

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»
Председатель научно-технического
Совета Министерства Здравоохранения
_____ Ш.К.Атаджанов
«_____» _____ 2025 г.

Маматхужаева Гулнарахан Нажмидиновна

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПАТОЛОГИИ ГЛАЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

(Монография)

Андижан- 2025

УДК 617.7-053.02:616.24.-002.5-053.02

Составитель:

Маматхужаева Г.Н.

Заведующая кафедрой «Офтальмологии, оториноларингологии и онкологии»
Факультета усовершенствования
и переподготовки врачей Андижанского
государственного медицинского
института, доктор медицинских наук, доцент

Рецензенты:

Мамасолиев З.Н.

Доцент кафедры «Офтальмологии»
Андижанского государственного
медицинского института, доктор
медицинских наук

Зиядуллаев Ш.Х.

Заместитель директора по научной работе
Института иммунологии и геномики человека
Академии наук Республики Узбекистан
доктор медицинских наук, профессор

Данная монография рекомендована к печати Советом Андижанского государственного медицинского института от 24-сентября 2025 года.
Протокол № 2.

Монография рекомендована в качестве дополнительной литературы в углубленном изучении вопросов развития глазных заболеваний офтальмологам, фтизиатрам, иммунологам, магистрам, клиническим ординаторам и врачам общей практики.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ПРЕДИСЛОВИЕ	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА I. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАТОЛОГИИ ГЛАЗ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ.....	9
§1.1. Распространенность, этиопатогенетические и клинические аспекты заболеваний глаз при туберкулезе.....	9
§1.2. Современные способы лечения заболеваний глаз при туберкулёзе.....	22
§1.3.Современные подходы к профилактике заболеваний глаз у больных туберкулезом.....	26
§1.4. Иммунологические показатели при заболеваниях глаз	28
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИСЛЕДОВАНИЯ.....	39
§2.1. Объем и характер проведенных исследований у детей и подростков, страдающих туберкулезом.....	39
§2.2. Краткая характеристика обследованного контингента.....	41
§2.3. Методы офтальмологического исследования.....	42
§2.4. Иммунологические методы исследования.....	44
ГЛАВА III. ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЛЕЗЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЛАЗ СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ.....	46
§3.1. Влияние иммуномодуляторов на течение хронических блефаритов по изменению иммунологических показателей слезы у	47

детей и подростков больных туберкулёзом.....	
§3.2. Влияние иммуномодуляторов на изменение иммунологических показателей слезы при хронических конъюнктивитах у детей и подростков больных туберкулёзом.....	62
§3.3. Изменение показателей цитокинов и ингибиторов протеаз слезы под влиянием иммуномодуляторов при хронических эписклеритах у детей и подростков больных туберкулёзом.....	77
ГЛАВА IV. ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЛАЗ.....	91
§4.1. Иммунологические показатели крови у детей и подростков больных туберкулёзом с хроническими блефаритами.....	91
§4.2. Изменение иммунологических показателей крови у детей и подростков больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами	99
§4.3. Изменение иммунологических показателей крови у детей и подростков больных туберкулёзом с хроническими эписклеритами....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	115
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	123

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ААТ	–	α -1 - антитрипсин
IL-10	–	интерлейкин 10
IL -1 β	–	провоспалительный интерлейкин 1, бета
ММР	–	матриксные металлопротеиназы
TGF- β 1	–	трансформирующий фактор роста бета
TNF- α	–	фактор некроза опухоли
ВОЗ	–	Всемирная Организация здравоохранения
ДЗН	–	диск зрительного нерва
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КЖ	–	качество жизни
ЛТ	–	легочной туберкулез
МБТ	–	микобактерия туберкулеза
ОЗ	–	острота зрения
ПИНА	–	Привычно-избыточное напряжение аккомодации
ПТД	–	противотуберкулезный диспансер
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
ТИМП	–	тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы

ПРЕДИСЛОВИЕ

Во всем мире 2,2 миллиарда человек живут с той или иной формой заболевания глаз, особую группу представляют дети. Зрение является одним из основных показателей здоровья ребенка. Согласно мировой статистике, проблемы со зрением в прогрессивных странах имеет каждый двадцатый ребенок дошкольного возраста и каждый четвертый школьник. Основными причинами нарушения зрения у детей являются наследственные и врожденные заболевания, травмы, интоксикация, тяжелые общесоматические и инфекционные заболевания. Одним из таких заболеваний является туберкулез, увеличение распространения которого отмечается в последние годы. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2022 г., во всем мире 10,6 млн человек заболели туберкулезом, из которых 5,8 млн мужчин, 3,5 млн женщин и 1,3 млн детей. Детский и подростковый туберкулез часто остается незамеченным медицинскими работниками, а его диагностика и лечение могут быть проблематичными. Во всем мире продолжают научные исследования по изучению распространенности туберкулеза среди детей и подростков. В Узбекистане встречаемость туберкулеза среди детей и подростков также остается высокой. Всё это требует дальнейших всесторонних исследований по изучению влияния туберкулеза на растущий организм детей и подростков, в частности на орган зрения.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день туберкулез является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. Среди ведущих причин смерти в мире туберкулез занимает 13-е место, и является второй по значимости причиной смерти после COVID-19, обусловленной возбудителем инфекции (опережая ВИЧ/СПИД) [23, 37].

Детский и подростковый туберкулез часто остается незамеченным медицинскими работниками, а его диагностика и лечение могут быть трудными.

В Узбекистане за период с 2014 по 2022 годы благодаря целенаправленной работе по охране здоровья населения от туберкулезной инфекции и предупреждению ее распространения, своевременной диагностике и лечению в рамках международных стандартов, были спасены около 135 тысяч жизней [3].

В 2022 году ВОЗ впервые почти за два десятилетия, сообщила об увеличении числа заболевших туберкулезом, в том числе его лекарственно-устойчивыми формами, а также об увеличении числа случаев смерти от туберкулеза. Пандемия COVID-19 серьезно подорвала успехи, достигнутые в борьбе с туберкулезом [7, 15].

Несмотря на стабильное снижение основных эпидемических показателей по детскому туберкулезу в Узбекистане, обстановка в целом по стране и в ряде регионов по-прежнему остается достаточно напряженной. Широко распространена лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам [5, 7, 21].

Вакцинация БЦЖ играет важную роль в эпидемиологии детского туберкулеза.

Особенности эндокринной системы подросткового возраста делают эту возрастную группу весьма чувствительной к туберкулезной инфекции.

Таким образом, несмотря на снижение показателей заболеваемости по

туберкулезу отмечается высокая выявляемость среди детей и подростков.

Туберкулёз глаз представляет собой проявление общего туберкулёзного заболевания организма, одну из форм внелегочного туберкулёза и относится к тяжелой патологии органа зрения. В структуре заболеваемости и болезненности населения внелегочными формами туберкулёза поражениям глаз принадлежит 3-4 место (после урогенитального, костно-суставного и туберкулёза лимфатических узлов). Точную заболеваемость туберкулезом глаз определить гораздо труднее: по данным различных исследований, она колеблется от 1,4% до 18% [33, 46, 19].

Официальные статистические данные по фтизиоофтальмологии не отражают истинного числа больных туберкулёзом глаз, так как имеется как гиподиагностика, так и гипердиагностика этого заболевания.

Наиболее часто туберкулёз глаз регистрируется в Индии и на Филиппинах [52]. В экономически развитых странах эта патология наблюдается чаще у эмигрантов[128].

Большое количество публикаций зарубежных авторов посвящено туберкулёзу глаз, как СПИД-ассоциированной инфекции. Поражение глаз микобактерией туберкулёза (МТ) очень часто является первой диагностируемой патологией при приобретенном иммунодефиците. Офтальмологи рекомендуют обязательное обследование больных туберкулёзом глаз на наличие ВИЧ-инфекции [35, 36, 38].

В настоящее время в России и в ряде экономически развитых стран отчетливо возросла заболеваемость туберкулёзом. Убедительных данных о существенном увеличении выявляемости туберкулёза глаз пока нет, однако это не исключается в последующие годы, поскольку данная патология, как и другие локализации внелегочного туберкулёза, чаще возникает на фоне неактивного туберкулёза легких. Период от момента инфицирования до появления клиники может достигать 25 лет и более [8].

ГЛАВА I. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАТОЛОГИИ ГЛАЗ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ (обзор литературы)

§1.1. Распространенность, этиопатогенетические и клинические аспекты заболеваний глаз при туберкулезе

Туберкулёз остаётся актуальной проблемой современного здравоохранения. Среди ведущих причин смерти в мире туберкулез занимает 13-е место, и является второй по значимости причиной смерти после COVID-19, обусловленной возбудителем инфекции (опережая ВИЧ/СПИД) [1, 37, 180, 216].

Детский и подростковый туберкулез часто остается незамеченным медицинскими работниками, а его диагностика и лечение могут быть трудными [3, 4, 5, 10, 72, 92, 101, 133, 158].

По оценкам ВОЗ, из 10,6 млн человек, которые заболели туберкулезом в 2022 г., было выявлено и оповещено о диагнозе только 7,5 млн человек, 3,1 млн случаев туберкулеза остались невыявленными [220, 226].

В Узбекистане за период с 2014 по 2022 годы благодаря целенаправленной работе по охране здоровья населения от туберкулезной инфекции и предупреждению ее распространения, своевременной диагностике и лечению в рамках международных стандартов, были спасены около 135 тысяч жизней [3].

В 2022 году ВОЗ впервые почти за два десятилетия, сообщила об увеличении числа заболевших туберкулезом, в том числе его лекарственно-устойчивыми формами, а также об увеличении числа случаев смерти от туберкулеза. Пандемия COVID-19 серьезно подорвала успехи, достигнутые в борьбе с туберкулёзом [1, 217, 220].

Несмотря на достигнутые успехи по борьбе с туберкулёзом в Узбекистане, всё же заболеваемость среди детей и подростков остаётся высокой [3]. В последние годы растёт заболеваемость туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [116, 117, 127, 136, 174].

Вакцинация БЦЖ играет важную роль в эпидемиологии детского туберкулёза [105, 106, 109, 112].

Особенности эндокринной и нервной системы детского и подросткового возраста делают эти возрастные группы весьма чувствительными к различным заболеваниям глаз. Самыми распространёнными заболеваниями органа зрения среди детей и подростков являются аномалии рефракции, такие как миопия, гиперметропия и астигматизм [11, 12, 22, 27, 44, 49, 54, 57, 66, 70, 74, 76, 79, 84, 88, 89, 91, 170, 171]. Аномалии рефракции часто сопровождаются патологией глазодвигательного аппарата [6, 41, 42, 43, 83] и заболеваниями придаточного аппарата глаз [16, 20, 21, 56, 75, 77],

В детском и подростковом возрасте глазные заболевания часто сопровождаются с нарушениями в вегетативной нервной системе [11, 12, 28, 32, 33, 34, 38, 51, 69, 107, 108], которые приводят к развитию астенопических жалоб при многих глазных заболеваниях и понижению качества жизни [24, 25, 53, 90, 137, 142, 146, 147, 156, 157, 165].

Туберкулёз глаз относится к внелегочной форме туберкулёза и занимает по данным разных авторов 3-4 место в структуре внелегочного туберкулёза. Точную заболеваемость туберкулёзом глаз определить гораздо труднее: по данным разных авторов частота встречаемости составляет от 1,4% до 18%. Также по данным авторов имеется гиподиагностика или гипердиагностика туберкулёза глаз [82, 96, 97, 104, 184, 194].

В последние годы некоторые авторы отмечают определенные сложности в диагностике туберкулёзного поражения глаз и стертость

клинической картины [93, 94]. В литературе преимущественно публикуются данные именно о туберкулезе глаз, хотя, более справедливо говорить о глазной патологии у больных туберкулезом [198, 207].

Высокая распространенность туберкулеза глаза отмечается в Индии и на Филиппинах [121, 211]. В последние годы туберкулез в развитых странах мира выявляется исключительно у иммигрантов [141, 166, 175, 193, 200, 205].

Большинство зарубежных авторов публикуют многочисленное количество публикаций посвященных туберкулёзу глаз детей и взрослых, как СПИД-ассоциированной инфекции. Заболевания глаз при туберкулезной инфекции может быть первым диагностическим признаком при вирусе иммунодефицита человека, поэтому необходимо при туберкулёзе глаз проводить обследование на наличие ВИЧ-инфекции у больных [1, 36, 48, 227].

В последние годы во всех странах отмечается возрастание показателей заболеваемости туберкулёзом, но данных об увеличении выявляемости туберкулёза глаз в литературе нет. Однако туберкулёз глаз может развиваться при неактивной форме туберкулёза легких, когда интервал проявления клинических признаков может достигать 25 лет и больше от инфицирования до развития заболевания [8, 148, 152]. Также по данным некоторых авторов в 18% случаях туберкулёз глаз может протекать бессимптомно [122, 151].

Выявление гематогенных заболеваний глаз при туберкулёзе по данным различных авторов колеблется от 2 до 5%, в том числе, среди больных с увеитами диагностика туберкулёзных увеитов составляет от – 6,9% до 50% [135, 153, 209].

Согласно данным, патогномичных признаков поражения глаз при туберкулезной инфекции не определяется, из-за изменения возбудителя и уменьшения количества “классических” клинических проявлений туберкулёза глаз. Полиморфизм клинической картины фтизиоофтальмопатологий определяет большой круг заболеваний, которые

нуждаются в необходимости дифференциации [15, 35].

Сложность строения органа зрения и его анатомо-физиологические особенности не дают возможности использовать микробиологические, гистологические и морфологические исследования очага поражения в глазу, которые широко применяются при других локализациях туберкулёза [1, 2, 64, 85, 96].

Устиновой Е.И. [96, 97, 98] была разработана клиническая классификация согласно, которой туберкулёз глаз подразделяется на гематогенные туберкулёзные поражения оболочек глазного яблока, туберкулёзные поражения защитного аппарата глаза, туберкулёзно-аллергические глазные заболевания и поражения органа зрения при туберкулёзе центральной нервной системы.

Также Е.И.Устиновой с соавт. [97, 99, 100] для диагностики туберкулёзных поражений глаз были разработаны основные и вспомогательные диагностические критерии. При выявлении характерной офтальмологической картины, положительной очаговой туберкулиновой реакции и эффективности при проведении тест-терапии противотуберкулёзными препаратами ставился диагноз туберкулёза глаз. Внеорбитальные признаки инфицированности туберкулёзом, иммунологические и биохимические изменения крови, наличие микобактерий туберкулёза в мокроте являются вспомогательными диагностическими критериями [104, 105].

В 18-23% случаев туберкулёзных поражений глаз возможно отсутствие туберкулёза лёгких, но и выявление туберкулёза лёгких не может быть доказательством туберкулёзного происхождения поражения глаз [23, 208].

Поражение орбиты при туберкулёзе обычно одностороннее и чаще встречается у детей. Туберкулезное поражение орбиты может проявляться как экзофтальм, вторичный по отношению к масс-эффекту или диплопия из-за поражения черепных нервов или экстраокулярных мышц [168, 202].

Многие исследователи так же подчеркивают что, поражение глазницы чаще всего встречается у детей. Клинически у пациентов могут отмечаться проптоз, отек век, периодический периорбитальный отек, головная боль, носовое кровотечение, снижение зрения, аномалии поля зрения, хемоз, образование зрачка Маркуса Ганна, эпифора и повышенное сопротивление глазницы ретропульсии [164, 202, 206].

Распространение орбитального туберкулеза на череп с образованием экстрадурального абсцесса может произойти, если позволить болезни прогрессировать. Казеозные гранулемы, туберкулемы мягких тканей и диффузное поражение глазницы возникают как у детей, так и у взрослых [128, 139].

Поражение век при туберкулезе также наиболее часто встречается у детей. Туберкулез век может проявляться в виде обыкновенной волчанки с красновато-коричневыми узлами типа «яблочного желе». Он также может проявляться в виде абсцесса века, хронического блефарита или атипичного халязиона [115].

Туберкулезное поражение слезной железы может поражаться в виде дакриoadенита. Клиническая картина может быть неотличима от бактериального дакриoadенита, что требует высокого индекса подозрений, особенно в случаях, когда антибиотики не дают соответствующего эффекта. Также может произойти образование абсцесса [128]. Биопсия в этих случаях может выявить казеозные гранулемы [150].

Туберкулез конъюнктивы может проявляться конъюнктивитом, субконъюнктивальными узелками, полипами, туберкуломами или язвами [123, 169]. Однако, поражение конъюнктивы чаще встречается при системном заболевании, но были случаи опубликованные зарубежными учеными об изолированном конъюнктивите без системных проявлений [132]. Фликтенулез также может возникать как реакция гиперчувствительности, которая не обязательно связана с активной инфекцией [169].

Описан случай из практики индийских ученых, где девочке был поставлен диагноз фликтенулярный конъюнктивит на фоне скрытого туберкулеза. Пациентке была начата короткая противотуберкулезная терапия в течение первых 2 месяцев с последующим назначением рифампицина и изониазида в течение следующих 4 месяцев. Никаких лекарств для глаз не назначали. Полное разрешение поражений глаз наблюдалось через 3 недели противотуберкулезной терапии [191].

При первичном туберкулезе конъюнктивы визуализируется гипертрофическая грануляционная ткань с желтой узловатой областью над пальпебральной конъюнктивой с отеком конъюнктивы и увеличенными преаурикулярными узлами. Фликтенулезный конъюнктивит является ранним гиперчувствительным маркером туберкулеза; однако бугорки сосудистой оболочки и/или атрофия зрительного нерва могут быть столь же чувствительными маркерами туберкулезного происхождения, и раннее обращение к детскому офтальмологу может быть эффективным [125]. Оно так же может появляться вместе с узловатой эритемой, как явление гиперчувствительности. К симптомам относятся раздражение, слезотечение и болезненность, оставляющие после себя небольшие серые пятна или фликтены на лимбах, сначала округлые, затем неравномерные и узелковые, исчезающие через неделю. Роговица может изъязвляться, а слезные железы могут подвергаться вторичному инфицированию [132].

Глазными проявлениями туберкулеза также являются склерит [130, 214]. Из исследований было выявлено, что при инфекционном склерите, туберкулезное поражение последнего встречается в 10,6% случаев [138, 185].

Микобактерия туберкулеза нередко является этиологическим агентом склерита в эндемичных регионах Азии, составляя 15% педиатрических случаев в индийской когорте. Наиболее распространенной формой туберкулезного склерита является узловатая форма, и сообщается о полном разрешении при приеме противотуберкулезных препаратов [150]. Склерит

обычно бывает передним, но так же описаны случаи заднего склерита, вторичный, по отношению к туберкулезу [167].

Туберкулез глаз также может поражать эписклеру в виде узлового эписклерита [120, 195]. Поражения также могут подвергаться некрозу, что приводит к истончению склеры [126]. Сообщалось о спонтанной перфорации вследствие некротизирующего склерита, которая может потребовать энуклеации [117, 178].

При переносе туберкулёзного процесса со склеры или сосудистой оболочки, вторично могут развиваться туберкулёзно-метастатические гематогенные кератиты, которые протекают как глубокий диффузный (стромальный) и склерозирующий кератит [223].

Стромальный кератит начинается остро с выраженным роговичным синдромом. В строме роговицы наблюдается формирование жёлто-серого инфильтрата в 4-7 мм с выраженным отёком эпителия и стромы роговицы. На эндотелии помимо отёка, видны средние и крупные преципитаты, развивается десцемитит. При этом гипермированная радужка отекает и повышается внутриглазное давление. При формировании инфильтрата в поверхностные и глубокие слои роговицы происходит врастание сосудов. На месте инфильтрата развивается некроз, который после грубого рубцевания вызывает глубокое помутнение роговицы. Стромальный кератит может длиться от трёх до семи месяцев и принимать рецидивирующий характер, который провоцируется при воспалительных заболеваниях организма, травме и беременности. В исходе заболевания на роговице формируются глубокие, грубые помутнения, которые приводят к потере зрения у больных [15, 71, 85, 106, 223].

У больных среднего и пожилого возраста после эписклеритов и глубоких склеритов возможно развитие склерозирующего кератита, который имеет подострое или первично-хроническое течение. Больные жалуются на умеренные боли, на «затуманивание» и снижение зрения, Объективно видна

перикорнеальная инъекция, инфильтрация и расширение лимба, симптомы лимбита. В поверхностных и средних слоях роговицы появляется диффузная инфильтрация в виде «языка» или «полумесяца», а центр роговицы остаётся более прозрачной. В исходе склерозирующего кератита происходит врастание поверхностных и глубоких новообразованных сосудов. Формирование фарфорово-белого помутнения роговицы. При тяжелом и затяжном течении склерозирующего кератита возможно развитие осложнения в виде краевой иммунологической язвы, который приводит к перфорации роговицы [177, 199, 219].

У больных туберкулёзом часто наблюдается специфическое воспаление сосудистой оболочки глаза, которое имеет острое или хроническое течение и протекает в виде очговых иридоциклитов или диффузных увеитов [116, 182, 183].

Наиболее благоприятно протекают ириты, при которых в передней камере глаза образуется экссудат, изменяется цвет и стромальный рисунок радужки и образуются единичные задние синехии [104, 150].

При развитии кератоирита объективно определяется выраженная картина ирита с инфильтрацией глубоких слоёв роговицы [116].

Если воспалительный процесс с радужки распространяется на цилиарное тело, то развивается иридоциклит, который может протекать остро или хронически [73, 130]. При остром иридоциклите на радужке появляются сервато-жёлтые узелки – туберкулы, которые увеличиваясь в размерах длительно существуют. Также в области зрачка образуются студенистые узелки – очажки Кеппе, а на радужке- очажки Бузакки [97]. В виде крупного узла, в области корня радужки образуются конглобированные туберкулы, которые исчезают при проведении специфической терапии, но остаётся сегментарная атрофия радужки [85, 104].

При фибринозно-пластическом иридоциклите в передней камере глаза появляется фибриновый экссудат, просходит врастание в радужку

новообразованных сосудов, образуются мощные задние синехии с окклюзией и секклюзией зрачка [106].

При туберкулёзном воспалении цилиарного тела-заднем циклите, образуются разнокалиберные преципитаты и развивается экссудация в стекловидном теле. Задние циклиты могут протекать без инъекции глазного яблока, без изменений на радужке, при спокойных глазах [111].

Без видимых симптомов могут протекать туберкулёзное воспаление в хориоидее и сетчатке глаза. Хориоретиниты протекают в трёх формах-милиарном, очаговом и диссеминированном [39, 104, 106, 213].

При милиарном туберкулёзном хориоретините, на глазном дне формируются множественные с нечёткими границами мелкие округлые очажки желтоватого цвета, которые бесследно рассасываются или оставляют участки атрофии капиллярного слоя хориоидеи. Из-за помутнения в стекловидном теле, у больных резко снижается зрение [95].

При очаговом туберкулёзном хориоретините, в хориоидее одного глаза появляется крупный, единичный туберкул, который распространяется на близлежащую сетчатку [68, 71, 172].

При диссеминированном туберкулёзном хориоретините в хориоидее имеется разной давности, множественные очаги специфического воспаления, которые локализуются в центре глазного дна и сливаются между собой. Обострение данного заболевания протекает с выраженным отёком сетчатки, экссудацией и кровоизлияниями. В исходе заболевания на сетчатке остаётся проминирующий грубый рубец, который приводит к резкому снижению зрения у больного [85, 96].

После туберкулёзных хориоретинитов у больных наблюдаются осложнения в виде неоваскулярных субретинальных мембран, серозно-геморрагическая отслойка пигментного эпителия и нейроэпителия сетчатки [99].

При воспалении заднего отдела сосудистой оболочки, сетчатки и

зрительного нерва развивается нейрохориоретинит. При этом симптомы хориоретинита считаются с клиническими проявлениями папиллита или неврита диска зрительного нерва [97].

При развитии в стенках сосудов сетчатки туберкулёзного воспаления развиваются перифлебиты и периартерииты, при котором возникает облитерация сосудов. При туберкулёжном перифлебите наблюдаются кровоизлияние в стекловидное тело. При туберкулёжном периартериите на сосудах появляются муфты или экссудаты, мелкие кровоизлияния [104].

При туберкулёжном менингите у больных развивается туберкулёзный неврит. Очень редко развивается ретробульбарный туберкулёзный неврит [106, 133].

При специфическом туберкулёжном воспалении всего глаза развивается панувеиты, которые протекают с выраженным болевым синдромом и резким снижением зрения [111].

На сегодняшний день, один из основных методов определения туберкулёзных увеитов остается туберкулинодиагностика, состоящая во введении туберкулина различными методами. При правильном проведении туберкулинодиагностики можно наблюдать очаговые реакции в глазу, которые бывают доброкачественными и кратковременными. Считается целесообразным проведение туберкулинодиагностики в начале заболевания всем больным. При проведении туберкулинодиагностики нужно обязательно учитывать распространенность и форму поражения, а также степень активности туберкулёзного процесса в глазу и наличие противопоказаний у пациентов [9, 71, 177, 203].

У больных с туберкулезом и офтальмопатологией очаговое туберкулёзное поражение глаз чаще выявляется при подкожном введении туберкулина. По данным Т.Е.Вырениковой и соавт. наиболее оптимальной дозой туберкулина для подкожного введения является 50 ТЕ. При более высоких дозах введения туберкулина у больных могут наблюдаться

ложноположительные реакции, поэтому необходимо объективно оценивать изменения в глазу [29]. Об ошибочной постановке диагноза являлись отдаленные результаты клинических наблюдений.

По некоторым данным при введении туберкулина до и после 48 часов в крови необходимо определять показатели биогенных аминов и гаптоглобина [8, 71].

Одной из самых современных методов диагностики туберкулёза глаз является полимеразная цепная реакция (ПЦР), при котором проводится ДНК-типирование микобактерий в крови и слезной жидкости больных [3]. В 37,7-47,8% случаях при туберкулёзе глаз, как показали результаты зарубежных авторов, реакция положительна [198].

При диссеминированном хориоретините диагноз туберкулёзного поражения ставится на основании микробиологических, гистологических и морфологических исследований радужной оболочки и тканевых структур, которые извлекаются при витрэктомии, а также с помощью хориоретинальной эндобиопсии [121].

Диагноз туберкулёза глаз чаще ставился при обследовании органа зрения и пациентов в целом на основе характерных признаков заболевания.

В научных литературах имеются источники о туберкулёзных поражениях глаз, которые симулировали раковые заболевания. Распознавание туберкулёза глаз осуществлялся после энуклеации или экзентерации глаза [2, 26].

В офтальмологической диагностике обязательно применение таких методов исследования как визометрия, биомикроскопия, прямая и обратная офтальмоскопия, периметрия, тонометрия. Офтальмоскопия позволяет контролировать динамику лечения по состоянию глазного дна [64].

Дифференциальную диагностику туберкулёзных увеитов от других заболеваний сосудистой оболочки проводят при помощи ультразвуковой биомикроскопией глаза. Для исследования сосудистой оболочки также

применяется индоцианиновая зеленая ангиография [111, 143].

Дифференциальную диагностику туберкулёзных хориоретинитов проводят флюоресцентной ангиографией глазного дна, при котором определяют степень поражения сетчатки, период активности процесса и показания к лазерной коагуляции сетчатки [68]. Так же специалисты применяют при необходимости компьютерную и магнитно-резонансную томографию [17].

При туберкулёзных увеитах Т.Е.Выренковой определены специфические антитела в крови в 75% случаях, в слезной жидкости в 100% случаях, а при одностороннем процессе специфические антитела выявлены в слезе парного здорового глаза [29].

При передней локализации туберкулёзного процесса наиболее чувствительным тестом является реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) с туберкулином (96%), а тест MucoDot (100%) - при задней локализации туберкулёзного процесса [2, 10, 26, 31, 39, 55].

