних антитіл (МКАТ), які специфічно реагують із цитокератинами людини (анти-цитокератин 4, 5, 6, 8, 10, 13, 18), із клітинами простого, протокового та вузликового епітелію (анти-цитокератин-18) на різних стадіях розвитку ССО, у зіставленні з лакримальним статусом пацієнтів за офтальмологічними критеріями (проба Ширмера, час розриву слізної плівки й інші функціональні проби).

2. Визначення (імунопероксидазним методом) характеру експресії в тканинах кон'юнктиви цитокератинів (пан і ЦК-18) і специфічних для IgG класу антитіл (ревматоїдний фактор) при різних стадіях ССО у зіставленні з морфофункціональною картиною прояву дистрофічного процесу в кон'юнктиві та рогівці (імпресійна цитологія, функціональні проби).

3. Дослідження характеру процесів проліферації й апоптозу в спеціалізованих клітинах кон'юнктиви за експресією тих пептидних маркерів, що сигналізують про особливості специфічної внутрішньоклітинної регуляції цих процесів (ІПО-38 і ІПО-4 — маркери відповідно для антигенів проліферуючих клітин і клітин, що зазнали апоптозу), у зіставленні з характером експресії на лімфоїдних клітинах маркерів проліферації та CD95, який сигналізує про ініціацію апоптозу (Fas — АГ).

4. Вивчення особливостей індивідуального гормонального фону в пацієнтів, які страждають на ССО (гіпофізарні гормони, гормони щитоподібної залози, статеві гормони), на основі визначення вмісту зазначених гормонів у сироватці крові (імуноферментний аналіз) у зіставленні з даними про чутливість рецепторного апарату Т-лімфоцитів до цих гормонів (дослідження *in vitro* у тесті «активних» Е-РОК).

5. Оцінка особливостей психоемоційного статусу хворих із ССО на основі загальноприйнятих у клінічній психології тестів, що виявляють рівень стресованості, рівень невротизації та тривожності в зіставленні з рівнем Т-адренорецепції найбільш лабільної у функціональному відношенні субпопуляції «активних» Т-лімфоцитів (цей показник відбиває ступінь активації симпатoadреналової системи). Спосіб оцінки виразності стресової реакції в організмі, який ба-

зується на об'єктивній реєстрації активації САС за рівнем Т-адренорецепції, захищено одержаним нами патентом України).

6. Дослідження стану адаптивного імунітету з використанням МКАТ — CD3, CD4, CD8 і CD19 (відповідно пан-Т-клітинний і маркери субпопуляції Т-клітин) і визначення рівня автосенсибілізації організму до АГ рогової оболонки ока та кон'юнктиви у хворих із ССО на різних стадіях розвитку захворювання.

7. Визначення індивідуальної специфічної реактивності організму на світловий стимул для виявлення особливостей зорової аферентації у хворих із різними стадіями ССО. Нами доведено, що за окулодинамічними параметрами зорової аферентації визначається не тільки функціональний стан акомодційно-конвергентної системи ока, а й здійснюється оцінка індивідуальних особливостей психофізіологічного статусу пацієнта [2]. Нами розроблено спосіб індивідуалізованої інтегральної оцінки психофізіологічного статусу людини на підставі окулодинамічних параметрів зорової аферентації [4], що дозволяє використовувати об'єктивні індикаторні змінні індивідуальної специфічної реактивності організму на світловий стимул (14 параметрів ІСР). Їх доцільно використовувати з прогностичною метою при ССО для виявлення вегетодисфункції та оцінки ефективності застосованої диференційованої комплексної терапії такої розповсюдженої офтальмопатології автоімунного генезу, як синдром сухого ока.

8. Вивчення на основі багатофакторного і регресійного аналізу характеру кореляційних взаємозв'язків між отриманими об'єктивними параметрами, що оцінюють стан нейроімуноендокринної регуляції в організмі хворих із ССО, і даними офтальмологічних, імунологічних і патоморфоло-

гічних досліджень, які виявляють характер і ступінь виразності автоімунного ураження високоспеціалізованих клітин тканин ока (на різних стадіях розвитку ССО).

Таким чином, маємо всі підстави стверджувати, що використання принаймні 7 маркерів для імунодіагностичних тестів, 6 тест-систем для імуноферментного аналізу гормонального фону у пацієнтів, а також експрес-методик оцінки психофізіологічного статусу пацієнтів із ССО, які виявляють індивідуальні особливості основних властивостей нервової системи людини (збудливість, сила, рухливість, лабільність), дозволить одержати такі очікувані для практичного впровадження результати:

— розробити об'єктивні клініко-імунологічні тести діагностики ССО на ранніх стадіях розвитку захворювання і визначити її прогностичне значення;

— запропонувати комплекс об'єктивних параметрів, що виявляють ступінь порушень нейроімуноендокринної регуляції в організмі хворих із ССО і застосувати його з метою оцінки клінічного перебігу захворювання;

— оцінити за об'єктивними клініко-імунологічними критеріями ступінь автоімунного ураження високоспеціалізованих тканин ока — кон'юнктиви і рогівки при різних стадіях розвитку ССО;

— визначити групи ризику розвитку ССО на основі інтегративної індивідуалізованої оцінки психофізіологічного статусу людини;

— розробити адекватні, патогенетично орієнтовані, індивідуалізовані підходи до призначення комплексної терапії для кожного конкретного хворого із ССО з урахуванням порушень у психофізіологічному, імунологічному й ендокринологічному статусі пацієнта, а також характеру і ступеня

виразності дистрофічного процесу в спеціалізованих тканинах ока.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бржеский В. В. Діагностика і лікування синдрому «сухого ока»: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1998. — 40 с.