На введении низких доз 3 мкг/мл туберкулина при туберкулёзных увеитах определяются в слезной жидкости (1:126 и выше) высокие титры противотуберкулёзных антител и антитела в крови (более 1:16), что является самым достоверным признаком с вероятностью 99,5% [198]. При туберкулёзе глаз если проводить кристаллографическое исследование слезной жидкости возможно установить фазу активности туберкулёза глаз и провести дифференциальную диагностику с другими увеитами [131].

Исследования, также показали, что туберкулёз глаз может диагностироваться у молодых больных, без вредных привычек, у жителей городов или крупных посёлков, которые не проводили полноценное лечение туберкулёза [23, 124].

Поэтому на сегодняшний день остаётся актуальным изучение заболеваний глаз при легочной и внелегочной локализации туберкулёза у детей и подростков на территориях, где отмечается всё ещё высокая

выявляемость туберкулеза у детей.

Освещение этих вопросов позволило бы внести ясность в проблему борьбы с этим социально опасным заболеванием и его осложнениями. Все это диктует необходимость изучения условий формирования общесоматической и глазной патологии среди детей и подростков, больных туберкулёзом, что позволит разработать ранний диагностический алгоритм и оптимальное лечение, которое определяет актуальность данного исследования.

В настоящее время, из-за улучшения методов ранней диагностики, своевременного лечения туберкулёза, поражения глаз встречаются редко. Клинические проявления заболевания видоизменились за счёт уменьшения встречаемости тяжелых форм глазной патологии у больных туберкулёзом. Туберкулёзные метастатические увеиты протекают без туберкул, произошёл патоморфоз заболевания, изменились клинические признаки, тяжелые, рецидивирующие формы почти не встречаются [60, 104, 198]. Появились устойчивые к туберкулостатической химиотерапии штаммы микобактерии туберкулёза (МБТ) и L-формы. Из-за длительного применения противотуберкулёзных препаратов, нерационального применения кортикостероидов клинические проявления поражений глаз при туберкулёзе изменились, что также усложняет диагностику заболевания.

Таким образом, анализ доступной нам литературы показал, что частота встречаемости патологии глаз среди больных туберкулёзом остаётся высоким. Этиопатогенетические и клинические аспекты поражения глаз при туберкулёзе изучались чаще среди людей старшего возраста.

Недостаточное изучение частоты выявления, клинических проявлений глазной патологии у детей и подростков, больных туберкулезом, указывает на актуальность данного исследования.

§1.2. Современные способы лечения заболеваний глаз при туберкулёзе

Комплексное лечение туберкулёзных поражений глаз необходимо проводить с учётом локализации, клинической формы, распространенности воспалительного процесса в глазу. Непременно нужно учитывать внеглазные туберкулёзные изменения в организме, сопутствующие соматические заболевания, выраженность иммунных реакций, изменений показателей крови [46, 50, 81, 86, 110].

Проведение этиотропной и патогенетической терапии туберкулёза, прекращение бактериовыделения, заживление туберкулезных очагов не всегда приводит к восстановлению нарушенных зрительных функций при поражении органа зрения [19].

Поэтому сохраняет актуальность изучение способов лечения патологии глаз у детей и подростков, больных туберкулёзом, с индивидуальным подходом [13, 14].

До настоящего времени лечение туберкулёза глаз осуществляется антибактериальными препаратами в соответствии с общепринятыми протоколами. Проводимое лечение направлено на рассасывание очагов воспаления, которое направлено на заживление туберкулезных очагов с хорошим восстановлением зрения [68, 87].

Как отмечают фтизиоофтальмологи, длительность заболевания, а соответственно и сроки лечения зависят с одной стороны от вирулентности возбудителя и чувствительности его к антибиотикам, с другой - от состояния иммунитета больного и подобранной комплексной терапии [80, 134, 179]. Комплексное лечение включает препараты, подавляющие микобактерии туберкулёза, снижающие воспалительную реакцию и восстанавливающие иммунный статус. Антибактериальное лечение предусматривает длительное непрерывное применение одновременно не менее двух препаратов и своевременную их смену. Курс лечения составляет от 4-х до 7-ми месяцев.

Усиление эффекта антибактериального лечения достигается использованием 3-4 системных химиопрепаратов [210, 222].

При применении противотуберкулёзных химиопрепаратов возможны побочные реакции, которые могут быть как лёгкими, так и тяжелыми. Одними из серьёзных побочных эффектов могут быть агранулоцитоз, анафилактический шок и тромбоцитопеническая пурпура [196].

Стрептомицин, канамицин и флоримицин имеет нефротоксическое действие. Пиразинамид, рифампицин и этионамид могут вызвать нарушение функции печени. Поэтому во избежание побочного действия химиотерапии, необходимо начинать ее с применения в первые дни небольших доз препарата и затем быстро повышать дозы до оптимальных. Этамбутол может вызывать токсико-аллергические поражения зрительных нервов, вызывая «токсическую нейропатию зрительного нерва», которая проходит после отмены препарата [59].

Также были обнаружены субклинические, обратимые расстройства цветовосприятия синего цвета в связи с приёмом этамбутола у 3,03% больных туберкулёзом лёгких [64, 68].

Токсическое действие этамбутол оказывает вначале на сетчатку, а затем на зрительный нерв. Для раннего выявления этамбутоловой интоксикации сетчатки необходимо проведение электроретинограммы, при котором выявляется в 30% случаях сине-желтые дефекты в поле зрения. О существенной потере нервных ретинальных темпоральных волокон даёт результаты оптической когерентной томографии и свидетельствуют что подтверждается также электрофизиологические исследования [68, 118, 197].

Для раннего выявления и отмены этамбутола, срочного проведения соответствующего лечения рекомендуются ежемесячные офтальмологические осмотры [64].

Существуют литературные источники, в которых сообщается о более выраженном эффекте лечения туберкулезных поражений глаз путем

локального введения препаратов в ткани глаза путем регионарного лимфотропного введения, применением физиотерапевтических методов, что способствует достижению более высокой концентрации препарата в зоне поражения [71].

Современная практическая медицина широко использует патогенетические подходы в лечении различных заболеваний, в том числе и туберкулёза глаз. С целью более активного рассасывания очагов воспаления и профилактики образования рубцов предложено использование ферментов. О.Б.Ченцовой [106] было разработано патогенетическое лечение туберкулёзных увеитов. Авторами были разработаны показания к применению ферментных препаратов, обоснованы подходы к выбору препарата, определён наиболее целесообразный метод использования.

Хирургическое лечение осложненных катаракт и вторичной глаукомы после туберкулёзных увеитов необходимо проводить после 1-го месячного курса антибактериальной терапии. В экстренных случаях, только на фоне комплексной химиотерапии возможно проведение операций [130, 150].

Активное обнаружение начинающего туберкулёза глаз является наиболее верным путем эффективности его лечения и снижения частоты запущенных форм у таких больных. С этой целью предлагается проводить целевые комплексные обследования среди населения [5, 10]. Требуемые высокие затраты делают этот метод неприемлемым для широко использования на практике. Целесообразнее выявлять туберкулёзные поражения глаз среди больных в противотуберкулёзных учреждениях и лечебно-профилактических учреждениях [19, 30, 48].

Течение и исход заболевания туберкулезом глаз среди детского контингента особенно актуальны с учетом состояния иммунитета в данной возрастной группе. Состояние иммунитета при туберкулезе у детей и подростков недостаточно изучено. Разработка эффективных методов иммунокоррекции является одной из важнейших задач практической

медицины. В современной врачебной практике широкое распространение получили иммуномодуляторы различного происхождения. Однако, применение иммуномодулирующих препаратов не совсем однозначно и требует индивидуального подбора препарата с учетом состояния иммунной системы больного.

Применение различных иммуномодулирующих препаратов, является важной задачей при лечении туберкулеза во всех возрастных группах. Имеются данные об эффективности использования глутоксима в терапии больных туберкулёзными хориоретинитами [39].

Применение иммуномодуляторов в комплексном лечении туберкулеза изучено недостаточно, а исследования, посвященные применению иммуномодуляторов для лечения больных туберкулезом детей и подростков, отсутствуют.

Для заключения о клиническом излечении туберкулёза глаз необходимо наличие комплекса критериев: остаточные явления данного заболевания без признаков экссудации и инфильтрации, отсутствие клинко-рентгенологических и лабораторных проявлений активного туберкулёза других локализаций, отсутствие очаговой и значительно выраженной общей реакции на введение туберкулина в дозах 2 и 50 ТЕ. Для подтверждения излеченности туберкулёза глаз при противопоказаниях к постановке туберкулиновых проб следует применять ФАГ глазного дна, кристаллографию слезы или фотостресс-тест в сочетании с биохимическими и иммунологическими исследованиями крови [87, 97, 99, 106].

Вопросы восстановительного лечения больных туберкулезом глаз и его последствий продолжают оставаться актуальными даже с учетом современных достижений офтальмологии. Диагностика туберкулеза органа зрения продолжает оставаться трудной задачей как для фтизиоофтальмологов противотуберкулезных диспансеров, так и для офтальмологов общей лечебной сети.

В специальной литературе недостаточно освещаются вопросы лечения патологии глаз у детей и подростков больных туберкулёзом.

Разработка современных методов лечения патологии глаз у детей и подростков позволило бы найти решения многих проблем, связанных с первичной заболеваемостью туберкулезом глаз или патологией глаз на фоне туберкулезного процесса другой локализации, ранним выявлением начальных форм, эффективным лечением и реабилитацией.

Таким образом, анализ доступной нам литературы указывает, что на сегодняшний день имеют место трудности диагностики, отсутствие достаточно эффективных способов лечения и реабилитации больных туберкулезом глаз, склонность туберкулезного воспаления к рецидивам. Эти факты дают основание предположить нетуберкулезную природу поражений органа зрения, особенно при наличии туберкулезных очагов в других органах. Также недостаточное изучение этих вопросов у детей и подростков делает эту проблему актуальной для офтальмологии.

§1.3.Современные подходы к профилактике заболеваний глаз у больных туберкулезом

Профилактика заболеваний глаз у больных туберкулезом фактически базируется на профилактике первичного заболевания, на фоне которого развивается офтальмопатология, а именно - туберкулеза.

Особенностью течения туберкулезных поражений глаз является длительность и склонность к рецидивам, что приводит к снижению зрения, а следовательно, длительной потере трудоспособности, и, даже инвалидизации [106] В современных условиях развития общества отсутствие высокотехнологичной специализированной помощи не может обеспечить полноценную реабилитацию больных с инвалидизирующей офтальмопатологией [111]

Важным разделом работы противотуберкулезных диспансеров является

профилактика туберкулеза среди населения, его ранняя диагностика и лечение [63]. Профилактическая работа в очагах туберкулезной инфекции направлена на обследование и профилактическое лечение контактных лиц с учетом клинической формы туберкулезного процесса у больного (наличие бацилловыделения, фазы распада). Сроки наблюдения за очагами имеют свои критерии и временные рамки [52, 78].

В очагах бацилловыделителей отмечается наиболее высокая степень инфицированности и заболеваемости, особенно среди детей и подростков [47, 65, 67].

Вероятность заболевания в очагах туберкулезной инфекции тем выше, чем длительнее контакт с массивными бацилловыделителями, а также при наличии отягощающих факторов: сопутствующей патологии, наследственной предрасположенности, плохих материально-бытовых условий, белкового голодания и других. Особую опасность представляют больные, выделяющие L-формы микобактерий туберкулеза [127].

Достичь эффективных результатов в профилактической работе по борьбе с туберкулезом, его глазной форме, а также заболеваниями глаз у больных туберкулезом, невозможно одними только медицинскими мероприятиями. Заболевание туберкулезом не случайно относится к социально значимым, потому что в его основе лежат неблагоприятные социальные условия – бытовые, поведенческие, материальные. Отсюда следует, что решение указанных социальных проблем в значительной степени будет способствовать снижению заболеваемости туберкулезом [201, 204].

Многие учёные, также указывают на опасность очагов семейного контакта, как источника инфицирования устойчивыми формами микобактерий туберкулеза. Авторы отмечают: чем моложе член семьи и длительнее период времени проживания совместно с бацилловыделителем, тем выше степень риска инфицирования и заболевания туберкулезом [111].

Особое внимание в профилактической работе надо обращать на очаги с бацилловыделением, в основном это семейные очаги, в которых на протяжении многих лет из поколения в поколение регистрируются различные формы туберкулеза [7, 93]. Продолжают оставаться недостаточно изученными факторы, способствующие поддержанию неблагоприятной ситуации по заболеваемости как самим туберкулезом, так и сопутствующими заболеваниями, а именно: глазной патологией, болезнями желудочно-кишечного тракта, анемией, эндокринной патологией и другими, населения различных социальных и возрастных групп, в том числе детей и подростков [93].

Обобщая представленные данные литературного обзора, можно заключить, что, несмотря на актуальность проблемы, к настоящему моменту практически отсутствуют комплексные сравнительные исследования, направленные на выявление частоты возникновения и выраженности клинических проявлений патологии органа зрения у детей и подростков, больных туберкулезом. Отсутствуют работы, направленные на разработку эффективных методов (алгоритмов) диагностики и лечения имеющихся и возможных зрительных нарушений у детей и подростков с туберкулезом, как на этапе диспансерного наблюдения, так и при проведении стационарной противотуберкулезной терапии.

§1.4. Иммунологические показатели при заболеваниях глаз

Отсутствие четких диагностических критериев затрудняет диагностику заболеваний глаз при туберкулезе. В настоящее время большинство офтальмологов диагностируют это состояние на основании типичных особенностей глаз, признаков туберкулеза в других частях тела и реакции на противотуберкулезные препараты. Ситуация может быть еще более сложной у пациентов с ослабленным иммунитетом из-за атипичных результатов, таких как отрицательная реакция Манту [118, 119, 190].

Заболевания глаз у детей могут являться рядом системных заболеваний [97]. Проявления воспалительных заболеваний глаз часто дают представление об основных системных заболеваниях и могут выступать в качестве первого индикатора не диагностированного системного заболевания. Лучшее понимание патофизиологической связи между системными заболеваниями особенно туберкулёзом и воспалительными заболеваниями глаз может помочь в их лечении и профилактике [106].

Заболевания «сухого глаза» подразделяются на «синдром сухого глаза с повышенным испарением» (EDE) и «сухой глаз с дефицитом слёзной жидкости» (ADDE). Синдром сухого глаза с дефицитом слёзной жидкости в основном вызван дисфункцией мейбомиевых желез или блефаритом. В основе ADDE лежит нарушение секреции слезной железы [45].

Блефарит является основной причиной сухого глаза с дефицитом слезной жидкости, и его также можно разделить на два подкласса: передний и задний блефарит [40]. Дисфункция мейбомиевых желез, часто используемая как синоним заднего блефарита, связана с изменением липидного состава в мейбуме и приводит к снижению содержания неполярных липидов в слезах и увеличению их испарения [139].

Уровни про-MMP-9, (матриксной металлопротеиназы-9) определенные с помощью ИФА, бывают значительно повышены в слезах у пациентов с блефаритом, по сравнению со слезами здоровых людей из контрольной группы [201].

Конъюнктивит обладает антимикробными и противоинфекционными свойствами, защищая поверхность глаза и слезу, в ней также высвобождаются активаторы воспаления для регулирования иммунных реакций [18, 213]. Воспаление роговицы (кератит) и конъюнктивы (конъюнктивит) вызвано аллергическими или инфекционными факторами, и в обоих случаях изменяются протеазы слезы. Изменения металлопротеиназ связаны с конъюнктивитом и кератитом из-за их роли в ремоделировании

ЕСМ и модуляции воспаления [129].

Предыдущие исследования показали, что уровни воспалительных цитокинов увеличиваются в слезной жидкости глаз с близорукостью высокой степени [149]. Проводилось изучение содержания воспалительных цитокинов и уровня окислительного стресса в слезной жидкости пациентов с низкой и высокой степенью близорукости, чтобы изучить роль слабого внутриглазного воспаления и дисбаланс окислительного стресса в возникновении и развитии близорукости. Результаты показали, что по сравнению с группой с низкой близорукостью концентрации провоспалительных интерлейкинов IL-1 β и IL-6, а также матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2) были значительно выше, а уровни общей антиоксидантной способности (Т-АОС) были значительно ниже в группе с высокой близорукостью. Эти результаты позволили предположить, что слабое внутриглазное воспаление и дисбаланс окислительного стресса могут быть связаны с близорукостью. Необходимы дальнейшие эксперименты для подтверждения роли слабого внутриглазного воспаления и дисбаланса окислительного стресса в возникновении и развитии близорукости [224, 225].

В ранее проведенных исследованиях сделано предположение, что при склерите возникает дисбаланс матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов. Установлено повышение уровня провоспалительного цитокина TNF α в слезной жидкости у пациентов с некротизирующим склеритом. TNF α является мощным индуктором продукции ММП фибробластами склеры [195]. Кроме того, было обнаружено, что тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы (ТИМП-1), природный ингибитор ММП, менее экспрессируется в пораженной ткани склеры [198]. В редких сообщениях о склерите было указано на увеличение количества ММП-3 и -9 в ткани склеры и слезах пациентов с некротизирующим склеритом [188]. Этот избыток ММП может вызвать деградацию коллагена, что наблюдается по распутыванию

коллагена на гистопатологических снимках. Тем не менее, точный патофизиологический процесс некроза склеры еще не выяснен.

Не дифференцированный стимул может привести к выработке провоспалительных цитокинов. Эти цитокины (включая IL-1, TNF α , IL-6 и IL-17) могут активировать выработку ММП фибробластами и другими иммунологическими клетками. Когда уровень ММП, МТ-ММП и *A дезинтегрин и металлопротеиназы с тромбоспондином (ADAMTS)* повышается, баланс между ММП и их ингибиторами может быть нарушен. Избыток ММП может привести к деградации коллагеновой ткани при склеритах. Ингибирование ММП можно обеспечить несколькими способами. Сначала происходит ингибирование провоспалительных цитокинов и иммунологических клеток. Во-вторых, прямое ингибирование ММП и, наконец, ингибирование путей передачи сигнала [215].

Преыдушие исследования действительно обнаружили повышенные уровни IL-1b, TNF α , IL-22, MMP-9 и IL17, экспрессирующих Т-клетки в крови и/или слезной жидкости пациентов с активным склеритом [117]. Несмотря на пока неизвестную прогностическую ценность, они являются потенциальными кандидатами в биомаркеры. TNF α и IL-22 продуцируются клетками Th17, которые могут размножаться с помощью IL-2 и ингибироваться с помощью IFN γ . В связи с этим можно предположить роль клеток Th17 и IL-22 в патогенезе склерита [130, 167]. Туберкулез может быть единственной системной ассоциацией при склеритах [173].

За последнее десятилетие чувствительность технологий профилирования значительно улучшилась в плане чувствительности обнаружения, что позволяет проводить количественный анализ мельчайших образцов, например жидкостей организма, которые раньше было трудно анализировать. Как следствие, резко возросло количество исследований слезной жидкости, преимущественно в области заболеваний глазной поверхности. Поскольку слезы представляют собой более доступную и менее

сложную жидкость организма (чем сыворотка или плазма), а отбор проб гораздо менее инвазивный, исследования начинают фокусироваться на том, как болезненные процессы влияют на протеомный, липидомный и метаболомный состав слезной пленки. Путем определения композиционных изменений в профилях слезы можно определить важнейшие пути прогрессирования заболевания [154].

Слёзы имеют высокую концентрацию белков по сравнению с другими биологическими жидкостями, и заметную часть белков слёз составляют протеазы и ингибиторы протеаз. Эти компоненты присутствуют в хрупком равновесии, которое поддерживает гомеостаз поверхности глаза в ответ на физиологические и временные сигналы. Нарушение регуляции активности протеазы и ингибиторов протеазы в слезах происходит при заболеваниях поверхности глаза. Измерение этих изменений может предоставить общую информацию о состоянии поверхности глаза и, во все большей степени, может дать конкретные подсказки относительно диагностики заболеваний и рекомендаций по лечению [145, 212].

Заболевания глаз связаны с иммунными и воспалительными процессами, поэтому существует большое количество исследований, посвященных, в частности, выявлению в слезах профилей цитокинов и хемокинов в различных клинических подгруппах пациентов с воспалительными процессами [58, 61, 62, 102, 103, 140, 160]. Развитие технологий мультиплексного анализа, сделала возможным измерение множества молекул в мельчайших объемах образцов, что было полезно при измерении цитокинов в образцах слезы. До этого технологического развития анализ слезного белка был ограничен требованиями к количеству образца, необходимыми для других методов анализа [154].

Не смотря на то, что значительное внимание сосредоточено на взаимосвязи между протеазами слезы, их ингибиторами и заболеваниями поверхности глаза, ряд исследователей показали, что состав слезы может

пролить свет на системные заболевания [155, 161, 162, 163].

Слезную жидкость для иммунологических исследований можно собирать с использованием различных методов, включая сбор с помощью тупых капилляров, удерживаемых в латеральном слезном мениске, или с помощью полоски для сбора слез с местной анестезией или без нее для базальных и рефлекторных слез соответственно. Менее часто используются методы, сбора слезной жидкости с помощью полиэфирных палочек или метода промывания, при которых слезы собираются после добавления глазных капель [114]. Сбор с использованием стеклянных капилляров происходит медленно, и может быть трудно получить достаточный объем образца у субъектов с низкой слезопродукцией. Кроме того, пациенты могут чувствовать себя некомфортно, если рядом с глазом находится заостренный предмет. Также важно избегать контакта с веками и конъюнктивой, чтобы избежать потенциального загрязнения и рефлекторного слезотечения (если желательны базальные слезы). Сбор слезной жидкости с помощью полосок для сбора слез обычно хорошо воспринимается пациентами, но может произойти загрязнение слезы эпителиальными клетками [145]. Кроме того, степень извлечения из полоски может варьироваться в зависимости от белка, а также от используемого метода элюирования [187]. Давно известно, что метод сбора слезной жидкости влияет на состав и относительное содержание специфических белков [193]. Один из недавних примеров этого был описан в исследовании, сравнивающем методы сбора образцов для анализа глазных муцинов. Сбор при помощи стеклянных капилляров, которые обычно считаются базальными слезами, дает самую высокую относительную концентрацию MUC16. Напротив, сбор слезной жидкости полоской Ширмера без анестезии, рассматриваемый как рефлекторные слезы, дал самую высокую концентрацию MUC5AC [114, 155]. В обзоре Rentka A. обсуждались преимущества и недостатки наиболее часто используемых методов сбора слезы на основе последующего анализа [149, 189]. К

сожалению, недостаточно исследований влияния методов сбора на активность и содержание специфических протеаз и ингибиторов, обсуждаемых в конкретных условиях поверхности глаза, представляющих интерес здесь. Поскольку метод сбора и обработка образца после сбора могут повлиять на состав слезы и результаты, желательно использовать стандартизированные методологии для сравнения между исследованиями. Поскольку на конкретные белки воздействуют по-разному, такие стандарты могут все же различаться в зависимости от интересующего белка.

Биомаркеры слезы потенциально могут использоваться в диагностике, прогностике, фармакодинамическом ответе, стратификации пациентов и оценке риска. Протеазы и ингибиторы протеаз являются привлекательными кандидатами в качестве потенциальных биомаркеров слезы из-за их обилия в слезе, чувствительности к обнаружению в анализах и связи с патофизиологией заболевания [225]. Водный компонент слезной пленки богат протеазами и ингибиторами протеаз. Эти белки активно вырабатываются тканями, способствуя образованию слезной жидкости для поддержания гомеостаза поверхности глаза, а также в ответ на такие проблемы, как сухость, инфекции и ранения. Протеазы слезной жидкости оказывают мощное воздействие на роговицу, включая активацию сигнальных путей, расщепление провоспалительных цитокинов и других белков слезы, а также ремоделирование подлежащей стромы. Эти действия происходят физиологически, но когда они продолжительны или нарушены, они могут отражать патогенез заболевания. В свою очередь, протеазы, вырабатываемые в тканях роговицы и конъюнктивы в ответ на ранение и воспаление, могут быть обнаружены в слезах как индикаторы гомеостатических и/или патогенных процессов на поверхности глаза [212]. Взаимосвязь между составом слезы и целостностью поверхности глаза взаимозависима. Дисфункция слезной протеазы может нарушить целостность

поверхности глаза, обнажить и сенсibilизировать болевые ноцицепторы, а также вызвать иммунные ответы посредством рекрутирования Т-клеток на поверхность глаза. И наоборот, белки, повышенная активность которых наблюдается в роговице при заболеваниях поверхности глаза, могут напрямую способствовать изменениям состава слезы. Некоторые изменения в составе протеаз и ингибиторов протеаз, таких как MMP-9 и ее эффекторы, уже предоставляют важную информацию о восстановлении поверхности глаза после травмы и/или состояния воспаления [155, 176, 212].

Состояние лимфоцитарно-макрофагального звена иммунной системы играет определяющую роль в развитии и исходе туберкулезного процесса через продукцию цитокинов, координирующих иммунокомпетентные клетки в процессе иммунного ответа [143]. Иммунный ответ Th1 и/или Th2 формируется в зависимости от спектра цитокинов, вырабатываемых в процессе развития заболевания [146].

Общеизвестно, что исход туберкулезного процесса зависит от состояния иммунной защиты, характеристики которой зависят от биологических свойств микобактерии туберкулеза (МБТ) [147]. В период острого туберкулезного процесса зачастую отмечается гиперергическая иммунная реакция, развитие которой определяют преимущественно провоспалительные цитокины [192]. Массовая выработка провоспалительных цитокинов обеспечивает дальнейшее развитие патологического процесса при туберкулезе легких [160]. У людей с нарушениями иммунитета по принципу функциональной недостаточности клеток лимфоцитарно-макрофагального ряда, при инфицировании МБТ развиваются вялотекущие иммунные реакции, которые приводят к развитию острых и хронических форм заболевания [218]. Угнетение лимфопролиферативной активности у больных туберкулезом приводит к снижению количества клеток CD3, CD4 и «наивных» (CD45RA+) лимфоцитов. Также снижается выработка интерлейкинов: IL -1, IL -2,

фактора некроза опухоли- α (TNF- α), а также происходит снижение процессов восстановления клеточной ДНК, что приводит к повышенной готовности интерлейкинов к апоптозу. На эти процессы указывает увеличение числа лимфоцитов, активизирующих ранние (CD25) и поздние (CD95) рецепторы к цитокинам, способствующим апоптозу (IL -2 и TNF- α соответственно) [118, 153]. Апоптоз и анергия Т-клеток, способствует снижению выработки IL -2 и интерферона (ИФН) - γ . Повышенная выработка ИЛ-4 Т-лимфоцитами CD4+ и CD8+ указывает на отсутствие защиты от инфекции, а повышение IL-10 способствует развитию состояния анергии [149, 212].

В формировании противотуберкулезного иммунитета ведущую роль играют клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Макрофаги бывают классически и альтернативно активированные. Классически активированные макрофаги (Мф-1) вырабатывают нитроксид, в их присутствии вырабатываются провоспалительные цитокины, формируя иммунный ответ Th1. Альтернативно активированные макрофаги (Мф-2) вырабатывают цитокины с противовоспалительной активностью. Они активизируются в присутствии цитокинов ИЛ-4 и IL-10, и обеспечивают гуморальный иммунный ответ Th2. Мф-1 продуцируют ИЛ-12 и ИЛ-23, ключевые факторы формирования ответа Th1, а ИЛ-23 стимулирует Т-клетки к синтезу гранулоцитарно-макрофагального фактора, необходимого для генерации Мф-1, восстанавливающего соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов [83, 173, 224].

Из выше сказанного можно заключить, что формирование естественного и адаптивного иммунитета при инфекции МБТ контролируется различными факторами. В иммунитете при МБТ инфекции ведущую роль играют макрофаги, которые взаимно активизируются цитокинами и антигеном МБТ. Естественный иммунитет формируют провоспалительные IL -1 и α -ФНО с развитием специфического клеточного иммунитета, в его работе участвуют лимфоциты CD4+ и CD8+, притягивая микобактерии в очаг

воспаления. Активирует макрофагов интерферрон- γ (ИФН- γ), выработка его контролируется цитокинами, которые усиливают (IL -12, IL -18) и тормозят (IL -4, IL-10) их выработку. МБТ, вмешиваясь в этот нестабильный процесс между стимуляцией и ингибированием защитного иммунитета, способствуют распространению инфекции в организме [210].

Последние десятилетия лечение туберкулеза с признаками иммунных нарушений проводится с применением иммуотропных препаратов [121]. Исследования показали, что усиление медикаментозно какого-либо звена иммунной системы, приводит к подавлению активности других звеньев, а конечные иммунологические показатели находятся в пределах физиологической нормы, что указывает на отсутствие истинной стимуляции. Поэтому с учетом получаемых клинического улучшения состояния и нормализации лабораторных показателей иммунитета пациента, препараты данной группы принято называть иммуномодуляторами [127].

Ввиду того, что различные нарушения иммунитета сопутствуют возникновению и течению туберкулёза, включение иммуномодуляторов в комплексную терапию туберкулёзной инфекции является одним из важных компонентов [139]. В настоящее время имеется обширный перечень иммуномодуляторов, отличающихся друг от друга по самым различным параметрам – происхождению, механизму иммуногенеза, клинической эффективности [144].

Так по данным некоторых авторов, изучавших различные иммуномодуляторы, были получены равнозначные результаты клинической эффективности. При применении в течение 6 недель иммуномодуляторов про- и противовоспалительного плана привело к стимуляции иммунореза [159]. Было отмечено сокращении сроков бактериовыделения, снятия воспаления в очагах и, в конечном итоге, уменьшение сроков выздоровления больных. Полученные результаты позволили авторам заключить, что применение исследованных иммуномодуляторов является безопасным и

эффективным методом комплексной терапии больных туберкулезом, позволяющим улучшить результаты их лечения [142, 175].

Таким образом, анализ доступной нам литературы указывает, что показатели частоты и клинического течения офтальмологической патологии среди больных туберкулезом изучались у больных 18 и старше. Между тем среди детей и подростков больных туберкулезом частота сопутствующей патологии и их взаимосвязи с основным заболеванием имеют важное значение для познания патогенеза процесса.

Выяснение условий формирования общей офтальмологической патологии у детей и подростков, больных туберкулезом, позволит разработать алгоритм ранней диагностики и оптимального лечения, что определяет актуальность данного исследования.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Объем и характер проведенных исследований у детей и подростков, страдающих туберкулезом.

Исходя из цели в качестве объекта исследования, были обследованы 1690 детей и подростков с верифицированным диагнозом туберкулеза легочной и внелегочной локализации, находящихся на стационарном лечении в Андижанском областном центре фтизиатрии и пульмонологии.

Объем проведенных исследований (схема 2.1.) включал проведение офтальмологического обследования, изучение условий быта и учебы детей и подростков, больных туберкулезом, а также клинических особенностей сопутствующей патологии у данного контингента.

Вторая часть исследований была посвящена углубленному офтальмологическому исследованию и оценке отрицательных факторов развития офтальмопатологии у детей, страдающих туберкулезом.

Третья часть исследований была посвящена изучению патологии глаз, имеющейся у детей и подростков, больных туберкулезом. Были обследованы 1690 детей и подростков, находящихся на лечении в условиях Андижанского областного центра фтизиатрии и пульмонологии с 2007 по 2022 годы. Больные были распределены по возрасту, полу, клиническому диагнозу глазной патологии. В дальнейшем ряд пациентов основной группы, страдающих аномалиями рефракции, воспалительными заболеваниями придаточного аппарата глаз, фиброзной оболочки глаз, а также другой офтальмопатологии распределяли на отдельные группы, которым в дальнейшем проводилась комплексная консервативная терапия с дополнительным использованием иммуномодулирующих препаратов и ретинопротекторов. Основными критериями исключения пациентов из исследования являлись: больные туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и возраст пациента старше 17 лет.

Офтальмологическое обследование детей и подростков больных туберкулезом, лечившихся в областном противотуберкулезном диспансере в 2007-2022 гг.

(n=1690)

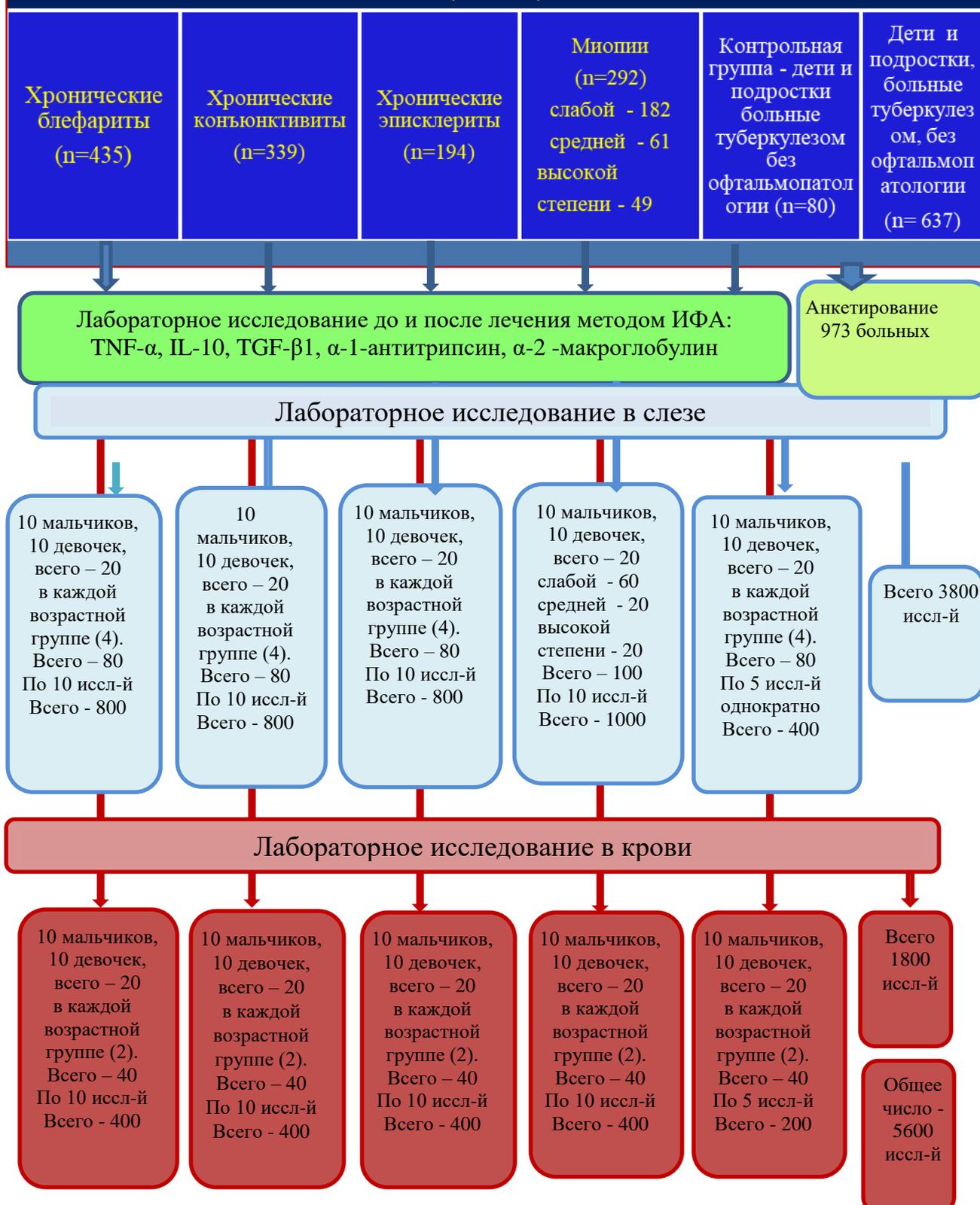


Схема 2.1. Объем проведенных исследований у детей и подростков больных туберкулезом.

Для изучения клинических проявлений патологии глаз при туберкулезе в современных социально-эпидемиологических условиях было проведено анкетирование среди 973 детей и подростков больных туберкулезом.

В ходе изучения условий жизни было установлено, что 44,4% детей и подростков были из неполных и малообеспеченных семей, на нерегулярное питание жаловались 20,0% детей, 55,1% детей имели девиантное поведение, воспринимали своё заболевание как обычное явление, но доверительно относились к своему лечащему врачу, 63,2% детей проживали на малой жилищной площади и были очень тревожны. Все дети хотели учиться и продолжить в дальнейшем своё обучение.

Для формирования здорового образа жизни среди детей и подростков больных туберкулезом необходима совместная работа родителей и медицинских работников, усиление профилактических мероприятий. Также необходимо привлечение профессиональных детских психологов для полной реабилитации детей и подростков больных туберкулезом.

Для реализации поставленных задач нами проводилось углубленное общеклиническое и офтальмологическое обследование в Андижанском областном центре фтизиатрии и пульмонологии и клинических базах Андижанского государственного медицинского института.

§2.2. Краткая характеристика обследованного контингента

В качестве объекта исследования явились 1690 детей и подростков (985 мальчиков и 705 девочек) с верифицированным диагнозом туберкулеза в возрасте от 1 года до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в Андижанском областном центре фтизиатрии и пульмонологии за период от 2007 до 2022 года (табл.2.1.). Для изучения факторов риска и качества жизни было проведено анкетирование среди 973 детей и подростков, больных туберкулезом, с патологией глаз. Углубленному офтальмологическому и иммунологическому обследованию с последующим лечением

иммуномодуляторами были подвергнуты 420 детей в возрасте от 4 до 17 лет. У каждого пациента и его родителей было получено письменное согласие на участие в исследовании.

Таблица 2.1

Распределение детей и подростков, больных туберкулёзом по возрасту и полу

Возраст в годах	Мальчики	Девочки	Итого
1 - 3 года	38	40	78
4 – 6 лет	196	87	283
7 – 9 лет	308	201	509
10 – 14 лет	293	260	553
15 – 17 лет	150	117	267
Всего	985	705	1690

Наиболее часто у детей в 73,3% случаях выявлялся туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов, у 267 детей был диагностирован первичный туберкулёзный комплекс (15,87%), инфильтративный - у 82 детей (4,87%), очаговый - у 27 детей (1,54%), диссеминированный туберкулез - у 19 детей (1,12%). У 26 детей (1,54%) отмечено развитие туберкулёзного плеврита.

Согласно нашим исследованиям, большинство обследованного нами контингента кроме туберкулёза имели еще и другие соматические заболевания, такие как анемия, эндемический зоб, хронический тонзиллит, кариес, болезни пищеварительной и мочевыделительной систем. Почти у всех детей и подростков больных туберкулёзом наблюдались нарушения со стороны вегетативной нервной системы.

§2.3. Методы офтальмологического исследования

Офтальмологическое обследование было произведено всем детям и подросткам, включенным в исследование – 1690 человек.

Визометрия. Остроту зрения вдаль определяли с расстояния 5 метров

каждый глаз отдельно по таблице Сивцева-Головина. У детей до 7 лет остроту зрения определяли по таблице Орловой. Если острота зрения была ниже 0,1, то расчёт остроты зрения проводили по формуле Снеллена $Visus=d/D$. Всем детям острота зрения определялась без коррекции и с оптимальной преносимой оптической коррекцией.

Аккомодометрия. Состояние аккомодации определяли с помощью пробы А.А. Малиновского (1965). После определения остроты зрения, поочерёдно к каждому глазу приставляли линзы в + 1,0 дптр. Если у исследуемого после приставления линзы в +1,0 дптр, острота зрения не снижалась, то проба считалась отрицательной. При снижении остроты зрения после приставления линзы в +1,0 дптр проба считалась положительной. Положительная проба А.А.Малиновского указывает на расстройство аккомодации и начальные стадии миопии.

Для определения запаса относительной аккомодации использовали метод Э.С.Аветисова (1985). Полностью очками коррегировали аметропию и предлагали с расстояния 33 см читать текст №4, который соответствует остроте зрения 0,7 таблицы Сивцева. Если обследуемый мог читать этот текст, то ему на оба глаза симметрично начинали добавлять отрицательные сферические линзы, увеличивая их последовательно на 0,5 дптр. Величину запаса относительной аккомодации указывала сильнейшая отрицательная линза, с которой возможно было ещё чтение.

Периметрия. На компьютерном периграфе «ПЕРИКОМ» и на аппарате ПРП-60 исследовали поле зрения. Границы поля зрения определяли по 8 меридианам, через каждые 45°. Цветовую периметрию проводили аналогично. Перемещая по дуге периметра объект диаметром 1 мм, определяли наличие скотом, особенно в центральных и парацентральных участках поля зрения. Затем на специальную схему полей зрения переносили результаты исследования.

Офтальмометрия. Для определения радиуса кривизны и

преломляющей силы роговицы, степени роговичного астигматизма на офтальмометре ОФ-3 проводили офтальмометрию.

Рефрактометрия. Для определения рефракции использовали субъективные и объективные методы исследования.

Для субъективного метода определения рефракции, после проверки остроты зрения, использовали набор оптических стекол с пробными оправами.

Для объективного метода определения рефракции в условиях циклоплегии проводили скиаскопию и авторефрактометрию на аппарате -----

Тонометрия. Для оценки внутриглазного давления у детей применяли пальпаторное ориентировочное измерение и тонометрию по Маклакову, грузом массой 10 грамм под местной анестезией.

Биомикроскопия. На щелевой лампе ЦЛ-3Г проводили биомикроскопию.

Офтальмоскопия. Офтальмоскопию проводили как в обратном виде с использованием зеркального офтальмоскопа и бинокулярного НБО-3, так и в прямом виде с использованием прямого электроофтальмоскопа, асферической высокодиоптрийной линзы +60 дптр.

Ультразвуковая биометрия глаза. С помощью А-сканирования при аномалиях рефракции, измерялся аксиальный размер глаза, его передне-задний отрезок (ПЗО).

Все исследования детям и подросткам больных туберкулёзом проводились на обоих глазах.

§2.4. Иммунологические методы исследования

Исследование провоспалительного цитокина - фактор некроза опухоли (TNF- α) и противовоспалительного - интерлейкина 10 (IL-10) проводили методом ИФА с применением тест-систем ЗАО «Vektor-Best» (Россия), с использованием тест-систем «DRG» (Германия) исследовали

трансформирующий фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), при помощи тест-систем «Sentinell» (Италия) определяли ингибиторы протеаз α -1-антитрипсин и α -2-макроглобулин. С целью выявления особенностей изменения местных иммунологических показателей и ингибиторов протеаз определяли в составе слезной жидкости, системные цитокины и ингибиторы протеаз определяли в крови.

За день до взятия слезы пациентам не закапывали никаких капель. Слезную жидкость собирали стерильными одноразовыми стеклянными капиллярами из нижнего конъюнктивального свода в стерильный промаркированный эппендорф. Манипуляцию проводили до накопления 1,0 мл слезной жидкости одновременно из обоих глаз. Полученный материал до этапа лабораторного исследования хранили в морозильной камере при температуре $-20,0$ °C.

Для исследования системных показателей делали забор крови из локтевой вены в количестве 5,0 мл в стерильную пробирку. Кровь отстаивалась, центрифугировалась, отделенная сыворотка хранилась в морозильной камере при температуре $-20,0$ °C.

Определение чувствительности к иммуномодулятору, т.е. Т-лимфоцитов, образующих розетки с эритроцитами барана в присутствии иммуномодулятора проводится с использованием, так называемого, "нагрузочного теста".

Увеличение количества Е-розеткообразующих лимфоцитов под влиянием иммуномодулятора, по сравнению с их количеством без иммуномодулятора более чем на 20% расценивается, как положительная чувствительность лимфоцитов и является показанием к применению и положительным прогнозом эффективности иммуномодуляторов.

Чувствительность определяли к препаратам, разрешенными к применению в клинической практике педиатров: циклоферон, тималин, иммуномодулин, иммунал, интерферон, полиоксидоний.

ГЛАВА III. ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЛЕЗЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЛАЗ СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

Определение индивидуальной чувствительности лимфоцитов к иммуномодуляторам у обследованных детей в возрасте от 4 до 17 лет проводили в научно-диагностической лаборатории «MODUS». Для определения чувствительности лимфоцитов к иммуномодуляторам, проводили т.н. "нагрузочные тесты" с исследуемыми препаратами, по изменению функции E-розеткообразования. Чувствительность определяли к препаратам, разрешенным в клинической практике педиатров: циклоферон, тималин, иммуномодулин, иммунал, интерферон, полиоксидоний.

По возрасту обследованные дети распределились на 4 группы: 4-6 лет, 7-9 лет, 10-14 лет и 15-17 лет. В возрастных группах 4-6 лет у большей доли детей выявлена чувствительность к циклоферону (индуктор интерферона) – 46%. Также значительную долю чувствительности в этих группах выявили к препаратам тимуса - тималину 43,8%, и к иммуномодулину – 41,9%. Чувствительность к иммуналу (35,5%) и интерферону (37,6%) была у несколько меньшего числа детей этого возраста. В возрасте 7-9 лет наибольшее число пришлось на иммунал (57,1%), и также препараты тимуса - тималин (51,4%) и иммуномодулин (45,7%), чувствительность к циклоферону установлена у 42,9% и интерферону – у 43,2% детей этой группы. У детей 10-14 лет чувствительность к тималину выявлена в 57,7% случаев. В этой возрастной группе отмечен высокий процент чувствительности к интерферону – в 53,8%, к циклоферону – в 46,2% и к иммуномодулину - в 42,3%, к иммуналу – в 34,6%. В возрастной группе 15-17 лет были отмечены более высокая чувствительность к иммуномодуляторам, чем в группах нижних возрастных группах. Так чувствительность к тималину обнаружена в 59,4%, к

циклоферону – в 56,5%, к иммуналу – в 51,2, а к циклоферону – в 48,3% и к иммуномодулину - в 47,1% случаев.

Необходимо отметить, что чувствительность к полиоксидонию во всех возрастных группах выявлена в наименьшем числе исследований, соответственно по возрастам – 26,8%, 36,5%, 25,7% и 26,9%.

Таким образом, заметно, что в различных возрастных группах детей чувствительность к препаратам различного происхождения отличается. Отсюда следует, что исследование чувствительности к иммуномодуляторам целесообразно для эффективного подбора препаратов в комплексной терапии детей как раннего, так и старших возрастов.

§3.1. Влияние иммуномодуляторов на течение хронических блефаритов по изменению иммунологических показателей слезы у детей и подростков больных туберкулёзом

Из 435 детей и подростков больных туберкулёзом с хроническими блефаритами исследования влияния иммуномодуляторов проведены у 80 детей по 20 в каждой возрастной группе. В качестве контрольной группы были взяты дети тех же возрастов страдающих туберкулезом, но без воспалительных заболеваний глаз, по 20 в каждой группе – 10 – мальчиков и 10 – девочек. Для выявления особенностей изменения местных интерлейкиновых показателей в составе слезной жидкости проводили исследование TNF- α и IL-10, TGF- β 1, а также ингибиторов протеаз α -1-антитрипсина и α -2-макроглобулина. Каждому обследуемому больному, с учётом максимального показателя индивидуальной чувствительности для лечения назначался соответствующий иммуномодулятор.

При обследовании 10 мальчиков 4–6 лет с хроническими блефаритами, участвующих в исследовании у 5 из них, отмечалась максимальная чувствительность к циклоферону, у 3 к тималину и у 2 к иммуномодулину. В тоже время у 10 девочек 4–6 лет с хроническими блефаритами, участвующих

в исследовании у 4 из них, наблюдалась максимальная чувствительность к циклоферону, у 5 - к тималину и у 1 - к иммуномодулину. Тем временем в возрасте 7-9 лет у 10 мальчиков максимальная чувствительность отмечалась в 4 случаях к иммуналу, в 3 - к иммуномодулину и в 3 - к тималину, а у 10 девочек в 6 - к иммуналу, в 2 - к иммуномодулину и в 2 - к тималину.

У 10 мальчиков 10-14 лет максимальная чувствительность отмечалась в 6 случаях к тималину, в 3 - к интерферону, в 1 - к циклоферону, а у девочек в 7 случаях - к тималину, в 1 - к интерферону и в 2 - к циклоферону. Вместе с тем, из 10 мальчиков 15-17 лет максимальная чувствительность отмечалась в 5 случаях к тималину, в 3 - к иммуномодулину и в 1 - к циклоферону, а у девочек в 6 случаях к тималину, в 2 - к иммуномодулину и в 2 - к циклоферону.

У этих детей **циклоферон** применяли в таблетках в возрасте 4–6 лет по 150 мг, в возрасте старше 7 лет по 300-450 мг на 1, 2, 4, 6, 8, 11 и 14-е сутки лечения 2 курсами. Тималин применяли: 7 инъекций 2–3 мг в/м ежедневно 1 курсом. Иммуномодулин применяли по схеме: 7 инъекций, по одной инъекции через 3 дня, в суточной дозе 1,0-1,5 мкг/кг массы тела в/м 1 курсом. У детей старше 7 лет, применялся препарат Виферон в форме ректальных суппозиториев содержащий интерферон 500000 МЕ по 1 супп. 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 5 сут.

Офтальмоферон применяли местно, ежедневно, закапывая в больной глаз по 2 капли 3 раза в день до исчезновения симптомов заболевания.

У девочек иммуномодуляторы с максимальной чувствительностью применялись в тех же дозах как у мальчиков.

Из результатов исследования у детей от 4 до 6 лет было установлено, что у мальчиков этой группы больных туберкулёзом с хроническими блефаритами, показатели провоспалительного цитокина TNF- α в слезной жидкости после лечения иммуномодуляторами были не достоверно выше, чем у детей того же возраста без хронических блефаритов. При этом,

увеличение показателя TNF- α составляло 120% относительно показателей детей без хронических блефаритов, что было не достоверно ниже аналогичного показателя до лечения, соотношение которого с группой контроля составило 149% (рис.3.1). Это указывает на несущественное снижение провоспалительного цитокина TNF- α в слезе у детей 4-6 лет больных туберкулёзом с хроническими блефаритами под влиянием лечения

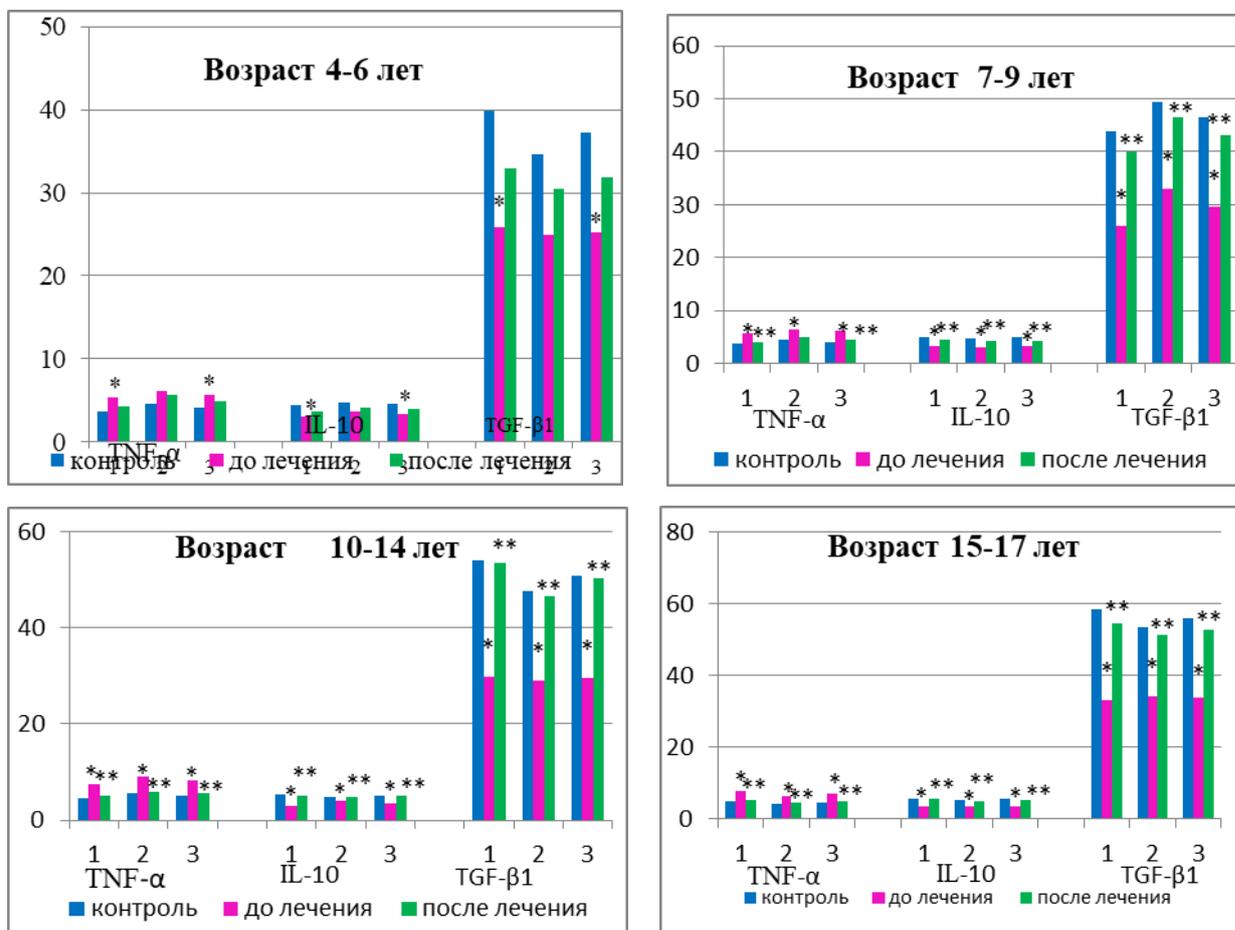


Рис. 3.1. Изменение показателей провоспалительного цитокина (TNF- α), противовоспалительного интерлейкина (IL-10) и TGF- β 1 в слезе детей больных туберкулезом без и с хроническими блефаритами после лечения иммуномодуляторами.

Примечание: 1 – мальчики; 2 – девочки; 3 – общая группа;

*- достоверно отличающиеся величины к показателям контрольной группы;

** - достоверно отличающиеся величины после лечения к показателям до лечения. иммуномодуляторами.

У девочек этой же группы, результаты TNF- α после лечения иммуномодуляторами по сравнению с детьми того же возраста без

хронических блефаритов были ниже и находились на уровне 108%, что было незначительно меньше показателя до лечения, отношение которого к величине контроля составляло 132%. Данные изменения показывают, что у мальчиков показатели TNF- α до лечения превышали показатели контроля значительно, чем у девочек и эффекты влияния иммуномодуляторов на этот показатель были незначительно выше. При оценке обобщенных средних значений TNF- α у мальчиков и девочек результат после лечения находился на уровне 120%, а до лечения 139% ($p < 0,05$) относительно контроля (рис. 3.1).

При исследовании показателей интерлейкина IL-10 в составе слёзной жидкости у детей этого же возраста, отмечалось, что у мальчиков с хроническими блефаритами больных туберкулезом величина IL-10 до лечения составлял только 70% относительно контроля ($p < 0,05$), тогда как после лечения иммуномодуляторами показатель составляла 84% относительно мальчиков без хронических блефаритов. Этот был незначительно выше аналогичных показателей до лечения.