2. Дегтяренко Т. В. Психомоторна функція людини: рівні аналізу, патерни індивідуальної специфічної реактивності організму на світловий стимул за пупілографічними параметрами // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 2. — С. 99-104.

3. Дегтяренко Т. В., Чаланова Р. І. Варіанти адренергічної імунореактивності організму і резистентність до стресових ушкоджень при опіках очей тяжких ступенів // Досягнення біології і медицини. — 2005. — № 1. — С. 61-65.

4. Дегтяренко Т. В., Ушан О. В. Спосіб індивідуалізованої оцінки психофізіологічного статусу людини на підставі окулодинамічних параметрів зорової аферентації // Декл. Патент № 13099. — Бюл. № 3 від 15.03.2006 р.

5. Degtyarenko T. V., Kogan B. M., Vit V. V., Drozhzhina G. I. // Dry eye. — 2006. — P. 33.

6. Дегтяренко Т. В., Дрожжина Г. І. Стан імунореактивності організму в хворих зі спадковими стромальними дистрофіями рогівки і її особливості при наявності запального компонента // Офтальм. журнал. — 2004. — № 4. — С. 4-10.

7. Очна мазь / Г. І. Дрожжина, О. П. Сотнікова, Б. М. Коган, Г. Б. Абрамова. — Декл. Патент № 7114. — Бюл. № 6 від 15.06.2005 р.

8. Коган Б. М. Застосування імпульсного електромагнітного поля для лікування сухого кератокон'юнктивіту: Дис. ... канд. мед. наук. — 1999. — 156 с.

9. Клінічна імунологія й алергологія. Імунореабілітація. Імунофармакологія // Реф. журнал. — 1998. — № 5-6. — С. 57.

10. Ройт А. Основи імунології. — М.: Світ, 1991. — 328 с.

Виходячи з концептуальних положень психонейроімунології, в роботі викладено сучасні методологічні підходи до подальшого дослідження проблеми патогенезу синдрому сухого ока. Здійснено обґрунтування доцільності використання об'єктивних психофізіологічних та імунологічних показників для визначення патогенетичного значення індивідуальних особливостей реактивності організму в розвитку такої аутоімунної патології, як хвороба Шегрена. Автори доводять доцільність своєчасної діагностики, прогнозування та реалізації диференційованого комплексного підходу до лікування синдрому сухого ока на основі використання експрес-методів оцінки психофізіологічного статусу організму разом з об'єктивною оцінкою стану нейроімуноендокринної регуляції в організмі хворих, що мають клінічні ознаки синдрому сухого ока.

Ключові слова: синдром сухого ока, патогенез, нейроімунологія.

The modern approaches to further investigation of "Dry eye" pathogenesis problem, based on mental-neuroimmunological conception have been stated. The expediency of the objective mental-physiological and immunological criteria application has been substantiated for individual reactivity of the organism studying in case of Sjögren's syndrome development. The results of the research can be applied to express diagnosis, prognosis and also differential complex approach to the "dry eye" treatment, using express-methods as mental-physiological with neuroimmune-endocrine regulation assessments.

Key words: "dry eye" syndrome, pathogenesis, neuroimmunology.

УДК 616-091+616-08+615.276+616.36-003

Я. С. Гудивок, *д-р мед. наук, проф.*,

Т. А. Бухтіарова¹, *д-р мед. наук, проф.*,

В. П. Даниленко¹, *канд. хім. наук,*

М. Г. Голубсва², *канд. хім. наук*

ЗМІНИ АРХІТЕКТОНІКИ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТІВ І ЇХ КОРЕКЦІЇ АМІЗОНОМ

Івано-Франківський державний медичний університет,

¹*Інститут фармакології і токсикології АМН України,*

²*Прикарпатський національний університет ім. Василя Стефаника*

Незважаючи на значні досягнення сучасної медицини, і зокрема гастроентерології, проблема терапії та медикаментозного відновлення структури і функції печінки при її запальних ураженнях залишається ще не вирішеною. Цей орган часто стає об'єктом токсичної агресії, оскільки більшість ксенобіотиків має гепатотропну спрямованість дії або метаболізується в печінці. Нерідко в ролі гепатотоксинів виступають алкоголь, продукти побутової хімії, промислові викиди, що спричиняють забруднення довкілля тощо.

Різноманітність морфологічних і біохімічних змін, притаманних різним формам гепа-

титів, обумовлює особливості їх фармакотерапії. Зокрема, важко піддаються лікуванню ураження, які характеризуються перипортальною локалізацією патологічних змін у печінковому ацинусі, наприклад алкогольні гепатити [1; 2].

З метою захисту печінки за останні роки в Україні створено деякі перспективні синтетичні сполуки, які прискорюють одужання, нормалізують порушені клініко-біохімічні показники. Серед них особливе місце належить амізону — препарату, якому притаманне унікальне поєднання протизапальної, аналгезивної дії з сильним інтерферогенним, противірусним, імуномодулю-

ючим впливом [2]. Клінічні й експериментальні дослідження ефективності амізону при вірусних і токсичних гепатитах встановили його гепатопротекторну дію, що проявлялася покращанням клінічного перебігу захворювання, ранньою нормалізацією показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту, параметрів клітинного та гуморального імунітету [3]. Проте вплив амізону на морфологічні особливості перебігу уражень печінки не вивчався.

Метою даної роботи стало дослідження впливу амізону на гістологічну картину печінки щурів при гострому та хронічному токсичних гепатитах.