Эти изменения показывают, что под влиянием иммуномодуляторов у мальчиков от 4 до 6 лет больных туберкулёзом с хроническими блефаритами отмечалось несущественное увеличение показателя IL-10 в слёзной жидкости. В то же время, у девочек этой же группы показатели IL-10 после лечения повышались до уровня 86% относительно контроля, а до лечения они соотносились в размере 75%. Таким образом, у девочек результаты влияния иммуномодуляторов на показатели IL-10 были незначительно выше в сравнении с мальчиками (рис.3.1). При учете обоих полов, средний уровень этого показателя после лечения составлял 85%, а до лечения находился на уровне 74% относительно контрольной группы (рис. 3.1).

По результатам исследования TGF- $\beta 1$ у детей 4-6 лет с хроническими блефаритами было установлено, что у мальчиков, получавших лечение иммуномодуляторами этот показатель по отношению к результатам до

лечения составлял 128%. По величине он был недостоверно выше исходного показателя, но, относительно контроля, был ниже и соответствовал 83%. Этот результат показывает, что под влиянием иммуномодуляторов отмечается не достоверное увеличение TGF- β 1 у мальчиков от 4 до 6 лет больных туберкулёзом с хроническими блефаритами. Наряду с этим у девочек данной группы этот показатель после лечения составлял 88% относительно контроля, что было не достоверно больше, чем до лечения - 72% относительно контроля. Результат увеличения показателя был не существенно меньше, чем у мальчиков. По результатам исследования средних показателей TGF- β 1 в объединенной группе, результат после лечения был равен 84%, а до лечения 68% относительно контрольной группы (рис. 3.1).

В результате проведенных исследований у детей от 7 до 9 лет было обнаружено, что у мальчиков данной группы больных туберкулёзом с хроническими блефаритами, уровень TNF- α в слезной жидкости после лечения иммуномодуляторами статистически достоверно снизился в сравнении с уровнем до лечения, но оставался не достоверно выше в сравнении с мальчиками без хронических блефаритов. Относительно контрольной группы показатели TNF- α после лечения были равны 108%, тогда как отношение показателя до лечения составляло 154% относительно контроля. Данный результат показывает, что у мальчиков от 7 до 9 лет больных туберкулёзом с хроническими блефаритами под влиянием лечения иммуномодуляторов отмечалось существенное снижение TNF- α . В тоже время, у девочек данной возрастной группы, значение TNF- α после лечения иммуномодуляторами по сравнению с девочками того же возраста без хронических блефаритов составляло 113%, что было не достоверно ниже результата до лечения, отношение которого к контролю составило 145%. Эти результаты указывают, что у мальчиков показатели TNF- α снижались в большей степени, чем у девочек и влияние иммуномодуляторов на

показатель TNF- α был не существенно выше. При анализе средних величин TNF- α совместно у мальчиков и девочек показатели после лечения были достоверно ниже в сравнении с показателя до лечения, и составляли 110% относительно группы контроля, тогда как отношение показателя до лечения к уровню контроля составлял 148%.

В тоже время, по результатам исследования показатель интерлейкина IL-10 у мальчиков от 7 до 9 лет больных туберкулёзом с хроническими блефаритами после лечения иммуномодуляторами был не достоверно меньше, чем у детей без хронических блефаритов, и достоверно выше подобных показателей до лечения. Относительно уровня контрольной группы показатель после лечения составил 88% , тогда как до лечения их соотношение равнялось 64%. Данные результаты демонстрируют, что у мальчиков 7-9 лет больных туберкулёзом с хроническими блефаритами наблюдалось значительное повышение IL-10 в составе слёзной жидкости под влиянием иммуномодуляторов. При этом, у девочек данной группы показатель IL-10 после лечения составлял 91% относительно контроля, а до лечения соотношение их равнялось 69%. Средние показатели по группе после лечения были достоверно выше, чем до лечения. По этим результатам, у мальчиков влияние иммуномодуляторов было не существенно больше, чем у девочек. По результатам анализа средних значений обоих полов, величина IL-10 после лечения соотносился к уровню контрольной группы на уровне 90%, а до лечения – на уровне 66%.

При исследовании TGF- β 1 у мальчиков 7-9 лет больных туберкулёзом с хроническими блефаритами получавших лечение иммуномодуляторами, данный показатель по сравнению с результатами до лечения был достоверно выше ($p < 0,01$). Относительно уровня контрольной группы исходный показатель составлял 59%, тогда как после лечения отношение к контролю составило 91%. Эти изменения демонстрируют достоверное увеличение TGF- β 1 под влиянием иммуномодуляторов у мальчиков 7-9 лет больных

туберкулёзом с хроническими блефаритами. Тем временем у девочек этой же группы результат после лечения был также достоверно выше относительно показателя до лечения ($p < 0,05$). Относительно контроля показатель TGF- β 1 у девочек был достоверно ниже и составлял 67%. После лечения отношение показателя к контролю составляло 94%. Надо отметить, что результат увеличения был не значительно ниже, чем у мальчиков. При исследовании средних значений TGF- β 1 в совместной группе мальчиков и девочек установлено достоверное увеличение показателя после лечения относительно исходного уровня ($p < 0,001$). Относительно контроля показатель составлял 93%, тогда как отношение уровня до лечения равнялось 63% (рис. 3.1).

В результате проведенных исследований у детей от 10 до 14 лет было обнаружено, что у мальчиков данной группы больных туберкулёзом с хроническими блефаритами, показатель TNF- α в слезной жидкости до лечения был достоверно выше в сравнении с детьми того же возраста без хронических блефаритов ($p < 0,001$). После лечения иммуномодуляторами показатель достоверно снизился относительно исходного ($p < 0,05$), однако его отношение к показателю контроля оставалось незначительно выше - 110%. До лечения показатель TNF- α составлял 169% относительно контроля. Данные изменения указывают на достоверное уменьшение TNF- α у мальчиков 10-14 лет больных туберкулёзом с хроническими блефаритами под влиянием лечения иммуномодуляторами. Наряду с этим, у девочек данной группы, показатели TNF- α после лечения иммуномодуляторами по сравнению с показателями до лечения были достоверно ниже ($p < 0,05$). Их уровень составлял 103% относительно девочек того же возраста без хронических блефаритов, тогда как отношение показателей до лечения составляло 158% относительно контроля. Эти результаты демонстрируют, что у мальчиков с хроническими блефаритами значения TNF- α были незначительно выше группы контроля, чем у девочек, и эффекты влияния иммуномодуляторов на этот показатель были не существенно выше. По

результатам учёта средних значений TNF- α у мальчиков и девочек после лечения величина составляла 107% относительно контроля, тогда как отношение показателя до лечения равнялось 163%.

У мальчиков 10-14 лет с хроническими блефаритами больных туберкулезом уровень IL-10 после лечения иммуномодуляторами находился на уровне 96% относительно контрольной группы, а до лечения – на уровне 54%. Данные изменения указывают на то, что под влиянием иммуномодуляторов у мальчиков 10-14 лет больных туберкулёзом с хроническими блефаритами имело место достоверное повышение IL-10 в составе слёзной жидкости. При этом, у девочек данной группы показатель IL-10 после лечения находился на уровне 98% относительно контроля, а до лечения – на уровне 72%. По этим данным видно, что у мальчиков влияние иммуномодуляторов было не значительно больше, чем у девочек. В тоже время, средний показатель при учете обоих полов, после лечения составлял 96% относительно контроля, а до лечения находился на уровне 65% относительно контроля (рис. 3.1).

При исследовании TGF- β 1 у детей в возрасте от 10 до 14 лет больных туберкулёзом с хроническими блефаритами было выявлено, что у мальчиков, получавших лечение иммуномодуляторами данный результат по сравнению с показателями до лечения находился достоверно выше ($p < 0,01$) и составлял 99% относительно контрольной группы, а до лечения показатель был на уровне 55% относительно контроля. Эти данные демонстрируют, что применение иммуномодуляторов способствует достоверному повышению TGF- β 1 в слезной жидкости у мальчиков 10-14 лет больных туберкулёзом с хроническими блефаритами. Вместе с тем у девочек этой же группы данный результат после лечения составлял 98% относительно контроля, а до лечения - 72%. Изменение показателей было несущественно меньше, чем у мальчиков. При исследовании средних значений TGF- β 1 в обобщенной группе мальчиков и девочек, результат после лечения был равен 99%

относительно контроля, тогда как до лечения отношение равнялось 58% (рис. 3.1).

При исследовании мальчиков больных туберкулёзом с хроническими блефаритами в возрасте от 15 до 17 лет было обнаружено, что средний показатель TNF- α в слезной жидкости после лечения иммуномодуляторами достоверно снизился ($p < 0,05$). Уровень показателя до лечения относительно показателя группы мальчиков того же возраста без хронических блефаритов составлял 159%. В тоже время, после лечения показатель TNF- α снизился и составлял 111% относительно контроля. Данные изменения показывают существенное снижение TNF- α у мальчиков 15-17 лет больных туберкулёзом с хроническими блефаритами после применения иммуномодуляторов. Наряду с этим, у девочек данной группы показатель TNF- α после лечения иммуномодуляторами достоверно снизился по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$). Уровень TNF- α до лечения был достоверно выше уровня группы девочек без хронических блефаритов, их соотношение составляло 155%. Тогда как после лечения показатель снизился, но оставался выше контрольной группы, их соотношение равнялось 113%. Эти результаты свидетельствуют, что у мальчиков величина TNF- α была больше, чем у девочек и имелось более выраженное влияние иммуномодуляторов на этот показатель. По результатам оценки средних значений TNF- α совместно мальчиков и девочек показатель после лечения составлял 111% относительно группы контроля, а до лечения соотношение показателей равнялось 156% (рис. 3.1).

При исследовании показателей IL-10 у мальчиков 15-17 лет с хроническими блефаритами больных туберкулёзом установлено, что показатели IL-10 после лечения иммуномодуляторами достоверно увеличились относительно исходного уровня ($p < 0,01$). Однако относительно контрольной группы показатель после лечения был ниже и составлял 95%, тогда как показатель до лечения был достоверно ниже показателя контроля и

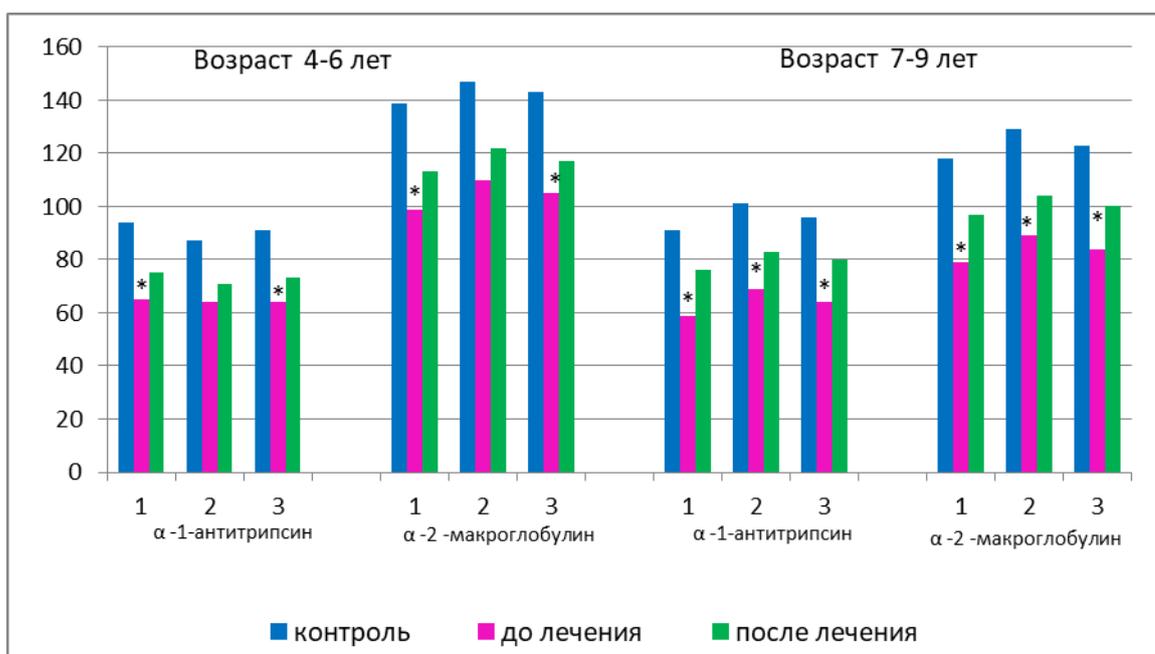
их соотношение равнялось 62%. Данные результаты показывают, что под воздействием иммуномодуляторов у мальчиков 15-17 лет больных туберкулёзом с хроническими блефаритами наблюдалось достоверное повышение IL-10 в составе слёзной жидкости. Тем временем, у девочек данной группы значения IL-10 после лечения составляли 94% относительно контроля, а до лечения - 66%. Исходя из этого показано, что у мальчиков показатели после применения иммуномодуляторов повышались несущественно больше, чем у девочек. Среднее значение этого показателя при учете обоих полов, после лечения увеличивалось до 94% относительно контроля, а до лечения показатель составлял 65%.

У мальчиков 15-17 лет больных туберкулёзом с хроническими блефаритами, после лечения иммуномодуляторами, TGF- β 1 повышался статистически достоверно относительно исходного уровня ($p < 0,01$). Относительно контрольной группы показатель после лечения был на уровне 93%, тогда как до лечения отношение составляло 57%. Данные изменения демонстрируют, что под влиянием иммуномодуляторов наблюдается достоверное увеличение TGF- β 1 в слезной жидкости у мальчиков 15-17 лет больных туберкулёзом с хроническими блефаритами. В тоже время у девочек этой группы TGF- β 1 после лечения составлял 96% относительно контроля, и 64% до лечения. То есть применение иммуномодуляторов способствовало достоверному повышению уровня TGF- β 1 ($p < 0,05$), при этом результат повышения был несущественно меньше, чем у мальчиков. При исследовании средних значений TGF- β 1 у мальчиков и девочек, величина после лечения составляла 94%, а до лечения - 60% относительно контрольной группы (рис. 3.1).

Наряду с цитокинами проводили исследование показателей α -1-антитрипсина в слезной жидкости у детей с хроническими блефаритами больных туберкулезом до и после лечения иммуномодуляторами (рис. 4.2). В группе мальчиков 4-6 лет этот показатель после лечения был не достоверно

меньше аналогичного показателя этой же возрастной группы без хронических блефаритов, их соотношение составляло 80%, отношение показателя до лечения к контролю составляло 69%. Средний показатель α -1-антитрипсина после лечения иммуномодуляторами недостоверно увеличился в сравнении с показателем до лечения. В тоже время у девочек данной возрастной группы, этот показатель после лечения находился на уровне 82% относительно контрольной группы, а соотношение показателя до лечения к контролю составляло 73%.

После лечения показатель увеличился, но статистически недостоверно, и незначительно ниже, чем у мальчиков. У обоих полов средний показатель α -1-антитрипсина после лечения составлял 80% относительно контроля и был недостоверно выше, чем показатель до лечения, который относительно контроля составлял 71%.



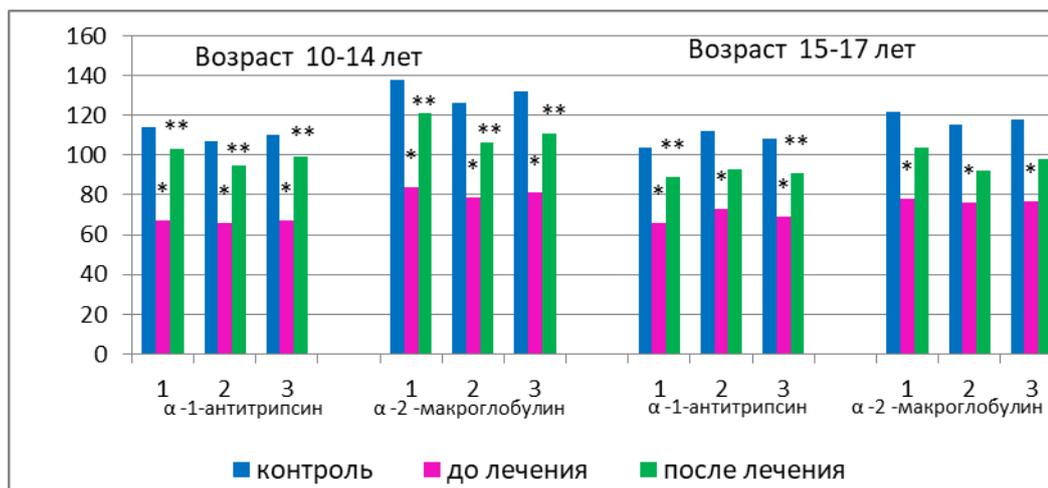


Рис. 3.2. Изменение показателей ингибиторов протеаз в слезе детей больных туберкулезом без и с хроническими блефаритами после лечения иммуномодуляторами.

Примечание: 1 – мальчики; 2 – девочки; 3 – общая группа;
 *- достоверно отличающиеся величины к показателям контрольной группы;
 **- достоверно отличающиеся величины после лечения к показателям до лечения.

По результатам исследования α-2-макроглобулина было обнаружено, что у мальчиков возрастной группы 4-6 лет с хроническими блефаритами больных туберкулезом, величина этого показателя после лечения была недостоверно меньше, чем у детей без хронических блефаритов и их отношение составляло 81%. Показатель до лечения составлял относительно контроля 71%. После лечения показатель недостоверно увеличился. В этой же возрастной группе у девочек величина α -2 – макроглобулина после лечения была недостоверно больше относительно исходного уровня – до лечения. Отношение уровня после лечения к показателю девочек без хронического блефарита составляло 83%, тогда как до лечения соотношение равнялось 75%, что также было не существенно меньше результатов мальчиков. Средние значения обоих полов α-2- макроглобулина после лечения составляли 82% относительно контроля, а результаты до лечения - 71% (рис. 3.2).

В группе 7-9 лет, у мальчиков больных туберкулезом страдающих

хроническим блефаритом, было установлено, что показатель α -1-антитрипсина в слезной жидкости после лечения недостоверно повысился. Но находился не достоверно ниже показателя мальчиков того же возраста без хронического блефарита, их соотношение составляло 84%, отношение показателя до лечения к контролю было равно 65%. У девочек этой же возрастной группы, содержание α -1-антитрипсина до лечения относительно контроля составляло 68%, а после лечения - 82%. После лечения иммуномодуляторами показатель недостоверно увеличился относительно исходного уровня. Среднее значение α -1-антитрипсина с учетом как мальчиков, так и девочек до лечения составляло 67%, а после лечения 83% относительно контроля.

Результат α -2-макроглобулина у мальчиков в возрастной группе 7-9 лет с хроническим блефаритом после лечения был не достоверно больше аналогичного показателя до лечения, и составлял 83% относительно контрольной группы, тогда как до лечения это соотношение равнялось 67%. У девочек этого же возраста уровень α -2-макроглобулина после лечения также недостоверно увеличился относительно уровня до лечения, но был недостоверно ниже показателя группы контроля, относительно которого находился на уровне 81%. Показатель до лечения относительно контроля составлял 69%. При анализе содержания α -2-макроглобулина в совместной группе мальчиков и девочек результат после лечения составлял 81%, а до лечения был равен 68% относительно контроля (рис. 3.2).

У мальчиков в группе с хроническим блефаритом больных туберкулезом в возрасте 10-14 лет были проведены исследования α -1-антитрипсина. Установлено, что уровень этого показателя в составе слезной жидкости до лечения находился достоверно ниже по сравнению с аналогичным результатом мальчиков этой же возрастной группы без хронических блефаритов, их соотношение равнялось 59%. Уровень показателя после лечения также относительно контрольной группы составлял

90%. Изменение показателя в результате применения иммуномодуляторов было в сторону увеличения, статистически достоверно ($p < 0,01$). У девочек данной возрастной группы этот же показатель составлял 89% относительно контроля, и находился достоверно выше результатов до лечения ($p < 0,05$), которые относительно контроля составляли 62%. Средняя величина α -1-антитрипсина совместно у мальчиков и девочек была равна до лечения 62% и после лечения 86% относительно контрольной группы. Увеличение показателя в результате лечения было статистически достоверно ($p < 0,01$)

При изучении α -2-макроглобулина у мальчиков с хроническим блефаритом в возрасте 10-14 лет величина этого показателя до лечения была равна 61% относительно контрольной группы, а после лечения составляла 88%. Увеличение показателя после лечения было статистически достоверно ($p < 0,05$). Тем временем, в данной возрастной группе девочек величина показателя α -2-макроглобулина до лечения по отношению к результатам контрольной группы составила 63%, а после лечения показатель находился на уровне 84% относительно контроля. Увеличение показателя в результате лечения иммуномодуляторами также было статистически достоверно ($p < 0,05$) и несущественно меньше, чем у мальчиков. В тоже время установлено, что средняя величина α -2-макроглобулина с учетом одновременно мальчиков и девочек до лечения была равна 62%, а после лечения 86% относительно группы контроля (рис. 3.2.).

Кроме этого, проведены исследования α -1-антитрипсина у мальчиков в группе 15-17 лет с хроническим блефаритом больных туберкулезом. Результат этого исследования в составе слезной жидкости также был достоверно ниже, чем у мальчиков этой же возрастной группы без хронического блефарита, их соотношение составляло 63%, а после лечения находился достоверно выше исходного показателя ($p < 0,05$), но был недостоверно ниже уровня контроля и составлял относительно него 86%. В тоже время аналогичный показатель у девочек этого возраста до лечения был

равен 65%, а после лечения увеличивался до 83% относительно контроля. Увеличение показателя после лечения было статистически недостоверным, и разница была незначительно меньше аналогичной величины у мальчиков. Тем временем, средние значения α -1-антитрипсина совместно мальчиков и девочек до лечения находились на уровне 64%, а после лечения - 84% относительно контроля.

Тем не менее, при исследовании α -2-макроглобулина у мальчиков с хроническими блефаритами в возрастной группе 15-17 лет выявлено, что до лечения показатель составил 64% относительно группы контроля. После лечения отмечено недостоверное увеличение показателя, величина которого относительно контроля была недостоверно ниже, и их соотношение составило 85%. У девочек этой же возрастной группы величина α -2-макроглобулина до лечения была равна 66% относительно контроля. После лечения показатель недостоверно увеличился, но не достиг значения контрольной группы. Его величина по отношению к контролю была на уровне 80%. Кроме того, ниже, чем у мальчиков. При исследовании средних значений α -2-макроглобулина одновременно у мальчиков и девочек до лечения величина находилась на уровне 65%, а после лечения на уровне 82% относительно контроля (рис. 3.2.).

Заключение. Данные, приведенные в подглаве, дают возможность сделать вывод, что в результате применения иммуномодуляторов с учетом индивидуальной чувствительности у детей больных туберкулезом с хроническим блефаритом происходит изменение показателей цитокинов и ингибиторов протеаз в слезной жидкости. Анализ показателей выявил следующие закономерности: применение иммуномодуляторов способствует снижению провоспалительного цитокина TNF- α , и повышению противовоспалительного IL-10 и TGF- β 1, а также увеличению показателей ингибиторов протеаз α -1-антитрипсина и α -2-макроглобулина. Статистически достоверные изменения цитокинов отмечались у детей начиная с возрастной

группы 7-9 лет, а ингибиторов протеаз – с 10-14 лет. Обращает внимание, что однозначных закономерностей как в величине самих показателей, так и в степени их изменений после лечения между мальчиками и девочками по изученным характеристикам не отмечается. Но однозначно отмечаются достоверные изменения, указывающие на приближение показателей после лечения к уровням контрольных групп по всем изученным параметрам цитокинового статуса и показателей ингибиторов протеаз. Выявленные сдвиги обеспечивают уменьшение локального воспалительного процесса в глазах. Соответственно можно заключить, что лечение хронических блефаритов у детей и подростков больных туберкулезом иммуномодуляторами с учетом индивидуальной чувствительности способствует улучшению клинического состояния и быстрейшему излечению.

§3.2. Влияние иммуномодуляторов на изменение иммунологических показателей слезы при хронических конъюнктивитах у детей и подростков больных туберкулёзом

В данном разделе работы представлены сведения, где были обследованы 339 детей и подростков больных туберкулезом, у которых был установлен диагноз хронического конъюнктивита. Все обследуемые дети больные туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами были разделены по возрасту на 4 группы: 4-6 лет, 7-9 лет, 10-14 лет и 15-17 лет. Для выявления особенностей изменения местных иммунологических показателей в составе слезной жидкости проводили исследование TNF- α , IL-10, TGF- β 1, а также ингибиторов протеаз α -1-антитрипсина и α -2-макроглобулина. Каждому обследуемому больному, с учётом максимального показателя индивидуальной чувствительности, для лечения назначался соответствующий иммуномодулятор.

При определении индивидуальной чувствительности к

иммуномодуляторам из 10 мальчиков 4–6 лет с хроническими конъюнктивитами, участвующих в исследовании у 4 из них, отмечалась максимальная чувствительность к циклоферону, у 4 - к тималину и у 2 - к иммуномодулину. В тоже время из 10 девочек 4–6 лет с хроническими конъюнктивитами, участвующих в исследовании у 3 из них, наблюдалась максимальная чувствительность к циклоферону, у 4 - к тималину и у 3 - к иммуномодулину. Из 10 мальчиков 7-9 лет максимальная чувствительность отмечалась в 6 случаях к иммуналу, в 2 - к иммуномодулину и в 2 - к тималину, а у 10 девочек в 4 случаях максимальная чувствительность установлена к иммуналу, в 4 - к иммуномодулину и в 2 - к тималину. Из 10 мальчиков 10-14 лет максимальная чувствительность отмечалась в 4 случаях к тималину, в 4 - к интерферону и в 2 случае к циклоферону, а у девочек: в 5 случаях к тималину, в 4 - к интерферону и в 1 - к циклоферону. Вместе с тем, у мальчиков 15-17 лет максимальная чувствительность из десяти отмечалась в 7 случаях к тималину, в 2 - к иммуномодулину, в 1 - к циклоферону, а у девочек в 5 случаях к тималину, в 4 - к иммуномодулину и в 1 - к циклоферону. У детей иммуномодуляторы с максимальной чувствительностью применялись в терапевтических дозах указанных выше.

В результате проведенных исследований у мальчиков 4-6 лет больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами было выявлено, что после лечения иммуномодуляторами показатель TNF- α в слезной жидкости относительно значений контрольной группы составлял 114%, и находились не достоверно ниже подобного результата до лечения, составлявшего 144% относительно контроля ($p < 0,05$) (рис.3.3).

Данные изменения показывают незначительное снижение TNF- α под влиянием лечения иммуномодуляторами у мальчиков от 4 до 6 лет больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами. В тоже время, у девочек данной возрастной группы, этот показатель после лечения иммуномодуляторами по сравнению с аналогичным результатом того же

возраста без хронических конъюнктивитов был равен 148% и находился недостоверно ниже результата до лечения, составлявшего 172% относительно больных без хронического конъюнктивита ($p < 0,05$). Эти результаты указывают, что у мальчиков показатели TNF- α после лечения снижались больше, чем у девочек и влияние иммуномодуляторов на данный показатель было не существенно выше. Среднее значение TNF- α в обобщенной группе этого возраста после лечения составляло 133% относительно контроля, а до лечения - 162% ($p < 0,05$) (рис.3.3).

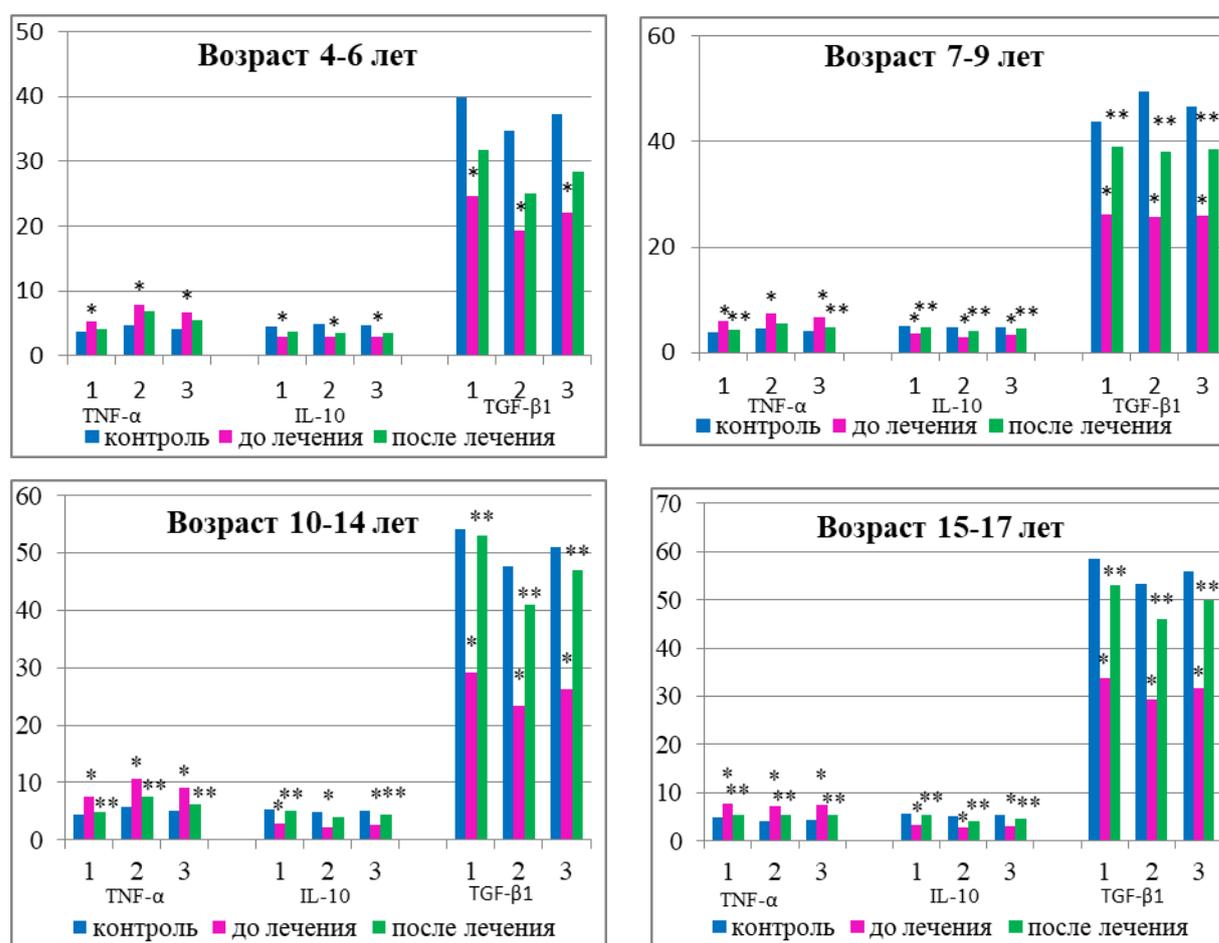


Рис.3.3. Изменение показателей TNF- α , IL-10 и TGF- β 1 в слезе детей больных туберкулезом без и с хроническим конъюнктивитом после лечения иммуномодуляторами.

Примечание: 1 – мальчики; 2 – девочки; 3 – общая группа;

*- достоверно отличающиеся величины к показателям контрольной группы;

** - достоверно отличающиеся величины после лечения к показателям до лечения.

При изучении IL-10 у мальчиков с конъюнктивитами больных туберкулезом среднее значение этого показателя после лечения иммуномодуляторами было достоверно ниже и составило 81% относительно контроля. Тогда как до лечения, у этих мальчиков показатель был достоверно ниже показателя после лечения, а в сравнении с контролем достоверно ниже и их соотношение составляло 66% ($p < 0,05$). Данные результаты показывают, что под влиянием иммуномодуляторов у мальчиков от 4 до 6 лет больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами наблюдалось незначительное увеличение IL-10 в составе слёзной жидкости (рис. 3.3).

У девочек данной возрастной группы значения этого показателя имели аналогичные тенденции с незначительными отличиями в величинах показателей. Так показатели после лечения составляли 70% относительно контроля, а до лечения были не достоверно ниже и равнялись 59% относительно контроля ($p < 0,01$). Эти данные показывают, что у мальчиков результаты воздействия иммуномодуляторов были не существенно больше, чем у девочек. Средний уровень этого показателя после лечения при учете обоих полов составлял 76% относительно контроля, что было не достоверно выше результата до лечения, составлявшего 63% относительно контроля ($p < 0,01$) (рис. 3.3).

В тоже время при исследовании TGF- β 1 у мальчиков от 4 до 6 лет больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами было обнаружено, что показатель до лечения был достоверно ниже показателей контрольной группы ($p < 0,05$) и их соотношение составляло 62%. После лечения иммуномодуляторами отмечалось недостоверное увеличение среднего показателя по сравнению с величиной до лечения, однако он был также недостоверно ниже показателя контрольной группы и их отношение составляло 80%. Из этих результатов видно, что под воздействием иммуномодуляторов наблюдается не достоверное повышение TGF- β 1 у

мальчиков от 4 до 6 лет больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами.

Тем временем, у девочек этой же возрастной группы данный показатель после лечения составлял 72% относительно контроля, этот результат был недостоверно больше, чем показатель до лечения, который составлял 56% относительно контроля. При этом у девочек повышение показателя было незначительно меньше, чем у мальчиков. При анализе средних показателей TGF- β 1 в обобщенной группе мальчиков и девочек, величина после лечения составляла 76%, а до лечения 59% относительно контроля (рис. 3.3). Достоверными были различия только показателей до лечения и контроля ($p < 0,05$).

Исследования у детей от 7 до 9 лет показали, что у мальчиков этой группы больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами, величина TNF- α в составе слезной жидкости после лечения иммуномодуляторами находилась не достоверно выше, аналогичных результатов без хронических конъюнктивитов. Отношение показателя TNF- α после лечения к показателю контрольной группы составило 110%. Показатель до лечения был достоверно выше показателя контроля ($p < 0,05$) и их отношение равнялось 155%. Эти изменения указывают, что у мальчиков 7-9 лет больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами под влиянием лечения иммуномодуляторами наблюдалось достоверное снижение TNF- α ($p < 0,05$). Тем временем, у девочек этой же возрастной группы отмечались аналогичные изменения, уровень TNF- α после лечения иммуномодуляторами снизился недостоверно, но был все же выше показателя контроля. Соотношение показателей с контролем было более выраженным, чем у мальчиков и составили 163% до лечения ($p < 0,05$) и 125% после лечения. Данные модификации демонстрируют, что у мальчиков воздействие иммуномодуляторов на значения TNF- α более выражены. Средние величины TNF- α в совместной группе мальчиков и девочек после лечения находились

на уровне 117% и 157% - до лечения относительно контроля. Различия показателей до и после лечения были статистически достоверны ($p < 0,05$).

Вместе с тем, при исследовании IL-10 у мальчиков 7-9 лет больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами после лечения иммуномодуляторами отношение показателя к группе контроля составило 96%, а отношение показателя до лечения составило 71%. Сравнительный анализ средних показателей свидетельствует, что уровень в группе больных с хроническими конъюнктивитами до лечения был достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). После лечения иммуномодуляторами показатель IL-10 достоверно повысился ($p < 0,05$), однако он был недостоверно ниже в сравнении с группой контроля. Эти изменения показывают, что у мальчиков от 7 до 9 лет больных туберкулёзом с конъюнктивитами отмечалось значительное повышение IL-10 под влиянием иммуномодуляторов.

В тоже время, у девочек этой же группы результаты этого показателя после лечения были равны 86% относительно контрольной группы и достоверно больше результатов до лечения ($p < 0,05$), составлявших 64% относительно контроля. Данные модификации демонстрируют, что у мальчиков результаты воздействия иммуномодуляторов были незначительно выше, чем у девочек. При учете средних значений мальчиков и девочек, показатель IL-10 до лечения составлял 67%, а после лечения - 92% относительно контрольной группы, и различия были статистически достоверными ($p < 0,05$).

По результатам исследования TGF- β 1 у мальчиков от 7 до 9 лет больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами, после лечения иммуномодуляторами показатель составлял 89% относительно показателя контрольной группы. Тогда как показатель до лечения составлял только 60% относительно контроля. Средние показатели по группе мальчиков с хроническими конъюнктивитами демонстрируют достоверное увеличение под влиянием иммуномодуляторов ($p < 0,05$). В тоже время у девочек данной

динамика показателей TGF- β 1 до и после лечения были схожи с изменением показателей у мальчиков. Показатель до лечения составлял 52% относительно контроля, а после лечения - 77%. Среднее значение после лечения было достоверно выше, чем до лечения иммуномодуляторами ($p < 0,05$), при этом результат повышения был не существенно ниже, чем у мальчиков. По результатам средних показателей TGF- β 1 у мальчиков и девочек их уровень после лечения был равен 83%, а до лечения - 56%, относительно контрольной группы (рис. 3.3). Различия показателей до и после лечения были статистически достоверными ($p < 0,01$).

В проведенных исследованиях у детей от 10 до 14 лет было установлено, что у мальчиков этой группы больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами, показатели TNF- α в слезной жидкости до лечения были достоверно выше в сравнении с мальчиками того же возраста без хронических конъюнктивитов ($p < 0,01$). После лечения иммуномодуляторами показатель достоверно снизился ($p < 0,01$), но оставался статистически недостоверно выше, чем у мальчиков без хронических конъюнктивитов. Отношение показателя TNF- α после лечения к показателю контрольной группы составило 109%. Тогда как отношение показателя до лечения к контролю составляло 168%. Представленные модификации свидетельствуют о достоверном уменьшении TNF- α у мальчиков от 10 до 14 лет больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами под влиянием лечения иммуномодуляторами.

Вместе с тем, у девочек этой же группы, результаты TNF- α после лечения иммуномодуляторами по отношению к аналогичным данным без конъюнктивитов были выше и составили 131%. Средний показатель TNF- α по группе больных с конъюнктивитами до лечения был достоверно выше группы контроля ($p < 0,05$) и их соотношение составило 186%. Данные изменения показывают, что у девочек величина TNF- α повышалась существенно, в сравнении с мальчиками и степень влияния

иммуномодуляторов на данный показатель был значительно больше. При учёте средних значений TNF- α у обоих полов величина после лечения равнялась 122%, а до лечения - 178% относительно контроля. Различия показателей до и после лечения были статистически достоверными ($p < 0,01$).

Выявлено, что у мальчиков с хроническими конъюнктивитами больных туберкулезом в возрасте 10-14 лет уровень IL-10 до лечения был достоверно ниже, чем у детей без хронических конъюнктивитов ($p < 0,05$) и их соотношение составляло 52%. После лечения иммуномодуляторами показатель повысился почти до уровня контроля и их соотношение составило 94%. Также показатель IL-10 после лечения стал достоверно выше аналогичного показателя до лечения ($p < 0,001$), их соотношение соответствовало 55%. Эти изменения показывают, что под влиянием иммуномодуляторов у мальчиков 10-14 лет больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами отмечалось достоверное увеличение IL-10 в составе слёзной жидкости.

В тоже время, у девочек этой же группы значения IL-10 после лечения составляли 82% относительно контроля, это было достоверно больше, чем до лечения ($p < 0,01$), и соотношение показателей до и после лечения составило 47%. Эти данные показывают, что у мальчиков эффекты воздействия иммуномодуляторов были незначительно выше, чем у девочек. Общие показатели по группе совместно мальчиков и девочек, после лечения были незначительно ниже группы контроля и составляли 89%, тогда как до лечения показатель был достоверно меньше и соотношение составляло 56% (рис. 3.3). Различия показателей до и после лечения были статистически достоверными ($p < 0,01$).

У детей в возрасте от 10 до 14 лет больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами при исследовании TGF- β 1 было установлено, что у мальчиков до лечения средний показатель был достоверно меньше ($p < 0,01$) и составлял 54% относительно мальчиков без хронических

конъюнктивитов. После лечения иммуномодуляторами этот показатель относительно результатов до лечения стал достоверно выше ($p < 0,01$) и составил 181%. Его уровень приблизился к уровню показателя контрольной группы, а соотношение составило 98%. Эти изменения показывают, что под влиянием иммуномодуляторов отмечается достоверное увеличение TGF- β 1 у мальчиков 10-14 лет больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами. Наряду с этим у девочек данной группы показатель TGF- β 1 после лечения относительно уровня группы контроля был равен 86%, что было достоверно выше уровня показателя до лечения ($p < 0,01$), который относительно контроля составлял 49%. Необходимо отметить, что показатели у девочек были несущественно ниже, относительно мальчиков. По результатам средних значений TGF- β 1 обоих полов, показатель после лечения составлял 92% относительно контрольной группы, он был достоверно выше ($p < 0,001$), чем показатель до лечения, который относительно контроля составлял 52% (рис. 3.3).

При изучении у мальчиков больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами в возрасте от 15 до 17 лет было обнаружено, что показатель TNF- α после лечения иммуномодуляторами достоверно снизился относительно уровня до лечения ($p < 0,01$), и стал недостоверно больше, нежели аналогичный показатель в группе без хронических конъюнктивитов. Тогда как до лечения величина TNF- α была статистически достоверно больше показателя группы контроля ($p < 0,01$) и составляла 161% относительно него. Эти результаты демонстрируют существенное снижение TNF- α у мальчиков от 15 до 17 лет больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами под влиянием иммуномодуляторов, применяемых с учетом индивидуальной чувствительности. Помимо этого, у девочек этой же группы, значения TNF- α до лечения иммуномодуляторами по отношению к подобным показателям без хронических конъюнктивитов были также достоверно выше ($p < 0,01$) и равнялись 176% относительно них. После

лечения иммуномодуляторами показатель достоверно снизился относительно исходного уровня ($p < 0,05$), и составил по отношению к результатам группы контроля 134%. Данные изменения показывают, что у мальчиков показатель TNF- α усиливался значительно, в сравнении с девочками и влияние иммуномодуляторов на данный показатель было незначительно больше. При учете средних значений TNF- α обоих полов результат до лечения был равен 167% относительно группы контроля, а после лечения достоверно снизился ($p < 0,01$) и составлял 122% относительно контроля (рис.3.3).

Наряду с этим, результат IL-10 у мальчиков от 15 до 17 лет больных туберкулезом с хроническими конъюнктивитами после лечения иммуномодуляторами находился на уровне 93% относительно мальчиков без хронических конъюнктивитов, а также достоверно больше аналогичного показателя до лечения ($p < 0,01$), который относительно контроля составил 56%. Эти изменения демонстрируют, что влияние иммуномодуляторов у мальчиков от 15 до 17 лет больных туберкулезом с хроническими конъюнктивитами выразилось в достоверном увеличении IL-10 в составе слезной жидкости. В тоже время, у девочек этой же группы величина IL-10 после лечения равнялась 80%, а до лечения - 53% относительно уровня группы контроля. После лечения иммуномодуляторами показатель достоверно повысился ($p < 0,05$). Судя по этому результату видно, что у мальчиков вследствие применения иммуномодуляторов показатель увеличился незначительно больше, нежели у девочек. При анализе средних величин в группе обоих полов, после лечения показатель повышался до 87%, относительно показателя детей без хронических конъюнктивитов, тогда как до лечения отношение равнялось 55%. Различия были статистически достоверными ($p < 0,01$).

У мальчиков, больных туберкулезом с хроническими конъюнктивитами в возрасте от 15 до 17 лет после лечения иммуномодуляторами с учетом индивидуальной чувствительности, TGF- β 1 в

слезной жидкости составлял 91% относительно группы контроля. Тогда как до лечения их соотношение равнялось 58%. Увеличение показателя было статистически достоверным ($p < 0,01$). Эти результаты показывают, что под воздействием иммуномодуляторов отмечается достоверное повышение TGF- $\beta 1$ у мальчиков 15-17 лет больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами. Тем временем, у девочек данной группы TGF- $\beta 1$ после лечения был равен 86% и по отношению к результатам до лечения (55%) был достоверно выше ($p < 0,05$), а результат увеличения был не значительно ниже, чем у мальчиков. При учете средних значений TGF- $\beta 1$ у обоих полов, величина после лечения составляла 89%, это было достоверно выше ($p < 0,01$), чем до лечения - 57% относительно детей без хронических конъюнктивитов (рис. 3.3).

Вместе с тем, изучались показатели α -1-антитрипсина в слезной жидкости у детей с хроническими конъюнктивитами больных туберкулёзом до и после лечения иммуномодуляторами (рис. 3.4).

При анализе средних значений α -2-макроглобулина в общей группе мальчиков и девочек установлены те же закономерности: до лечения показатель у детей с хроническим конъюнктивитом был достоверно ниже показателя контрольной группы ($p < 0,01$), их соотношение составляло 64%. После лечения показатель увеличился недостоверно, его отношение к уровню контрольной группы составило 72% (рис. 3.4).

В результате проведенных исследований в группе мальчиков 7-9 лет, больных туберкулёзом и страдающих хроническим конъюнктивитом, установлено, что уровень α -1-антитрипсина в слезной жидкости до лечения был достоверно ниже уровня контрольной группы и составлял 67% относительно него. После лечения иммуномодуляторами показатель недостоверно повысился, но относительно контрольной группы остался ниже, составив 86%. У девочек этой же группы уровни α -1-антитрипсина были несущественно выше, по сравнению с мальчиками.

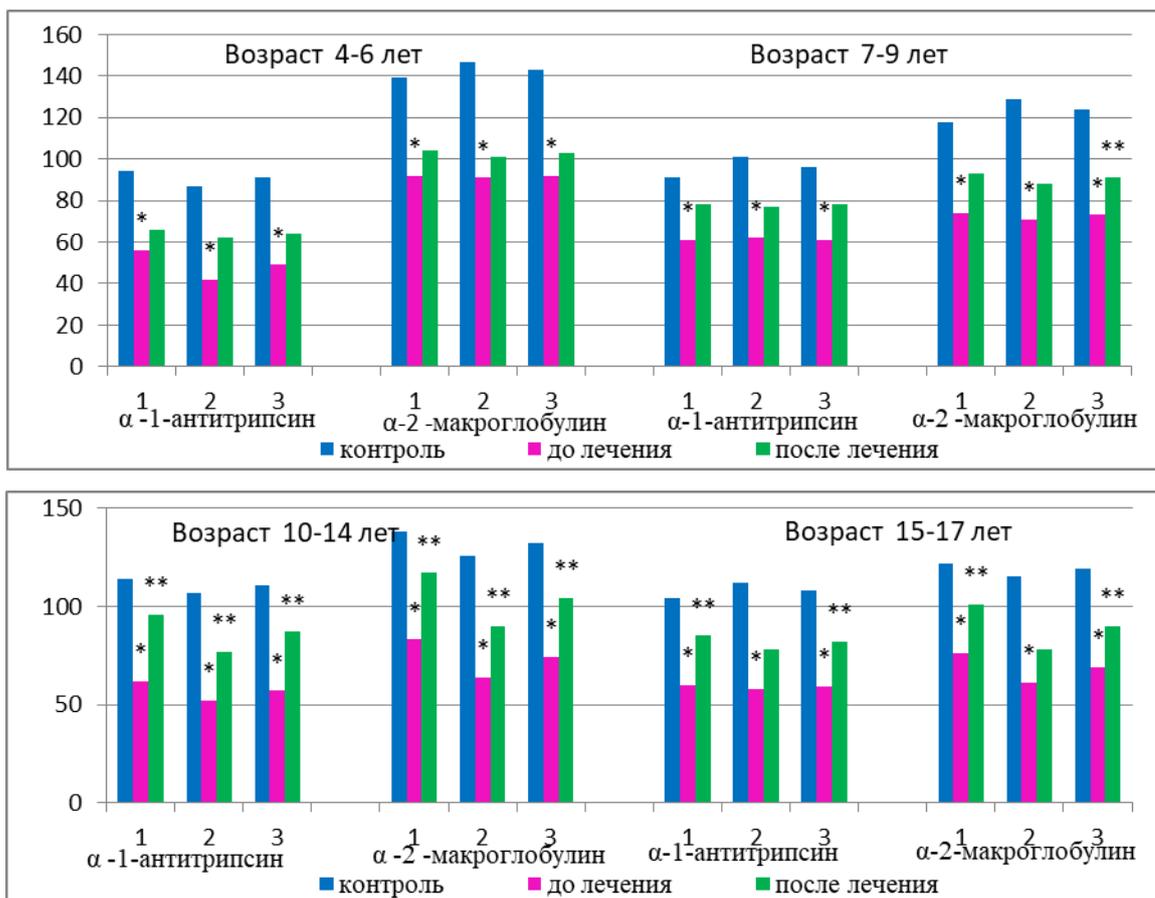


Рис. 3.4. Изменение показателей ингибиторов протеаз в слезе детей больных туберкулезом без и с хроническими конъюнктивитами под влиянием иммуномодуляторов.

Примечание: 1 – мальчики; 2 – девочки; 3 – общая группа;

*- достоверно отличающиеся величины к показателям контрольной группы;

** - достоверно отличающиеся величины после лечения к показателям до лечения.

До лечения показатель был достоверно ниже контрольной группы и составлял относительно нее 61%. Тогда как после лечения показатель недостоверно повысился, оставшись ниже уровня контрольной группы, соотношение равно 76%. При анализе средних значений α-1-антитрипсина в группе обоих полов установлено, что отношение показателя до лечения к контрольной группе было равно 64% и различие было статистически достоверным ($p < 0,01$), а после лечения - 81%.

Тем временем, показатель α-2-макроглобулина у мальчиков 7-9 лет больных туберкулезом с хроническим конъюнктивитом до лечения был достоверно ниже показателя мальчиков без хронического конъюнктивита

($p < 0,05$) и составлял 63% относительно него. После лечения показатель недостоверно увеличился, но остался ниже уровня контроля, составив относительно него 79%. У девочек данной группы величина показателя α -2-макроглобулина после лечения незначительно увеличилась составляя 68% относительно контроля, что находилось несущественно ниже результатов у мальчиков. Исходный уровень α -2-макроглобулина у девочек был достоверно ниже уровня контрольной группы ($p < 0,01$), их соотношение равнялось 55%. По результатам изучения α -2-макроглобулина в обобщенной группе мальчиков и девочек этот показатель после лечения был равен 73% относительно контроля, а до лечения это соотношение составляло 59%.

Вместе с тем, в группе мальчиков с хроническими конъюнктивитами больных туберкулезом в возрасте 10-14 лет были проведены исследования α -1-антитрипсина. Уровень исходного показателя в составе слезной жидкости был достоверно ниже, чем показатель у мальчиков без хронических конъюнктивитов ($p < 0,01$), их отношение равнялось 54%. После лечения уровень показателя достоверно увеличился ($p < 0,05$), значительно приблизившись к уровню контрольной группы, составив 84% относительно нее. У девочек этой же группы показатель после лечения составлял 72% относительно контроля и находился достоверно выше значения до лечения, соотношение которого с контролем составляло 49%. Наряду с этим средняя величина α -1-антитрипсина обоих полов до лечения составляла 51%, а после лечения - 78% относительно контроля.

По результатам исследования α -2-макроглобулина у мальчиков больных туберкулезом с хроническими конъюнктивитами в возрасте 10-14 лет отношение данного показателя до лечения составляло 60%, а после лечения равнялось 85% относительно показателя группы контроля. Повышение показателя α -2-макроглобулина под влиянием иммуномодуляторов было статистически достоверным ($p < 0,05$). Вместе с тем, в этой же группе девочек величина α -2-макроглобулина до лечения по

отношению к показателю контрольной группы была достоверно ниже и находилась на уровне 51%, а после лечения отмечается достоверное повышение показателя ($p < 0,05$), и его отношение к контролю составило 71%. Также надо отметить, что уровни показателей у девочек были ниже, чем у мальчиков. Средняя величина α -2 -макроглобулина в обобщенной группе мальчиков и девочек до лечения составляла 56%, а после лечения 79% относительно группы контроля, а повышение показателя под воздействием иммуномодуляторов было достоверным ($p < 0,05$) (рис. 3.4).

В тоже время, изучены изменения α -1-антитрипсина у мальчиков в группе 15-17-лет больных туберкулезом с хроническими конъюнктивитами. Полученное среднее значение α -1-антитрипсина в составе слезной жидкости было достоверно меньше результата группы мальчиков без хронического конъюнктивита ($p < 0,01$), их соотношение было равно 58%. После лечения иммуномодуляторами показатель достоверно ($p < 0,05$) повысился, но оставался ниже уровня контрольной группы, составляя относительно него 82%. При этом подобный показатель у девочек данной группы до лечения был достоверно ниже показателя девочек без хронических конъюнктивитов ($p < 0,01$) и их отношение равнялось 52%. После лечения показатель также повысился, но недостоверно и его отношение к уровню контроля составило 70%. Результат в группе девочек был меньше подобного результата мальчиков. Вместе с тем, средние значения α -1-антитрипсина в обобщенной группе до лечения находились на уровне 55%, а после лечения 76% относительно контрольной группы. После лечения иммуномодуляторами показатель достоверно повысился ($p < 0,05$).

При исследовании α -2-макроглобулина у мальчиков с хроническими конъюнктивитами в группе 15-17 лет установлено, что до лечения этот показатель был достоверно меньше уровня контрольной группы ($p < 0,05$), и их отношение равнялось 62%. После лечения показатель достоверно повысился ($p < 0,05$) и составил 83% относительно контроля. У девочек

данной возрастной группы показатель α -2-макроглобулина до лечения был достоверно ниже ($p < 0,05$) показателя контрольной группы и находился на уровне 53% относительно него. После лечения показатель недостоверно увеличился, но остался ниже контроля на уровне 68%. Показатели у девочек были ниже, чем у мальчиков. По результатам учета средних значений α -2-макроглобулина обоих полов до лечения отношение показателя к группе контроля составляло 58%, а после лечения - 75%. После лечения показатель достоверно увеличился ($p < 0,05$) (рис. 3.4).

Заключение.

Приведенные в подглаве данные позволяют резюмировать, что в результате применения иммуномодуляторов с учетом индивидуальной чувствительности у детей больных туберкулезом с хроническим конъюнктивитом отмечаются изменения показателей цитокинов и ингибиторов протеаз в слезной жидкости. В результате анализа показателей установлены следующие закономерности: применение иммуномодуляторов способствует уменьшению воспалительного процесса в глазах, что проявляется в снижении провоспалительного цитокина TNF- α , и повышении противовоспалительного IL-10 и TGF- β 1, а также увеличении показателей ингибиторов протеаз α -1-антитрипсина и α -2-макроглобулина. Статистически достоверные изменения цитокинов после лечения иммуномодуляторами отмечались у детей начиная с 7-ми лет, а ингибиторов протеаз – с 10-летнего возраста. Надо отметить, что определенных закономерностей, как в величине самих показателей, так и в степени их изменений после лечения между мальчиками и девочками по изученным характеристикам не отмечается. Однако, отмечается явное приближение показателей после лечения к уровням контрольных групп по всем изученным параметрам цитокинового статуса и показателей ингибиторов протеаз. Отмеченные изменения цитокинового статуса и ингибиторов протеаз в слезной жидкости указывают на снижение локальных воспалительных процессов в глазах. Следовательно,

можно заключить, что лечение хронических конъюнктивитов у детей и подростков больных туберкулезом иммуномодуляторами с учетом индивидуальной чувствительности способствует быстрейшему снятию воспалительного процесса и улучшению клинического состояния органа зрения.

§3.3. Изменение показателей цитокинов и ингибиторов протеаз слезы под влиянием иммуномодуляторов при хронических эписклеритах у детей и подростков больных туберкулёзом

В данном разделе работы представлены результаты, где были обследованы 194 детей и подростков больных туберкулёзом, у которых был установлен хронический эписклерит. Анализ результатов проводился с учетом возраста и пола детей, взятых в исследование. Дети были разделены по возрасту на 4 группы: 4-6 лет, 7-9 лет, 10-14 лет и 15-17 лет, по 10 мальчиков и 10 девочек. Для выявления особенностей изменения местных иммунологических показателей в составе слезной жидкости проводили исследование TNF- α , IL-10, TGF- β 1, а также ингибиторов протеаз - α -1-антитрипсина и α -2-макроглобулина. Каждому обследуемому больному, с учётом максимального показателя индивидуальной чувствительности для лечение назначался соответствующий иммуномодулятор.

При обследовании 10 мальчиков 4–6 лет с хроническими эписклеритами, участвующих в исследовании, у 2 из них отмечалась максимальная чувствительность к циклоферону, у 5 - к тималину и у 3 - к иммуномодулину. В тоже время из 10 девочек 4–6 лет с хроническими эписклеритами, участвующих в исследовании, у 2 из них наблюдалась максимальная чувствительность к циклоферону, у 6 - к тималину и у 2 - к иммуномодулину. Тем временем в возрасте 7-9 лет из 10 мальчиков с хроническими эписклеритами в 4 случаях отмечалась максимальная чувствительность к иммуналу, в 3 - к иммуномодулину и в 3 - к тималину, а

из 10 девочек у 3 отмечалась максимальная чувствительность к иммуналу, у 5 - к иммуномодулину и в 2 - к тималину. Из 10 мальчиков 10-14 лет максимальная чувствительность отмечалась в 6 случаях к тималину, в 3 - к интерферону, в 1 - к циклоферону, а у девочек в 6 случаях к тималину, в 3 - к интерферону и в 1 случае - к циклоферону. Вместе с тем, у мальчиков 15-17 лет максимальная чувствительность отмечалась в 5 случаях к тималину, в 4 - к иммуномодулину, в 1 - к циклоферону. У девочек этого возраста в 6 случаях установлена максимальная чувствительность к тималину, в 3 - к иммуномодулину и в 1 - к циклоферону. Иммуномодуляторы с максимальной чувствительностью у детей применялись в терапевтических дозах указанных выше соответственно возрасту.

Проведенные исследования показали, что у мальчиков в возрасте от 4 до 6 лет, больных туберкулезом с хроническим эписклеритом, показатель TNF- α в слезной жидкости до лечения был не достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем группы без хронического эписклерита и составлял относительно него 156%. После лечения иммуномодулирующими препаратами уровень TNF- α недостоверно снизился, но оставался выше по сравнению с аналогичным показателем без хронического эписклерита. При этом величина TNF- α после лечения составила 117 % относительно контроля. Данные изменения свидетельствуют об отсутствии значимого снижения TNF- α под влиянием лечения иммуномодуляторами у детей в возрасте от 4 до 6 лет, больных туберкулезом с хроническим эписклеритом (рис. 3.5).

В то же время в этой же возрастной группе девочек уровень TNF- α до лечения был достоверно выше относительно контроля и составлял 142%. После лечения иммуномодуляторами показатель снизился статистически недостоверно, но был также недостоверно выше по сравнению с результатами при отсутствии эписклерита, достигая 122%. Эти результаты свидетельствуют о более интенсивном повышении TNF- α у мальчиков, чем у девочек, и о том, что влияние иммуномодуляторов на этот показатель было незначительно выше. По

результатам средних значений TNF- α у обоих полов, значение этого показателя после лечения составило 120%, тогда как до лечения их отношение составляло 148% (рис. 3.5).

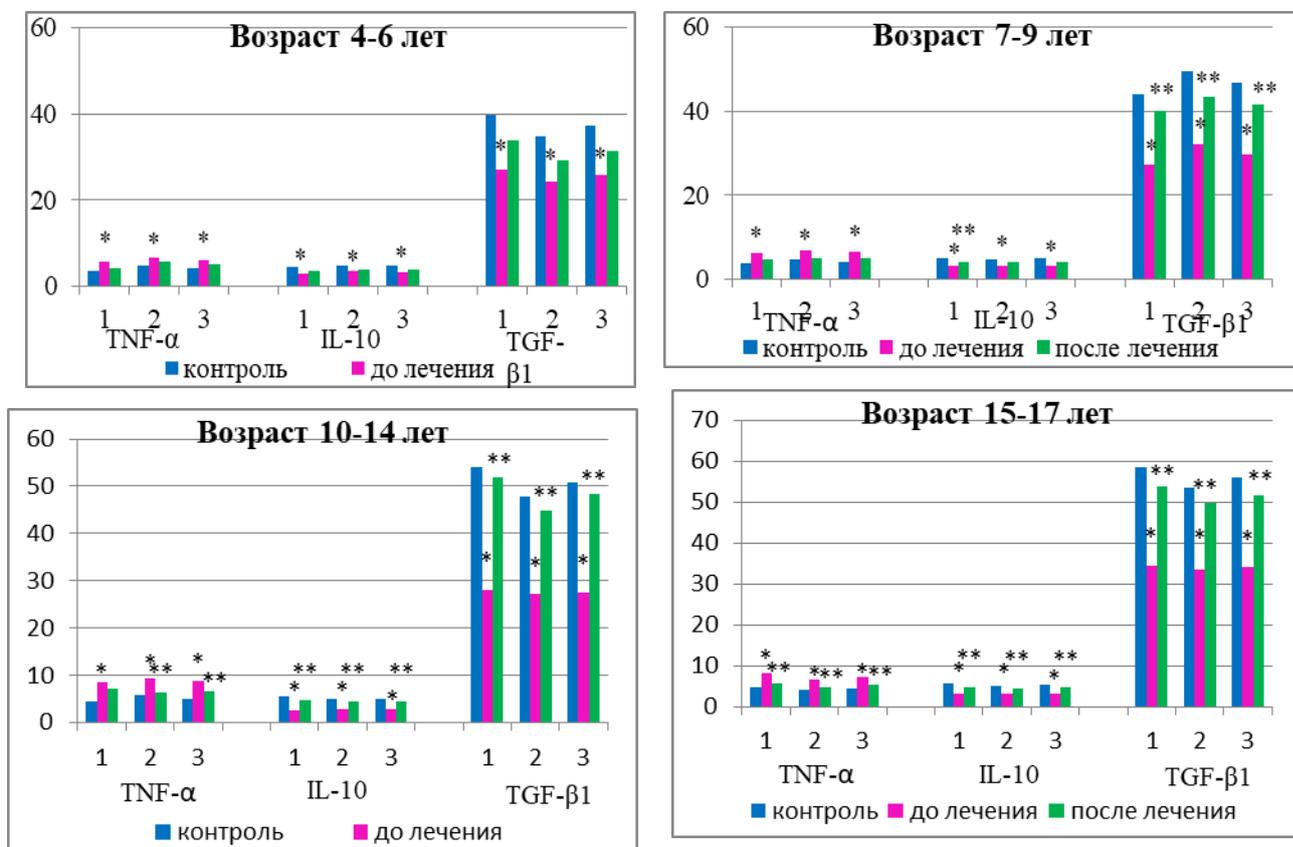


Рис. 3.5. Изменение показателей TNF- α , IL-10 и TGF- β 1 в слезе детей больных туберкулезом без и с хроническими эписклеритами под влиянием иммуномодуляторов.

Примечание: 1 – мальчики; 2 – девочки; 3 – общая группа;

*- достоверно отличающиеся величины к показателям контрольной группы;

** - достоверно отличающиеся величины после лечения к показателям до лечения.

У мальчиков в возрасте 4-6 лет с хроническим эписклеритом больных туберкулезом показатель IL-10 после лечения иммуномодуляторами составил 77% относительно группы без хроническим эписклеритов. После лечения иммуномодуляторами уровень IL-10 недостоверно увеличился, однако также недостоверно оставался ниже группы детей без хронических эписклеритов, их соотношение равнялось 65%. Эти результаты свидетельствуют о

незначительном повышении IL-10 в слезной жидкости под влиянием иммуномодуляторов у мальчиков в возрасте 4-6 лет, больных туберкулезом с хроническим эписклеритом. Напротив, в этой группе девочек уровень IL-10 составил 82% после лечения и 73% до лечения относительно группы контроля. Эти изменения свидетельствуют о том, что эффект иммуномодуляторов по показателю IL-10 у мальчиков не является более выраженным, чем у девочек. При рассмотрении средних значений для мальчиков и девочек, отношение к контролю показателей после лечения и до лечения составили 80% и 70% соответственно.

В то же время при исследовании TGF- β 1 у мальчиков 4-6 лет, больных туберкулезом с хроническим эписклеритом, было установлено, что у мальчиков этот показатель до лечения составлял 68% относительно контроля, но после лечения под влиянием иммуномодуляторов он повысился и составил 85 % относительно контроля.

Эти результаты свидетельствуют о том, что у мальчиков 4-6 лет, больных туберкулезом с хроническим эписклеритом, под влиянием иммуномодуляторов происходит недостоверное повышение TGF- β 1. Кроме того, в этой группе девочек уровень TGF- β 1 после лечения составил 84% относительно контрольной группы, что не было достоверно выше, чем до лечения (70%). Среднее значение TGF- β 1 для обоих полов составило 69% до лечения и 85% после лечения относительно группы контроля (рис. 3.5).

В ходе исследования у мальчиков от 7 до 9 лет, больных туберкулезом с хроническими эписклеритами, был выявлен более высокий уровень TNF- α в слезной жидкости по сравнению с мальчиками того же возраста без хронических эписклеритов их соотношение равнялось 161%. После лечения иммуномодуляторами отношение уровня TNF- α к контролю снизилось до 126%. Различия показателей до и после лечения были статистически не достоверными. Однако у девочек уровень TNF- α после лечения иммуномодуляторами достоверно снизился относительно исходного уровня

($p < 0,05$), но оставался высоким, составляя 113% по сравнению с контролем, тогда как отношение исходного уровня к контролю составляло 153%. Это указывает на то, что эффекты иммуномодуляторов в снижении TNF- α более выражены у девочек, чем у мальчиков. При анализе средних значений TNF- α у всех детей обоих полов после лечения иммуномодуляторами уровень снизился статистически значимо ($p < 0,05$), и отношение к контролю составило 118%. Отношение исходного уровня к контролю составляло 155%. Эти результаты показывают, что иммуномодуляторы эффективны в снижении уровня TNF- α у детей страдающих туберкулезом с хроническими эписклеритами, при этом эффект более выражен у девочек.

В то же время результаты исследования интерлейкина IL-10 у мальчиков 7-9 лет с туберкулезом и хроническим эписклеритом до лечения были недостоверно ниже показателя мальчиков без хронических эписклеритов, их соотношение было равно 58%. После лечения иммуномодулирующими препаратами показатель составил 81% относительно группы контроля. После лечения иммуномодуляторами отмечалось достоверное повышение показателя IL-10 ($p < 0,05$). Полученные результаты показали значительное увеличение IL-10 в слезной жидкости под влиянием иммуномодуляторов у мальчиков 7-9 лет, больных туберкулезом с хроническим эписклеритом. В то же время в этой возрастной группе девочек показатель IL-10 после лечения составил 86 %, что не значительно выше, чем до лечения - 67% относительно контроля. Согласно этим результатам, эффект иммуномодуляторов не был достоверно выше у мальчиков, чем у девочек. Согласно средним результатам для мальчиков и девочек, индекс IL-10 после лечения составил 83%, что также было незначительно выше, чем до лечения - 63 % относительно группы контроля.

Тем временем при исследовании TGF- β 1 у мальчиков 7-9 лет больных туберкулезом с хроническим эписклеритом, получавших препараты группы иммуномодуляторов установлено, что средняя величина была значительно и

достоверно выше по сравнению с результатами до лечения ($p < 0,05$). Относительно группы детей без хронических эписклеритов показатель TGF- $\beta 1$ у детей основной группы составлял до лечения 62%, а после лечения показатель составил 91%. Эти изменения свидетельствуют о значительном повышении TGF- $\beta 1$ под влиянием иммуномодуляторов у мальчиков 7-9 лет с туберкулезом и хроническим эписклеритом. Напротив, в той же возрастной группе девочек все показатели были выше, чем у мальчиков, однако динамика их после лечения совпадала с динамикой у мальчиков – показатель статистически достоверно повысился ($p < 0,05$). Относительно группы контроля показатель после лечения составил 88%, тогда как до лечения он равнялся 65%. При исследовании среднего уровня TGF- $\beta 1$ у мальчиков и девочек выявлено, что после лечения показатель составил 89 % относительно контроля, что также было значительно выше, чем отношение показателей до лечения, которое равнялось 64 % (рис. 3.5).

Изучение цитокинов у детей в возрасте 10-14 лет выявило, что у мальчиков, больных туберкулезом с хроническим эписклеритом, результат содержания TNF- α в слезной жидкости до лечения был значительно и достоверно выше, чем у детей того же возраста без хронического эписклерита ($p < 0,01$), и их отношение составляло 186%. После лечения иммуномодулирующими препаратами показатель не достоверно снизился, но остался выше, чем у детей того же возраста без хронического эписклерита, их отношение составило 156%. Данные изменения свидетельствуют о незначительном снижении TNF- α под влиянием лечения иммуномодуляторами у мальчиков 10-14 лет, больных туберкулезом с хроническим эписклеритом. В то же время у девочек этой группы после лечения иммуномодуляторами уровень TNF- α достоверно снизился по сравнению с уровнем до лечения ($p < 0,01$). Исходный уровень TNF- α у девочек был существенно выше относительно уровня девочек того же возраста без хронического эписклерита, их отношение составляло 161%.

Показатель после лечения снизился практически до уровня контрольной группы и его соотношение к контролю составило 109%. Эти результаты свидетельствуют о том, что уровень TNF- α до лечения относительно контроля был более высок у мальчиков, чем у девочек, но влияние иммуномодуляторов на этот показатель более значимо было у девочек. Согласно результатам, учитывающим средние значения TNF- α у мальчиков и девочек, соотношение показателя после лечения к контролю составило 129%, а до лечения - 173%. Снижение показателя TNF- α после лечения было достоверно в сравнении с уровнем до лечения ($p < 0,05$).

У мальчиков больных туберкулезом с хроническим эписклеритом в возрасте 10-14 лет уровень IL-10 после лечения иммуномодуляторами составил 85% относительно мальчиков без хронического эписклерита, и значительно выше результата до лечения ($p < 0,05$), соотношение которого к контролю равнялось 46 %. Полученные результаты свидетельствуют о том, что содержание IL-10 в составе слезной жидкости у мальчиков с туберкулезом и хроническим эписклеритом в возрасте 10-14 лет под влиянием иммуномодулирующих препаратов было значительно повышено. В то же время в этой группе девочек результат IL-10 после лечения находился на уровне 90% относительно контроля, что было значительно выше, чем отношение показателя до лечения к контролю (59%). Увеличение показателя после лечения иммуномодуляторами было статистически достоверным ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что эффекты иммуномодуляторов у мальчиков и у девочек существенно не отличаются. В то же время средний показатель после лечения у мальчиков и девочек составил 87 % относительно контроля, тогда как отношение показателя до лечения к контролю равнялось 52 % (рис. 3.5).

Исследование уровня TGF- β 1 у детей с туберкулезом и хроническим эписклеритом в возрасте 10-14 лет показало, что он был достоверно выше у мальчиков, после лечения иммуномодулирующими препаратами по

сравнению с показателем до лечения ($p < 0,001$). Исходный показатель был достоверно ниже показателя мальчиков без хронических эписклеритов ($p < 0,001$). Их соотношение составляло 52 %. После лечения показатель достоверно повысился ($p < 0,001$), отношение его к контролю составило 96 %. Это свидетельствует о том, что применение иммуномодуляторов способствует значительному повышению уровня TGF- β 1 у мальчиков, больных туберкулезом с хроническим эписклеритом в возрасте 10-14 лет. В этой же возрастной группе девочек результат TGF- β 1 после лечения также достоверно повысился ($p < 0,01$) и составил относительно контроля 94 %. Тогда как до лечения соотношение показателя с контролем равнялось 57%. Причем изменения были незначительно меньше, чем у мальчиков. При исследовании среднего уровня TGF- β 1 у мальчиков и девочек вместе взятых результат после лечения был достоверно выше ($p < 0,001$) и относительно контроля составил 95%. Соотношение показателя до лечения и контроля составляло 54 % (рис. 3.5.)

В исследовании детей в возрасте 15-17 лет результат содержания TNF- α в слезной жидкости после лечения иммуномодулирующими препаратами у мальчиков, больных туберкулезом с хроническим эписклеритом, был достоверно ниже, чем показатель до лечения ($p < 0,05$). Относительно показателя у мальчиков того же возраста без хронического эписклерита уровень оставался выше и составлял 118 %. Тогда как показатель до лечения соотносился к контролю в размере 169%. Эти изменения свидетельствуют о том, что TNF- α значительно снижался под влиянием применения иммуномодуляторов у мальчиков, больных туберкулезом с хроническим эписклеритом, в возрасте 15-17 лет. В этой же группе девочек отмечались тенденции аналогичные группе мальчиков – исходный уровень TNF- α у девочек с хроническими эписклеритами был достоверно выше девочек без хронических эписклеритов ($p < 0,05$) и после лечения достоверно снизился ($p < 0,05$), но оставался незначительно выше уровня контрольной группы. Их

соотношение было равно 115%, тогда как до лечения соотношение с контролем равнялось 159%. Представленные данные указывают, что показатели TNF- α у мальчиков выше, чем у девочек, но эффекты иммуномодуляторов в зависимости от гендерных особенностей существенно не отличаются. Соотношение показателя контрольной группы с общим показателем TNF- α у мальчиков и девочек после лечения составило 115%, что значительно ниже соотношения с уровнем до лечения, равного 162% (рис. 3.5).

При исследовании показателей IL-10 у мальчиков 15-17 лет больных туберкулезом с хроническим эписклеритом результат IL-10 после лечения иммуномодуляторами достоверно увеличился ($p < 0,05$), но не достиг уровня контрольной группы и составил относительно нее 83%. До лечения показатель IL-10 у мальчиков с хроническим эписклеритом был достоверно ниже контроля ($p < 0,01$), их соотношение равнялось 54%. Полученные результаты свидетельствуют о значительном увеличении содержания IL-10 в составе слезной жидкости под влиянием иммуномодуляторов у мальчиков с туберкулезом и хроническим эписклеритом в возрасте 15-17 лет. Напротив, в этой группе девочек уровень IL-10 после лечения иммуномодуляторами достоверно повысился относительно исходного уровня ($p < 0,05$) и в большей степени приблизился по значению к показателю контрольной группы, их соотношение составило 89%, что значительно выше соотношения до лечения - 65 %. Исходя из этого, было показано, что влияние иммуномодуляторов на показатели IL-10 у мальчиков существенно не преобладало в сравнении с девочками. Соотношение показателя группы контроля со средним значением этого показателя с учетом обоих полов увеличилось с 59% до лечения до 85% - после лечения.

У мальчиков в возрасте 15-17 лет, больных туберкулезом с хроническим эписклеритом, получавших иммуномодуляторы, уровень TGF- $\beta 1$ составил 92 %, что значительно выше, чем до лечения - 59 %. Данные

изменения свидетельствуют о значительном повышении уровня TGF- β 1 у мальчиков с туберкулезом и хроническим эписклеритом в возрасте 15-17 лет под влиянием иммуномодулирующих средств. В этой же группе девочек динамика уровня TGF- β 1 после лечения и относительно контроля была аналогична динамике у мальчиков. Отношение показателя после лечения к контролю составило 93 %, что значительно выше, чем до лечения - 63 %, и его увеличение было незначительно меньше, чем у мальчиков. При исследовании средних значений TGF- β 1 у мальчиков и девочек значение после лечения составило 92 % относительно контроля, а до лечения соотношение равнялось - 61 (рис. 4.5). Повышение показателей во всех изученных группах детей больных туберкулезом с хроническими эписклеритами после лечения иммуномодуляторами было статистически достоверно ($p < 0,05$).

Одновременно исследовали содержание α -1-антитрипсина в слезной жидкости детей больных туберкулезом с хроническим эписклеритом до и после лечения иммуномодуляторами (рис.3.6). В группе мальчиков 4-6 лет этот показатель после лечения недостоверно повысился, но был не достоверно ниже аналогичного показателя в той же возрастной группе без хронического эписклерита, их соотношение составило 77%, тогда как до лечения показатель группы с хроническим эписклеритом относительно группы контроля составлял 64%. В то же время у девочек этой возрастной группы показатель после лечения также недостоверно повысился, но не достиг уровня девочек без хронического эписклерита, их соотношение составило 79%, а отношение показателя до лечения к контролю составляло 67%. Как видно из представленных данных, динамика показателей у девочек была аналогична динамике у мальчиков, хотя уровни всех показателей был несущественно ниже показателей у мальчиков. Для обоих полов средний показатель α -1-антитрипсина после лечения составил 78% относительно показателя группы контроля, что не было существенно выше, чем

соотношение показателя до лечения к контролю - 65%.

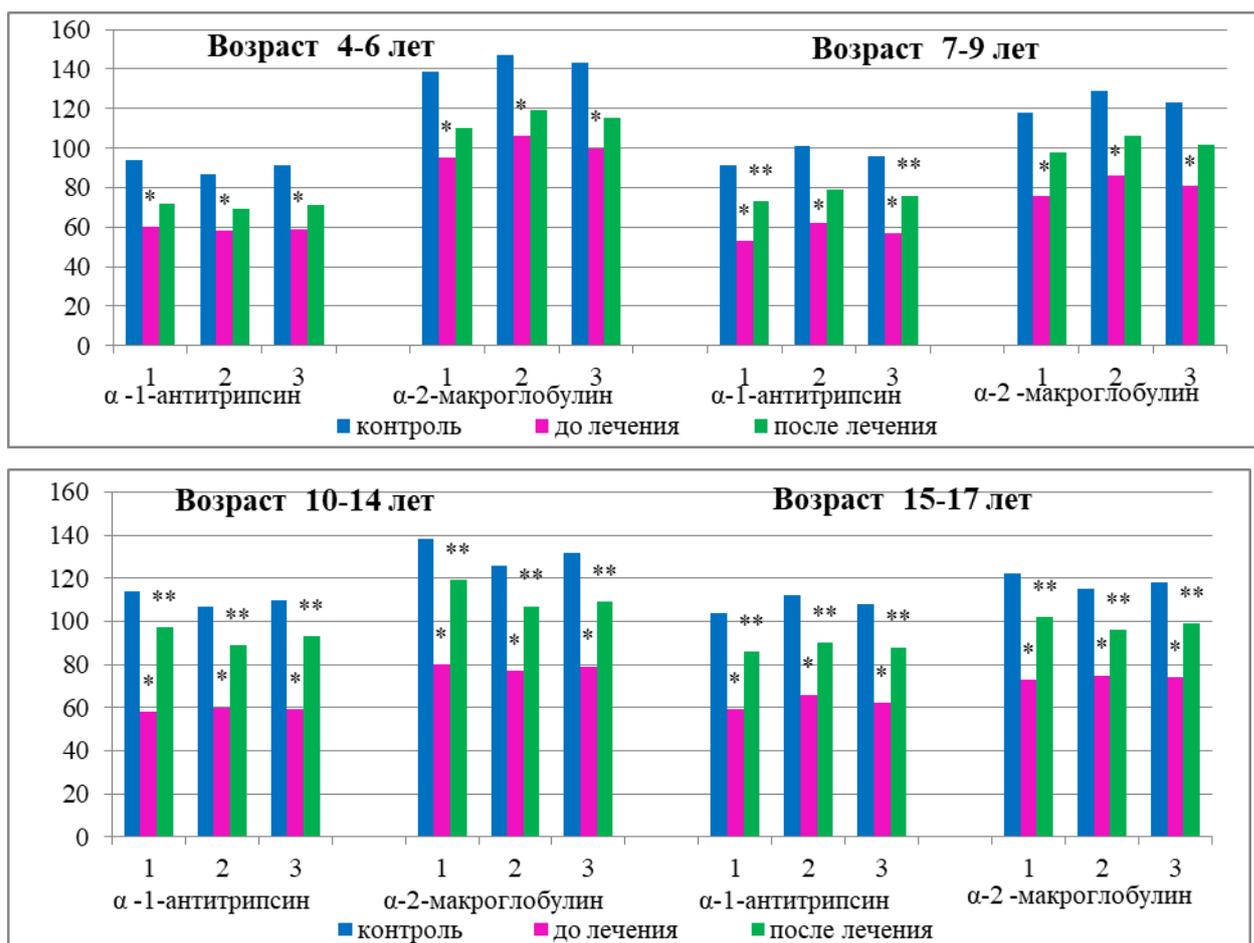


Рис. 3.6. Изменение показателей ингибиторов протеаз в слезе детей больных туберкулезом без и с хроническими эписклеритами под влиянием иммуномодуляторов.

Примечание: 1 – мальчики; 2 – девочки; 3 – общая группа;

*- достоверно отличающиеся величины к показателям контрольной группы;

** - достоверно отличающиеся величины после лечения к показателям до лечения.

Исследование α-2-макроглобулина показало, что у мальчиков в возрасте 4-6 лет с туберкулезом и хроническим эписклеритом значение этого показателя после лечения недостоверно увеличилось относительно исходного уровня. Относительно контрольной группы показатель составил 79%.

Соотношение показателя исследуемой группы до лечения и контроля равнялось 68%. С другой стороны, у девочек той же возрастной группы уровень показателей α-2-макроглобулина был выше, чем у мальчиков, а динамика существенно не отличалась. Так уровень показателя после лечения

относительно девочек без хронического эписклерита составил 81%, а до лечения соотношение было равно 72%. Средний уровень α -2-макроглобулина в общей группе обоих полов после лечения соотносился к контролю в размере 80%, тогда как до лечения соотношение с контролем было 71 %. (рис. 3.6).

В группе мальчиков 7-9 лет, больных туберкулезом и с хроническим эписклеритом, повышение содержания α -1-антитрипсина в слезной жидкости после лечения было достоверно ($p < 0,05$), а его отношение к группе контроля составило 80%. Отношение показателя до лечения к контролю составляло 58%. У девочек этой возрастной группы закономерности были аналогичны, только эффекты применения иммуномодуляторов были недостоверны, сами показатели были несколько выше, чем у мальчиков. Соотношение с контролем показателя до лечения составило 61% и 78% - после лечения. Общие по группе средние величины α -1-антитрипсина соотносились к контролю так: 60% до лечения и 79% после лечения (рис. 3.6).

В то же время у мальчиков 7-9 лет с хроническим эписклеритом результат после лечения α -2-макроглобулина был недостоверно выше в сравнении с исходным уровнем. Относительно контрольной группы показатель после лечения составил 83%, тогда как соотношение показателей контроля и до лечения равнялось 64%. В той же группе девочек уровень α -2-макроглобулина после лечения относительно группы контроля составил 82%, а соотношение до лечения равнялось 67%. Соотношение обобщенных показателей α -2 –макроглобулина до и после лечения к контролю составило 65 % и 82%, соответственно (рис. 3.6).

Уровень α -1-антитрипсина был протестирован у мальчиков из группы больных туберкулезом с хроническим эписклеритом в возрасте 10-14 лет. Исходный показатель в составе слезной жидкости был значительно и достоверно ниже, чем аналогичный результат в той же группе мальчиков без хронического эписклерита, отношение этих показателей равнялось 51

%. При этом, результат после лечения был достоверно выше исходного, но оставался ниже показателя контрольной группы, составляя 85 % от его уровня. Средний уровень α -1-антитрипсина у мальчиков и девочек составил 53 % до лечения и 84 % после относительно группы контроля.

У мальчиков с хроническим эписклеритом в возрасте 10-14 лет до лечения α -2-макроглобулин был достоверно ниже уровня контрольной группы, их отношение равнялось 58%. После лечения показатель достоверно повысился ($p < 0,05$), но относительно контроля составлял 86%. У девочек, напротив, все уровни показателей были ниже в сравнении с мальчиками. Значение α -2-макроглобулина до лечения относительно контроля составило 61 %, а после лечения - 85%. В сравнении с исходным уровнем после лечения иммуномодуляторами показатель у девочек с хроническим эписклеритом стал достоверно выше ($p < 0,05$). В то же время средние значения α -2-макроглобулина при одновременном рассмотрении у мальчиков и девочек составили 60 % до лечения и 86 % после лечения относительно контроля (рис. 3.6).

Дальнейшее исследование α -1-антитрипсина было проведено у мальчиков больных туберкулезом в возрасте 15-17 лет с хроническим эписклеритом. Результаты этого исследования в слезной жидкости также оказались значительно и достоверно ниже, чем в той же группе детей без хронического эписклерита, отношение показателей составило 57%. После лечения показатель достоверно повысился ($p < 0,05$), но не достиг уровня контроля и составил относительно него 83%. В то же время аналогичный показатель у девочек этой же группы до лечения был достоверно ниже ($p < 0,05$) уровня контрольной группы и составлял 59% относительно него. После лечения показатель достоверно увеличился ($p < 0,05$) и относительно контроля составил 80%. Эффект был незначительно ниже, чем у мальчиков. С другой стороны, средний уровень α -1-антитрипсина в обобщенной группе составлял 58 % до лечения и 82 % после лечения

относительно группы контроля.

При исследовании α -2-макроглобулина у мальчиков с хроническим эписклеритом в возрасте 15-17 лет его уровень до лечения составлял 60 % относительно контроля, а после лечения был достоверно выше ($p < 0,05$) и относительно контроля составил 84%. В той же возрастной группе девочек уровень α -2-макроглобулина до лечения был достоверно ниже ($p < 0,05$) и относительно контроля равнялся 65%. После лечения иммуномодуляторами показатель достоверно увеличился ($p < 0,05$), и его отношение к уровню контрольной группы составило 83%. Средние значения α -2-макроглобулина у обоих полов относительно контроля составили до лечения 62%, а после лечения - 83% (рис. 3.6).

Заключение. В заключение можно отметить определенные закономерности в динамике цитокинов и ингибиторов протеаз, выявленные при их исследовании у детей и подростков больных туберкулезом с хроническими эписклеритами. Установлено, что у дошкольников (4-6 лет) эффекты применения иммуномодуляторов были статистически недостоверными как в сравнении с исходными уровнями, так и относительно контрольной группы. Достоверные изменения показателей выявлялись начиная с возраста 7-10 лет и с увеличением возраста эффекты были стабильно достоверными. Гендерные различия в уровнях показателей в различных возрастных группах и по различным признакам не однозначны, но чаще отмечались более высокие уровни показателей у девочек в сравнении с мальчиками, тогда как различия в показателях до лечения и после более выраженными были чаще у мальчиков. Применение иммуномодуляторов с учетом индивидуальной чувствительности у детей и подростков больных туберкулезом для лечения хронических воспалительных заболеваний глаз является целесообразным и приводит к нормализации показателей про- и противовоспалительных цитокинов, а также ингибиторов протеаз в слезной жидкости.

ГЛАВА IV. ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЛАЗ

В данном разделе работы представлены результаты обследования детей и подростков, больных туберкулёзом с хроническими блефаритами, хроническими конъюнктивитами, хроническими эписклеритами и миопией слабой, средней и высокой степени, а также больных туберкулёзом без заболеваний глаз в качестве группы сравнения (контроль). Так как в крови не выявлено существенных сдвигов содержания цитокинов и ингибиторов протеаз у детей дошкольного возраста, для анализа данного раздела исследования были взяты результаты обследования только детей школьного возраста. Все обследованные дети были разделены по возрасту на 2 группы: 7-9 лет и 10-17 лет. С целью выявления особенностей изменения системных иммунологических показателей в составе сыворотки крови проводили исследование провоспалительного цитокина $\text{TNF-}\alpha$, противовоспалительного IL-10 , $\text{TGF-}\beta 1$, а также ингибиторов протеаз: α -1-антитрипсина и α -2-макроглобулина. Исследование крови проводили в каждой возрастной группе у 20 (по 10 мальчиков и 10 девочек) больных туберкулезом без заболеваний глаз - контроль и по 20 детей с каждой патологией глаз (10 мальчиков и 10 девочек) больных туберкулезом до и после лечения иммуномодуляторами.

§4.1. Иммунологические показатели крови у детей и подростков больных туберкулёзом с хроническими блефаритами

В результате проведенных исследований у детей больных туберкулезом в возрасте от 7 до 9 лет было выявлено, что у мальчиков, с хроническими блефаритами, средний показатель провоспалительного цитокина $\text{TNF-}\alpha$ в сыворотке крови был недостоверно выше, чем без

хронических блефаритов и размер его относительно значения без хронических блефаритов составлял 120% (рис.4.1).

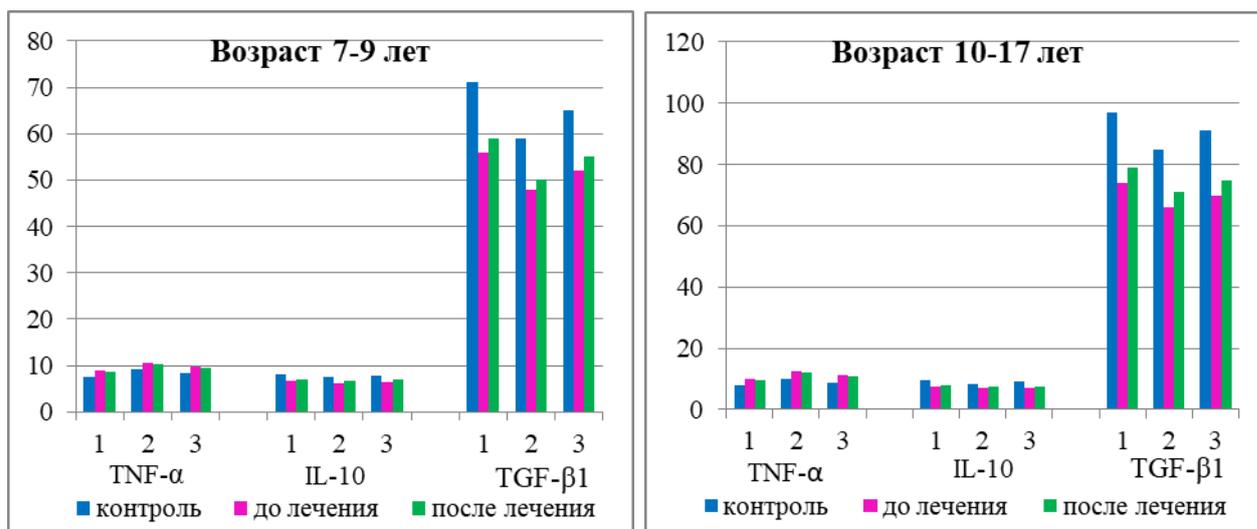


Рис. 4.1. Изменение показателей TNF-α, IL-10 и TGF-β1 в крови детей больных туберкулезом с хроническими блефаритами.

Примечание: 1 – мальчики; 2 – девочки; 3 – обобщенная группа.

После лечения иммуномодуляторами показатель недостоверно снизился, но остался выше контрольной группы, их отношение составило 116%. У девочек данной возрастной группы с хроническими блефаритами средняя величина TNF-α была недостоверно выше результата без хронических блефаритов, и составляло 118% относительно результатов без хронических блефаритов. После лечения показатель несущественно снизился и относительно группы контроля составил 113%. Это свидетельствует, что между мальчиками и девочками нет значимых различий в изменении показателей, несмотря на то, что все значения у девочек были выше, чем у мальчиков. По результатам средних значений TNF-α с хроническими блефаритами совместно мальчиков и девочек, отмечалось недостоверное превышение среднего уровня этого показателя до лечения относительно результата без хронических блефаритов до 118%. После лечения показатель снизился, но оставался выше контрольной группы, их соотношение составляло 114% (рис. 4.1).

Исследования IL-10 у мальчиков больных туберкулезом в возрасте 7-9

лет показали, что при наличии хронического блефарита отмечался более низкий уровень среднего показателя по сравнению с аналогичным результатом мальчиков с отсутствием хронического блефарита, и это соотношение составляло 81%. После лечения отмечается недостоверное увеличение среднего показателя, его уровень относительно контроля оставил 87%. В той же группе девочек средний уровень IL-10 при наличии хронического блефарита был незначительно выше, чем при отсутствии хронического блефарита. Уровень его был ниже, чем у мальчиков, и относительно результата группы без хронического блефарита составлял 83%. После лечения показатель несущественно повысился и относительно девочек без хронического блефарита составил 89%. При рассмотрении средних значений IL-10 в объединенной группе детей с хроническим блефаритом отмечался более низкий уровень в сравнении с результатом детей без хронического блефарита, отношение их составляло 82%, тогда как после лечения показатель незначительно повысился и составил относительно группы контроля 89% (рис. 4.1).

При исследовании TGF- β 1 у мальчиков 7-9 лет больных туберкулезом с хроническим блефаритом установлено, что среднее значение этого показателя было незначительно ниже, чем аналогичный результат у мальчиков без хронического блефарита, их отношение составляло 79%. После лечения иммуномодуляторами показатель недостоверно повысился и его отношение к уровню контроля составил 83%. В группе девочек с хроническим блефаритом этот же показатель был также незначительно ниже, в сравнении с девочками без хронического блефарита, их соотношение составляло 82%. После лечения также отмечается незначительно увеличение показателя, его отношение к контролю составило 85%. В этой возрастной группе у девочек различия показателей сравниваемых групп были меньше, чем у мальчиков. При рассмотрении обоих полов среднее значение TGF- β 1 при наличии хронического блефарита было незначительно ниже, чем при

отсутствии хронического блефарита, и соотношение составило 80%. После лечения показатель закономерно повысился, составив 85% относительно показателя без хронического блефарита (рис. 4.1).

В проведенных исследованиях у детей больных туберкулезом в возрасте от 10 до 17 лет у мальчиков с хроническими блефаритами выявлено, что средний показатель TNF- α в сыворотке крови был недостоверно выше результата без хронических блефаритов. Величина показателя относительно значения без хронических блефаритов достигала 123%. После лечения иммуномодуляторами уровень показателя снизился, но остался выше значения группы без хронических блефаритов, составляя относительно него 120%. У девочек же данной группы с хроническими блефаритами средняя величина TNF- α превышала показатель группы без хронических блефаритов более значимо, чем у мальчиков. Соотношение сравниваемых групп составило 128%. После лечения показатель несущественно снизился, его отношение к уровню контрольной группы составил 123%. Эти изменения показывают, что у мальчиков данного возраста отмечается менее выраженная тенденция повышения показателей TNF- α , чем у девочек. При учете средних значений TNF- α с хроническими блефаритами в обобщенной группе наблюдалось несущественное превышение среднего уровня данного результата относительно значений с отсутствием хронических блефаритов, их соотношение составляло 126%. Показатель после лечения стал недостоверно ниже и составил относительно контроля 121% (рис. 4.1).

При исследовании IL-10 у детей больных туберкулезом в возрасте 10-17 лет было отмечено, что у мальчиков с хроническим блефаритом имело место снижение среднего значения относительно результатов без хронического блефарита. Уровень группы с хроническим блефаритом составил 78% относительно уровня без хронического блефарита. После лечения показатель увеличился, составив относительно контроля 82%. У девочек среднее значение IL-10 с хроническим блефаритом имело тенденцию

снижения относительно результата без хронического блефарита и было меньше, чем у мальчиков. Показатель составлял относительно результата без блефарита 81%. После лечения показатель незначительно повысился, но остался ниже уровня контроля – 86%. При учете средних значений IL-10 совместно у мальчиков и девочек с хроническим блефаритом была выявлена низкая средняя величина данного показателя в сравнении с размером группы без хронического блефарита, отношение составило 79% по отношению к показателю без хронического блефарита. После лечения показатель несущественно повысился, оставшись ниже уровня контроля, составив 85% (рис. 4.1).

По данным изучения TGF- β 1 у больных туберкулезом с хроническим блефаритом у мальчиков 10-17 лет средняя величина данного показателя была несущественно меньше подобных результатов без хронического блефарита. Уровень данного показателя по отношению к величине без хронического блефарита составлял 76%. После лечения показатель недостоверно повысился, составив относительно группы без хронического блефарита 81%. У девочек этой же возрастной группы с хроническим блефаритом данный показатель также был несущественно меньше, в сравнении с результатами группы без хронического блефарита, их соотношение составило 78%. После лечения показатель повысился незначительно и относительно контроля составил 84%. В данной группе девочек разница в показателях была аналогична разнице у мальчиков. Из результатов исследования совместно мальчиков и девочек установлено, что среднее значение TGF- β 1 в группе с хроническим блефаритом было несущественно меньше, чем в группе без хронического блефарита, и их соотношение равнялось 77 %. Показатель после лечения недостоверно повысился и составил относительно группы без хронического блефарита 82% (рис. 4.1).

По результатам исследования α -1-антитрипсина у мальчиков 7-9 лет

больных туберкулезом с хроническим блефаритом средняя величина данного показателя была недостоверно ниже, чем таковой показатель при отсутствии хронического блефарита. Соотношение этих показателей составляло 83 %. После лечения уровень показателя недостоверно повысился, и относительно группы контроля составил 85%. В этой же группе девочек с хроническим блефаритом показатель α -1-антитрипсина был несущественно меньше, в сравнении с результатом при отсутствии хронического блефарита и составлял относительно него 85%. После лечения уровень показателя увеличился и составил относительно группы без хронического блефарита 87%. Различия показателей до и после лечения у девочек были аналогичны различиям у мальчиков. По общим результатам мальчиков и девочек среднее значение α -1-антитрипсина при наличии хронического блефарита было незначительно ниже, чем при отсутствии хронического блефарита, их соотношение равнялось 84%, а после лечения уровень недостоверно повысился и отношение составило 87% (рис. 4.2).

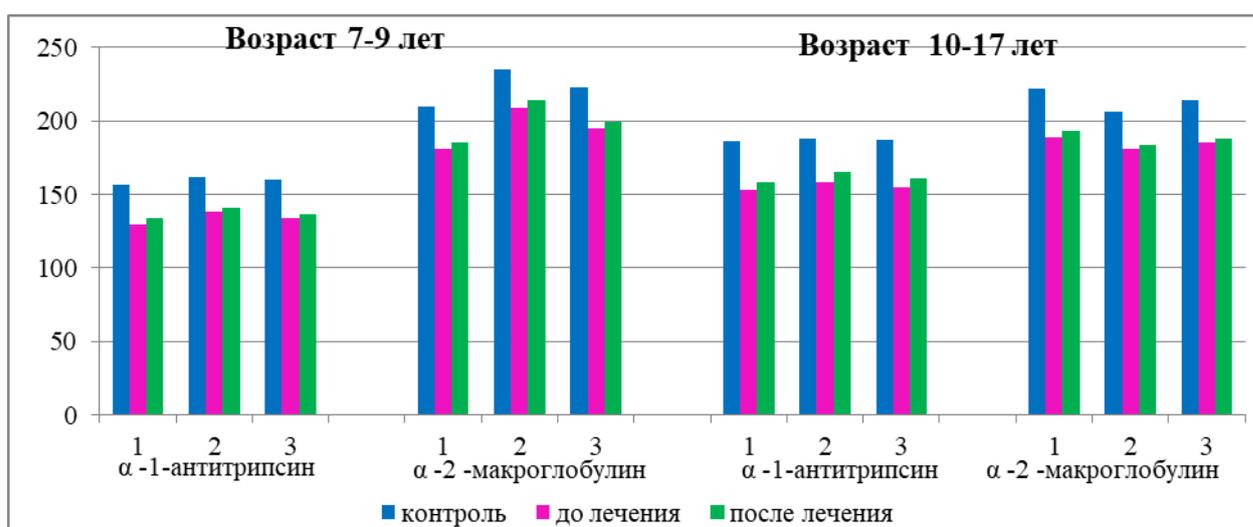


Рис. 4.2. Изменение показателей ингибиторов протеаз в крови детей больных туберкулезом с хроническими блефаритами.

Примечание: 1 – мальчики; 2 – девочки; 3 – обобщенная группа

Полученные результаты исследования α -2-макроглобулина у мальчиков больных туберкулезом с хроническим блефаритом в возрасте 7-9

лет показали, что среднее значение этого показателя находилось не существенно ниже, по сравнению с результатами мальчиков без хронического блефарита. В сравнении с результатами отсутствия хронического блефарита уровень показателя составлял 86%. Однако после лечения показатель незначительно увеличился и относительно мальчиков без хронического блефарита составил 88%. В группе девочек с хроническим блефаритом величина α -2-макроглобулина также была незначительно ниже, чем результаты девочек без хронического блефарита. Соотношение показателей составило 89%, а после лечения показатель приблизился к уровню контроля, и соотношение составило 91%. Уровни показателей у девочек были выше, чем у мальчиков. При учете средних показателей α -2 - макроглобулина в группе обоих полов с хроническими блефаритами были выявлены недостоверно меньшие значения, в сравнении с результатами группы без хронического блефарита, и данное соотношение составляло 87%. После лечения показатель увеличился и составил 90% относительно контрольной группы (рис. 4.2).

У мальчиков 10-17 лет больных туберкулезом с хроническим блефаритом при исследовании α -1-антитрипсина было выявлено, что средний уровень этого показателя был меньше, чем показатель в группе без хронического блефарита. Отношение этих показателей составляло 82 %. После лечения иммуномодуляторами отмечено недостоверное повышение показателя, его отношение к уровню контрольной группы составило 85%. У девочек с хроническим блефаритом данной возрастной группы величина α -1-антитрипсина была незначительно ниже, чем в группе без хронического блефарита. По отношению к результатам без хронического блефарита этот показатель составлял 84%. После лечения показатель повысился незначительно, и его отношение к контролю составило 88%. Отмечалась менее выраженная тенденция снижения, чем у мальчиков. При совместном исследовании средних показателей α -1-антитрипсина у мальчиков и девочек

с хроническим блефаритом установлен несущественно меньший уровень по отношению к показателю в группе без хронического блефарита, соотношение составило 83%. После лечения показатель повысился, соотношение с группой контроля составило 87% (рис. 4.2).

Из результатов исследования α -2-макроглобулина у мальчиков в возрасте 10-17 лет больных туберкулезом с хроническим блефаритом установлено, что средний размер данного показателя был незначительно меньше, в сравнении с показателем без хронического блефарита. По отношению к показателю без хронического блефарита уровень данного показателя составлял 85%. После лечения иммуномодуляторами показатель несущественно повысился, составив относительно группы без хронического блефарита 87%. Тем временем в этой же группе девочек при наличии хронического блефарита средний уровень α -2-макроглобулина был несущественно меньше, по отношению к результатам без хронического блефарита. Отношение этих показателей составляло 88%, и различия сравниваемых показателей у девочек были меньше, чем у мальчиков. После лечения средняя величина несколько увеличилась, составив относительно контроля 89%. Исследование среднего показателя α -2-макроглобулина при учете совместно мальчиков и девочек с хроническим блефаритом было выявлено несущественно меньшее значение, в сравнении с показателем без хронического блефарита, и этот уровень составлял 87% относительно показателя без хронического блефарита. После лечения также отмечается несущественное повышение показателя, соотношение с контролем составило 88% (рис. 4.2).

Заключение. Подводя итог данной подглавы, можно заключить, что у детей в возрасте 7-17 лет, больных туберкулезом с наличием хронического блефарита, отмечаются недостоверные изменения системных цитокинов и ингибиторов протеаз в сравнении с контролем – детьми больными туберкулезом, но без каких-либо заболеваний глаз. Лечение

иммуномодуляторами с учетом индивидуальной чувствительности к ним дает определенные положительные сдвиги в показателях изученных интерлейкинов и ингибиторов протеаз. Большинство из показателей после лечения по уровню приближаются к значениям контрольной группы, т.е. детям без хронического блефарита. Существенных различий между показателями у мальчиков и девочек не отмечается. Не выявлено стабильных закономерностей в динамике и уровнях показателей между мальчиками и девочками, а также между возрастными группами.

§4.2. Изменение иммунологических показателей крови у детей и подростков больных туберкулёзом с хроническими конъюнктивитами

В проведенных исследованиях детей от 7 до 9 лет больных туберкулезом с хроническим конъюнктивитом установлено, что у мальчиков средний показатель TNF- α в сыворотке крови был не достоверно больше аналогичного значения в группе без хронического конъюнктивита, их соотношение составило 129% (рис. 4.3).

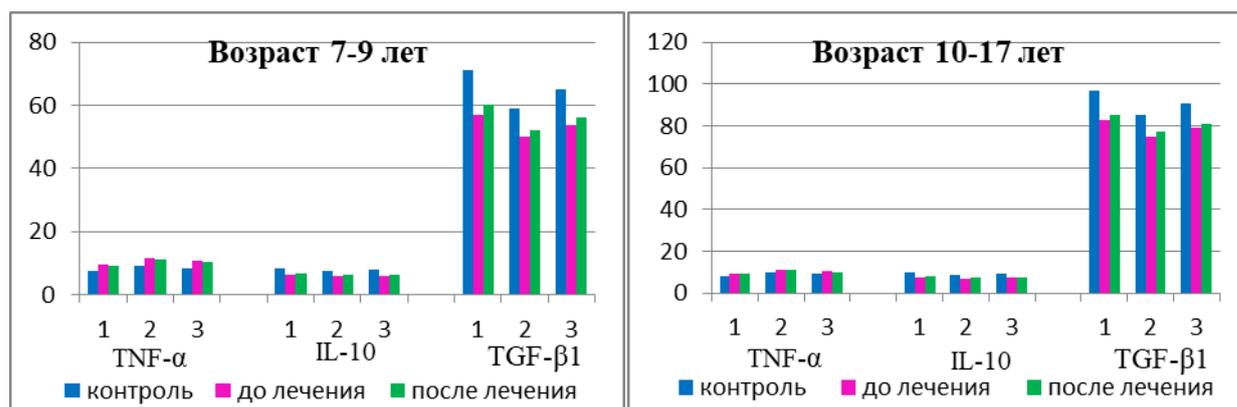


Рис.4.3. Изменение показателей TNF- α , IL-10 и TGF- β 1 в крови детей больных туберкулезом с хроническими конъюнктивитами.

Примечание: 1 – мальчики; 2 – девочки; 3 – обобщенная группа.

После лечения иммуномодуляторами средний показатель в данной группе недостоверно снизился и составил относительно мальчиков без хронических конъюнктивитов 124%. У девочек этой же группы с хроническим конъюнктивитом среднее значение TNF- α находилось

несущественно выше показателя без хронического конъюнктивита и было больше подобных результатов мальчиков. Соотношение равнялось 125%. После лечения показатель также недостоверно понизился, его соотношение со средним значением группы контроля составило 121%. При анализе средних показателей TNF- α в объединенных группах установлено, что в группе с хроническим конъюнктивитом, наблюдался достоверно выше результат относительно показателя в группе без хронического конъюнктивита ($p < 0,05$) и соотношение их составляло 127%. Показатель после лечения недостоверно снизился и составил относительно группы без хронического конъюнктивита 122% (рис. 4.3).

При исследовании IL-10 у детей больных туберкулезом в возрасте 7-9 лет было установлено, что у мальчиков с хроническим конъюнктивитом отмечался более низкий уровень среднего показателя, чем аналогичное значение в группе без хронического конъюнктивита, отношение равнялось 76%. Однако, после лечения показатель незначительно повысился, и составил 79% относительно группы контроля. У девочек этого же возраста с хроническим конъюнктивитом среднее значение IL-10 было также недостоверно меньше, чем у девочек без хронического конъюнктивита. Данный показатель был меньше, относительно результатов мальчиков, а значение относительно показателя без хронического конъюнктивита равнялось 78%. После лечения показатель несущественно повысился, относительно контрольной группы он составил 82%. По результатам анализа совместно мальчиков и девочек с хроническим конъюнктивитом среднее значение IL-10 было достоверно меньше по сравнению с показателем группы без хронического конъюнктивита ($p < 0,05$), их соотношение составляло 77%. После лечения показатель недостоверно повысился, достигнув уровня 81% относительно контроля (рис. 4.3).

По результатам изучения TGF- β 1 у мальчиков 7-9 лет с хроническим конъюнктивитом больных туберкулезом, средняя величина его была

несущественно меньше, по сравнению с подобным показателем мальчиков без хронического конъюнктивита. Соотношение данного показателя с результатом без хронического конъюнктивита составляло 80%. После лечения показатель незначительно повысился, и составил относительно мальчиков без хронического конъюнктивита 85%. У девочек с хроническим конъюнктивитом этот же показатель TGF- β 1 был недостоверно меньше, в сравнении с результатом без хронического конъюнктивита, их соотношение составило 84 %. После лечения показатель повысился, его соотношение с контролем составило 88%. В этой же группе девочек отмечалось меньшее различие показателей TGF- β 1, чем у мальчиков. По результатам анализа средних показателей TGF- β 1 обоих полов в группе с хроническим конъюнктивитом показатель имел незначительно меньшее значение, чем в группе без хронического конъюнктивита, и его уровень достигал 83% относительно результата группы без хронического конъюнктивита. После лечения показатель несущественно повысился, и его соотношение с показателем контроля составило 86% (рис. 4.3).

У детей больных туберкулезом в возрасте от 10 до 17 лет было установлено, что у мальчиков с хроническим конъюнктивитом средний уровень TNF- α в сыворотке крови был выше относительно показателей без хронического конъюнктивита и величина соотношения показателей равнялась 117%. После лечения иммуномодуляторами показатель недостоверно снизился и составил относительно контроля 115%. У девочек этого же возраста с хроническим конъюнктивитом средний уровень TNF- α также был незначительно выше показателя без хронического конъюнктивита и уровни обоих показателей были выше, относительно мальчиков. Показатель группы девочек с хроническим конъюнктивитом составил 114% по отношению к показателю без хронического конъюнктивита. После лечения иммуномодуляторами, также как и у мальчиков, отмечалось недостоверное снижение показателя. Уровень относительно контроля

составил 111%. Представленные данные демонстрируют отсутствие значимых различий в соотношении показателей основной и контрольной групп у мальчиков и девочек. Средний размер TNF- α в группе обоих полов с хроническим конъюнктивитом был незначительно выше среднего значения результата без хронического конъюнктивита, и соотношение их составляло 125%. После лечения отмечается некоторое снижение уровня показателя, его отношение к уровню контроля составило 112% (рис. 4.3).

При исследовании IL-10 у детей больных туберкулезом в возрасте 10-17 лет было выявлено, что у мальчиков с хроническим конъюнктивитом отмечался уровень среднего показателя ниже в сравнении с показателем группы контроля, отношение показателя к контролю составляло 79%. После лечения отмечалось незначительное повышение показателя, отношение к уровню контроля составило 82%. Среднее значение IL-10 у девочек этой же группы с хроническим конъюнктивитом также было ниже относительно показателя без хронического конъюнктивита. Также их уровень был ниже, по сравнению с показателями мальчиков. Соотношение показателя девочек с хроническим конъюнктивитом к значению группы без хронического конъюнктивита равнялось 83%. После лечения показатель незначительно повысился, его отношение к контролю составило 86%. Анализ средних показателей IL-10 в объединенной группе с хроническим конъюнктивитом также показал уровень ниже, чем в группе контроля, показатель составил 81% по отношению к показателю без хронического конъюнктивита. После лечения показатель повысился и составил относительно группы контроля 85% (рис. 4.3).

По результатам исследования TGF- β 1 у мальчиков 10-17 лет больных туберкулезом с хроническим конъюнктивитом средний уровень этого показателя находился незначительно ниже показателя мальчиков без хронического конъюнктивита и составлял 86% относительно его. В этой же группе после лечения иммуномодуляторами средний показатель повысился и

составил относительно контроля 88%. В группе девочек с хроническим конъюнктивитом данный показатель также был незначительно меньше, относительно результата без хронического конъюнктивита, и составлял 88 % относительно него. После лечения отмечалось повышение уровня, который относительно контроля составил 91%. При сравнении средних величин до и после лечения в группах мальчиков и девочек различия одинаковые, однако в отношении к контролю у девочек разница показателей была несущественно больше, чем у мальчиков. По результатам исследования обоих полов средняя величина TGF- β 1 в группе с хроническим конъюнктивитом была незначительно ниже, по отношению к результатам без хронического конъюнктивита, и их отношение составило 87%. После лечения показатель повысился и относительно контроля составил 89% (рис. 4.3).

Из полученных данных изучения α -1-антитрипсина у мальчиков 7-9 лет больных туберкулезом с хроническим конъюнктивитом установлено, что среднее значение этого показателя была недостоверно меньше, в сравнении с результатом без хронического конъюнктивита. В сравнении с результатами без конъюнктивита уровень этого показателя достигал 77%. После лечения показатель недостоверно повысился, но не достиг уровня контроля, составив относительно него 81%. У девочек в данной группе с хроническим конъюнктивитом результат α -1-антитрипсина был недостоверно ниже, чем значение группы без хронического конъюнктивита. Соотношение составило 76%. После лечения иммуномодуляторами показатель недостоверно повысился и составил относительно группы без хронического конъюнктивита 83%. Отмечались незначительно более высокие показатели в группе девочек, чем у мальчиков.

При исследовании средних показателей α -1-антитрипсина в объединенной группе мальчиков и девочек с хроническим конъюнктивитом величина этого показателя была несущественно меньше, чем в группе без хронического конъюнктивита, и данное соотношение составило 77%. После

лечения показатель несущественно повысился и составил 82% относительно группы контроля (рис. 4.4).

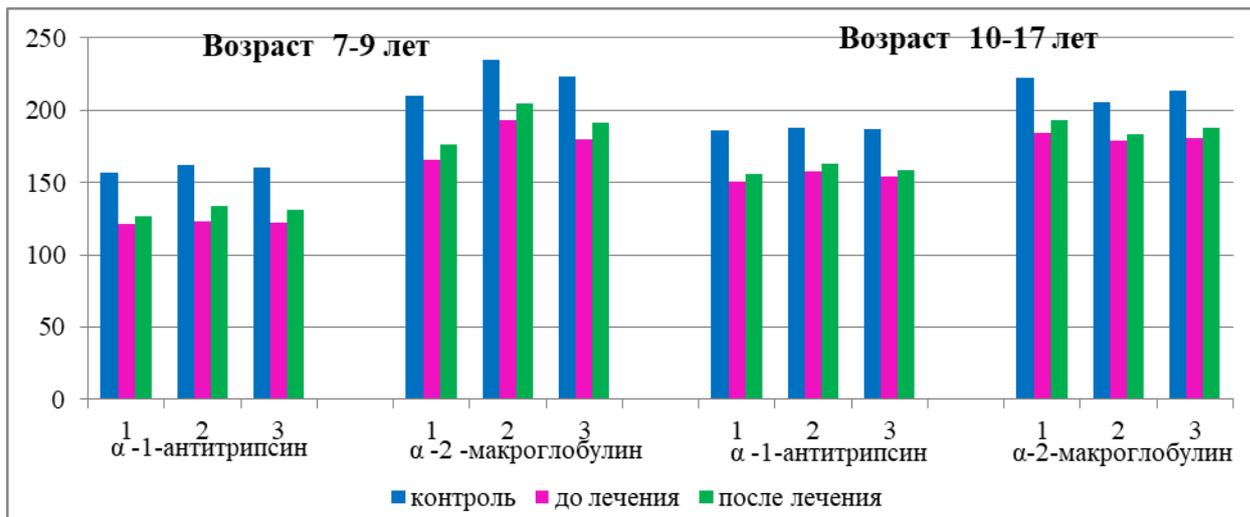


Рис.4.4. Изменение показателей ингибиторов протеаз в крови детей больных туберкулезом с хроническими конъюнктивитами.

Примечание: 1 – мальчики; 2 – девочки; 3 – обобщенная группа.

Полученные результаты исследования α-2-макроглобулина в возрасте 7-9 лет у мальчиков больных туберкулезом с хроническим конъюнктивитом показали, что средняя величина данного показателя была недостоверно меньше, результата группы без хронического конъюнктивита.

Отношение этого показателя достигало 79% в сравнении со значением группы без хронического конъюнктивита. Тогда как после лечения отмечается недостоверное увеличение показателя, и его соотношение с контролем составило 84%. При этом в группе девочек с хроническим конъюнктивитом показатель α-2-макроглобулина был недостоверно меньше, относительно показателя девочек без хронического конъюнктивита. Отношение показателя с хроническим конъюнктивитом к группе без хронического конъюнктивита составило 82%. После лечения показатель несколько повысился, составив 87% относительно группы контроля. Надо отметить, что у девочек данной группы отмечались более высокие уровни показателей по сравнению с мальчиками. При исследовании средних результатов α-2-макроглобулина в объединенной группе обоих полов с хроническим конъюнктивитом были выявлены закономерности аналогичные

в группах мальчиков и девочек отдельно. Показатель группы с хроническим конъюнктивитом до лечения относительно группы без хронического конъюнктивита составил 81%, а после лечения - 86% (рис. 4.4).

Из результатов исследования α -1-антитрипсина у мальчиков 10-17 лет больных туберкулезом с хроническим конъюнктивитом установлено, что среднее значение данного показателя было ниже, относительно подобного результата в группе без хронического конъюнктивита. По отношению к результатам без хронического конъюнктивита данный показатель составил 81%. Под воздействием иммуномодуляторов средний показатель недостоверно повысился и составил относительно группы без хронического конъюнктивита 84%. Величина показателя α -1-антитрипсина у девочек с хроническим конъюнктивитом этого же возраста была несущественно меньше, по сравнению с результатом группы без хронического конъюнктивита, их отношение составило 84%. После лечения показатель незначительно увеличился, и составил относительно контроля 87%. Различия показателей до лечения и контроля у девочек были несколько меньше, чем у мальчиков, однако, между показателями до и после лечения - одинаковые. При исследовании среднего показателя α -1-антитрипсина в обобщенной группе обоих полов с хроническим конъюнктивитом наблюдалось несущественно меньшее значение, чем в группе без хронического конъюнктивита, его отношение к результату без хронического конъюнктивита составило 83%. После лечения показатель повысился и составил относительно контроля 86% (рис. 4.4).

При исследовании α -2 -макроглобулина у мальчиков в возрасте 10-17 лет больных туберкулезом с хроническим конъюнктивитом выявили, что средняя величина этого показателя была несущественно меньше, среднего показателя по группе без хронического конъюнктивита. Отношение этого результата относительно показателя группы без хронического конъюнктивита составляло 83%. После проведенного лечения показатель в

группе мальчиков с хроническим конъюнктивитом недостоверно повысился и составил относительно группы без хронического конъюнктивита 87%. В этой же группе девочек с хроническим конъюнктивитом величина α -2-макроглобулина была незначительно меньше, относительно результата без хронического конъюнктивита. Их соотношение равнялось 87%. После лечения отношение составило 89%. В группах девочек величины показателей были меньше относительно показателей в группах мальчиков. По результатам учета средних значений α -2-макроглобулина в группе обоих полов с хроническим конъюнктивитом отмечались незначительно меньшие значения, по отношению к результатам группы без хронического конъюнктивита. Уровень этого показателя составлял 85% в сравнении с результатом группы без хронического конъюнктивита. После лечения уровень показателя повысился и составил относительно контроля 88% (рис. 4.4).

Заключение. Подводя итог по представленному материалу, можно заключить, что уровни системных показателей TNF- α и α -1-анти-трипсина в обеих возрастных группах у девочек были выше, чем у мальчиков. Показатели IL-10 и TGF- β 1, наоборот, в обеих возрастных группах преобладали у мальчиков в сравнении с девочками. Только показатель α -2-макроглобулина в младшей группе – 7-9 лет - был выше у девочек, а в старшей возрастной группе – 10-17 лет – преобладал у мальчиков. По всем изучаемым показателям уровни после лечения иммуномодуляторами изменялись в сторону улучшения и приближались к показателям контрольной группы. Эти изменения позволяют заключить, что применение иммуномодуляторов с учетом индивидуальной чувствительности, способствует улучшению цитокинового статуса и показателей ингибиторов протеаз в крови детей больных туберкулезом с хроническими конъюнктивитами.

§4.3. Изменение иммунологических показателей крови у детей и подростков больных туберкулёзом с хроническими эписклеритами

Результаты, полученные при обследовании детей больных туберкулезом в возрасте от 7 до 9 лет, показали, что у мальчиков, с хроническими эписклеритами средний уровень TNF- α в сыворотке крови был недостоверно выше, чем у мальчиков без хронических эписклеритов, и величина его относительно показателей без хронических эписклеритов составляла 116%. После лечения иммуномодуляторами показатель незначительно снизился и его отношение к уровню группы без хронического эписклерита составила 114% (рис. 4.5). В тоже время средняя величина TNF- α у девочек данной группы с хроническими эписклеритами также была недостоверно больше результата девочек без хронических эписклеритов, их уровень составлял 118% относительно результата группы без хронических эписклеритов. После лечения показатель снизился и составил относительно контроля 110%. Показатели у девочек были выше, чем у мальчиков. Из результатов средних значений TNF- α совместно мальчиков и девочек с хроническими эписклеритами наблюдалось недостоверное превышение среднего значения этого показателя относительно результата без хронического эписклерита, и отношение его к результату без хронического эписклерита равнялось 119%. После лечения показатель несущественно снизился и составил 111% относительно детей без хронического эписклерита.

Исследования IL-10 у детей больных туберкулезом в возрасте 7-9 лет показали, что у мальчиков с хроническими эписклеритами наблюдалось низкое значение среднего показателя по отношению к подобному результату без хронического эписклерита, их соотношение равнялось 84%.

После лечения отмечается незначительное повышение показателя, его отношение к контролю составило 88%. В той же группе девочек с

хроническим эписклеритом средний уровень IL-10 был незначительно ниже, чем без хронического эписклерита (рис. 4.5).

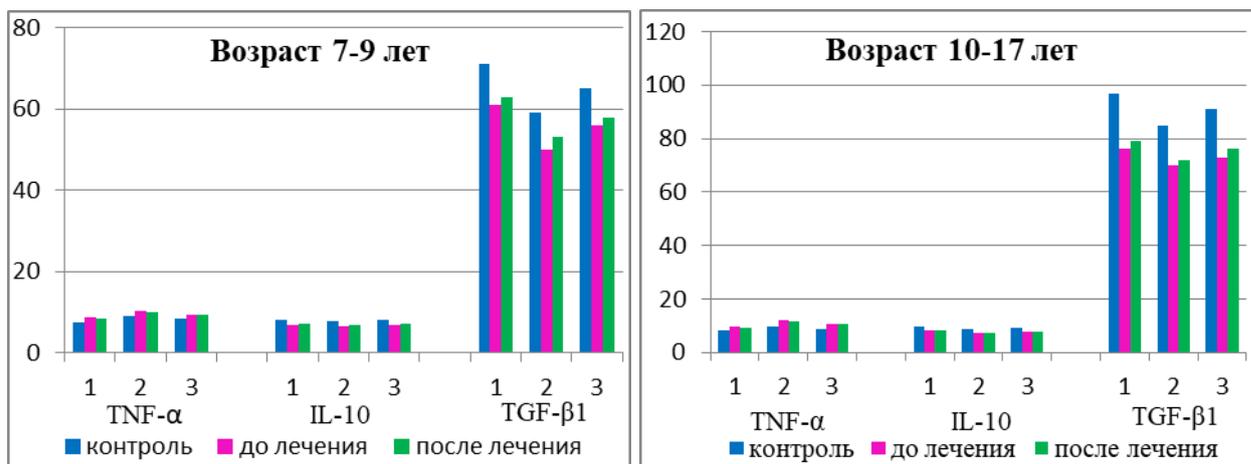


Рис.4.5. Изменение показателей TNF-α, IL-10 и TGF-β1 в крови детей больных туберкулезом с хроническими эписклеритами.

Примечание: 1 – мальчики; 2 – девочки; 3 – обобщенная группа.

Этот показатель также находился ниже, чем у мальчиков, и составлял относительно результата девочек без хронического эписклерита 87%. Показатель после лечения снизился, и составил относительно контроля 91%. При учете средних значений IL-10 в обобщенной группе детей с хроническими эписклеритами отмечался меньший уровень среднего значения этого показателя по сравнению с результатом группы без хронического эписклерита, их соотношение составляло 86%. После лечения соотношение показателя к контролю составило 90% (рис. 4.5).

Из полученных результатов исследования TGF-β1 у мальчиков 7-9 лет больных туберкулезом с хроническим эписклеритом установлено, что средний уровень этого показателя находился несущественно ниже относительно аналогичного результата без хронического эписклерита. Уровень этого показателя относительно результата без хронического эписклерита составлял 86%. После лечения показатель несущественно повысился и составил относительно группы контроля 89%. В группе девочек

с хроническим эписклеритом данный показатель был незначительно ниже, чем без хронического эписклерита, их соотношение равнялось 85%. Показатель после лечения незначительно повысился и составил 90% относительно девочек без хронического эписклерита. При рассмотрении обобщенных групп выявлено, что средняя величина TGF- β 1 при наличии хронического эписклерита была несущественно ниже, относительно результатов без хронического эписклерита, и их соотношение составило 86%. После лечения показатель повысился и его отношение к уровню контроля составил 89% (рис. 4.5).

У мальчиков в возрасте от 10 до 17 лет больных туберкулезом с хроническим эписклеритом, средний показатель TNF- α в сыворотке крови был выше среднего показателя группы без хронического эписклерита, и их соотношение равнялось 118%. После лечения иммуномодуляторами показатель недостоверно снизился и составил относительно контроля 115%. У девочек этой же группы с хроническим эписклеритом средняя величина TNF- α была незначительно выше показателя группы без хронического эписклерита, соотношение равнялось 121%. После лечения показатель понизился, и его отношение к показателю контрольной группы составило 117%. Уровень показателей у девочек был выше относительно показателей у мальчиков. Данные изменения демонстрируют, что у мальчиков наблюдается менее выраженная тенденция повышения показателей, чем у девочек. Анализ средних показателей TNF- α в обобщенной группе с хроническим эписклеритом позволил отметить незначительное превышение среднего уровня относительно значения без хронического эписклерита, и отношение между ними равнялось 120%. После лечения показатель несущественно понизился и составил относительно контроля 116% (рис. 4.5).

По результатам исследования IL-10 у детей больных туберкулезом в возрасте 10-17 лет установлено, что у мальчиков с хроническим эписклеритом отмечался уровень среднего показателя ниже по отношению к

результату без хронического эписклерита, и составлял 82% в сравнении с показателем без хронического эписклерита. После проведенного лечения иммуномодуляторами показатель незначительно повысился и составил относительно контроля 86%. У девочек с хроническим эписклеритом среднее значение IL-10 было меньше относительно результата без хронического эписклерита, соотношение равнялось 86 %. После лечения показатель повысился и составил относительно контроля 88%. Показатели были ниже, чем у мальчиков. По учету средних значений IL-10 совместно у мальчиков и девочек с хроническим эписклеритом было установлено, что средняя величина данного показателя в сравнении с величиной без хронического эписклерита составляла 84%, и после проведенного лечения повысилась до 87% относительно контроля (рис. 4.5).

По результатам исследования TGF- β 1 у больных туберкулезом с хроническим эписклеритом у мальчиков 10-17 лет установлено, что средний уровень этого показателя находился не значительно ниже аналогичного результата без хронического эписклерита. Отношение этого показателя к значению показателя без хронического эписклерита составляло 77%. Тогда как после лечения показатель незначительно повысился, и составил относительно уровня контроля 81%. У девочек данной группы с хроническим эписклеритом этот показатель также был незначительно ниже, относительно результата без хронического эписклерита, а соотношение показателей равнялось 82%. После лечения показатель повысился и составил относительно контроля 85%. В этой группе девочек наблюдалось менее значимое различие показателей, чем у мальчиков. Из данных исследования совместно мальчиков и девочек с хроническим эписклеритом средние результаты TGF- β 1 были не значительно ниже, относительно группы без хронического эписклерита, их отношение составляло 80 %. Показатель после лечения был несколько выше и его отношение к уровню контроля составило 84% (рис. 4.5).

В исследовании α -1-антитрипсина у мальчиков 7-9 лет больных туберкулезом с хроническим эписклеритом среднее значение этого показателя было недостоверно меньше, относительно результата без хронического эписклерита. Отношение этого показателя к результату без хронического эписклерита составляло 80%. После лечения показатель несущественно повысился, его отношение к уровню контроля равнялось 84%. У девочек этой же группы с хроническим эписклеритом показатель α -1-антитрипсина был несущественно меньше, относительно результата без хронического эписклерита. Соотношение составило 82%. После лечения иммуномодуляторами показатель незначительно повысился, отношение его к уровню контрольной группы составило 86%. Из результатов совместно мальчиков и девочек средняя величина α -1-антитрипсина при наличии хронического эписклерита была незначительно меньше, результата без хронического эписклерита, и данное соотношение составило 81%. После лечения показатель увеличился и соотношение с контролем составило 86% (рис. 4.6).

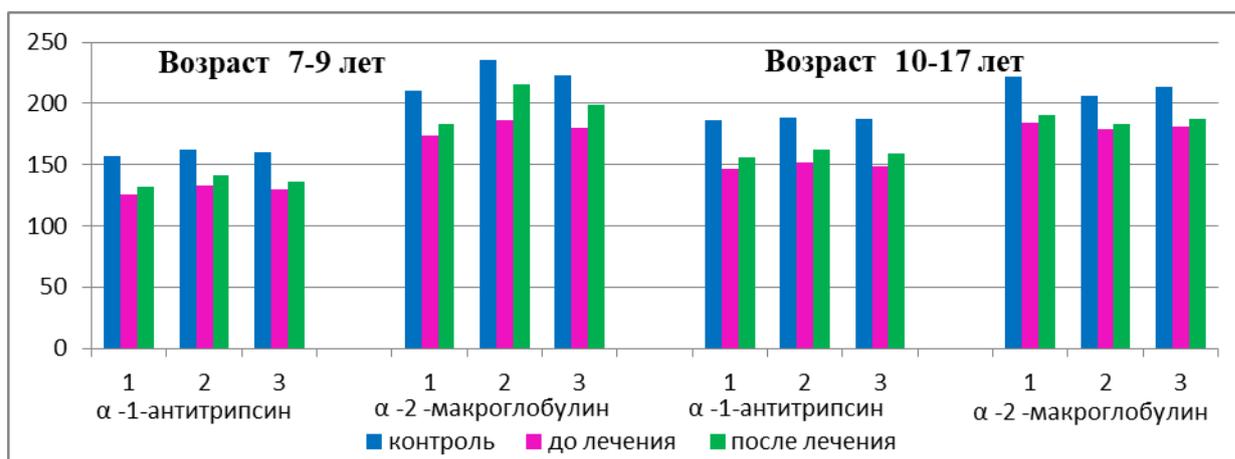


Рис.4.6. Изменение показателей ингибиторов протеаз в крови детей больных туберкулезом с хроническими эписклеритами.

Примечание: 1 – мальчики; 2 – девочки; 3 – обобщенная группа.

Из результатов исследования α -2-макроглобулина в возрасте 7-9 лет у мальчиков больных туберкулезом с хроническим эписклеритом среднее значение данного показателя было незначительно меньше, по отношению к

результату без хронического эписклерита.

По отношению к результату без хронического эписклерита уровень данного показателя составлял 83%. Показатель после проведенного лечения увеличился и его отношение к показателю контрольной группы равнялось 87%. При этом в группе девочек с хроническим эписклеритом уровень α -2 - макроглобулина был несущественно меньше, относительно результата без хронического эписклерита. Этот уровень по отношению к показателю без хронического эписклерита составил 79%.

После лечения показатель увеличился и соотношение его с уровнем группы девочек без хронического эписклерита равнялось 92%. По результатам средних показателей α -2 -макроглобулина группы обоих полов с хроническим эписклеритом был выявлен незначительно меньший показатель, относительно результата без хронического эписклерита, и это соотношение равнялось 81 %, а после лечения соотношение составило 90% (рис. 4.6).

При исследовании у мальчиков 10-17 лет больных туберкулезом с хроническим эписклеритом α -1-антитрипсина выявлено, что средняя величина данного показателя была ниже, относительно аналогичного значения группы без хронического эписклерита. Отношение данного показателя к показателю без хронического эписклерита составляло 79 %. После лечения показатель недостоверно повысился, и его соотношение с показателем контрольной группы составило 84%. У девочек этой возрастной группы с хроническим эписклеритом величина α -1-антитрипсина была несущественно ниже и составляла 81% относительно результата без хронического эписклерита. После лечения показатель повысился до уровня 86% относительно контроля. Также наблюдалось менее выраженное отличие показателей у девочек, чем у мальчиков. По результатам совместного исследования средних значений α -1-антитрипсина у мальчиков и девочек с хроническим эписклеритом отмечался показатель статистически недостоверно меньший, чем без хронического эписклерита. По сравнению с

показателем группы без хронического эписклерита его уровень составлял 83%, тогда как после лечения он повысился до 85% относительно контроля (рис. 4.6).

На основании результатов исследования α -2-макроглобулина у мальчиков в возрасте 10-17 лет больных туберкулезом с хроническим эписклеритом средний уровень этого показателя был достоверно меньше, относительно показателя без хронического эписклерита, их соотношение равнялось 83%. После лечения показатель повысился и составил относительно контрольной группы 86%. В данной группе девочек с хроническим эписклеритом средний уровень α -2-макроглобулина был незначительно ниже относительно результата в группе без хронического эписклерита. Отношение этих результатов составляло 87%. После лечения отношение показателя к уровню контроля составило 89%. Уровни показателей в группах девочек был ниже относительно мальчиков. При учете среднего показателя α -2-макроглобулина в совместной группе мальчиков и девочек с хроническим эписклеритом установлено, что его величина была незначительно меньше показателя группы без хронического эписклерита, и соотношение равнялось 85%. После лечения показатель достоверно повысился и его отношение к уровню контроля составило 87% (рис. 4.6).

Заключение. Резюмируя представленный материал, можно сказать, что уровни системных показателей TNF- α и α -1-антитрипсина в обеих возрастных группах у девочек были выше, чем у мальчиков. Показатели IL-10 и TGF- β 1, наоборот, в обеих возрастных группах преобладали у мальчиков в сравнении с девочками. Только показатель α -2-макроглобулина в младшей группе – 7-9 лет - был выше у девочек, а в старшей возрастной группе – 10-17 лет – преобладал у мальчиков. По всем изучаемым показателям уровни после лечения иммуномодуляторами изменялись в сторону улучшения и приближались к показателям контрольной группы. Эти изменения позволяют заключить, что применение иммуномодуляторов с

учетом индивидуальной чувствительности, способствует улучшению интерлейкинового статуса и показателей ингибиторов протеаз в крови детей больных туберкулезом с хроническими конъюнктивитами. Надо отметить, что различия между системными показателями как цитокинов, так и ингибиторов протеаз были статистически недостоверными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ доступной нам литературы указывает, что показатели частоты и клинического течения общеофтальмологической патологии среди больных туберкулёзом изучались в возрастных группах от 18 и старше. Между тем среди детей и подростков больных туберкулёзом частота сопутствующей патологии и их взаимосвязи с основным заболеванием имеют важное значение для познания патогенеза процесса. Выяснение условий формирования общей офтальмологической патологии у детей и подростков, больных туберкулёзом позволит разработать ранний диагностический алгоритм и оптимальное лечение.

Объем проведенных исследований в первую очередь включал проведение офтальмологических исследований, направленных на оценку основных клинических проявлений глазной патологии, имеющейся у детей и подростков, больных туберкулезом. Вторая часть исследований была посвящена лабораторной диагностике интерлейкинового статуса и ингибиторов протеаз, с целью изучения патогенетических механизмов развития глазной патологии у детей и подростков, больных туберкулезом. В третьей части исследований проводили оценку эффективности комплексного лечения с применением иммуномодуляторов с учетом индивидуальной чувствительности к ним у больных детей. Четвертая часть исследований была посвящена оценке качества жизни и отрицательных факторов развития офтальмопатологии у детей, страдающих туберкулезом.

В качестве объекта исследования, в соответствии с поставленной целью, были обследованы 1690 детей и подростков (985 мальчиков и 705 девочек) с верифицированным диагнозом туберкулеза легочной и внелегочной локализации, находившихся на лечении в Андижанском областном центре фтизиатрии и пульмонологии в период с 2007 по 2022 гг. Возраст обследованных колебался от 1 года до 17 лет.

Среди обследованных 1690 детей и подростков больных туберкулёзом, патология глаз была выявлена в 973 случаях, что составило 57,6%. Нами установлено, что наиболее часто встречающимися заболеваниями глаз среди детей и подростков, больных туберкулёзом, являются хронические блефариты – 25,7% и хронические конъюнктивиты – 20,1%. Наряду с воспалительными заболеваниями придаточного аппарата глаза у 285 (16,9%) детей и подростков были установлены воспалительные заболевания склеры. При этом у 194 (68,1%) детей и подростков диагностированы эписклериты, а у 91 (31,9%) склериты.

С целью определения индивидуальной чувствительности лимфоцитов к иммуномодуляторам у детей различных групп в возрасте от 4 до 17 лет определяли чувствительности лимфоцитов к иммуномодуляторам, проводили т.н. "нагрузочные тесты" с исследуемыми препаратами, по изменению функций Е-розеткообразования. Чувствительность определяли к препаратам, наиболее часто применяемым в клинической практике педиатров: циклоферон, тималин, иммуномодулин, иммунал, интерферон, полиоксидоний.

В возрастных группах 4-6 лет у большей доли детей выявлена чувствительность к циклоферону (индуктор интерферона) – 46%. Также значительную долю чувствительности в этих группах выявили к препаратам тимуса - тималину 43,8%, и к иммуномодулину – 41,9%. Чувствительность к иммуналу (35,5%) и интерферону (37,6%) была у несколько меньшего числа детей этого возраста. В возрасте 7-9 лет наибольшие доли пришлись на иммунал (57,1%), и также препараты тимуса - тималин (51,4%) и иммуномодулин (45,7%), чувствительность к циклоферону установлена у 42,9% и интерферону 43,2% детей этой группы. У детей 10-14 лет чувствительность к тималину выявлена в 57,7% случаев. В этой возрастной группе отмечен высокий процент чувствительности к интерферону – в 53,8%, к циклоферону – в 46,2% и к иммуномодулину - в 42,3%, к иммуналу – в

34,6%. В возрастной группе 15-17 лет были отмечены более высокая чувствительность к иммуномодуляторам, чем в группах нижних возрастных группах. Так чувствительность к тималину обнаружена в 59,4%, к циклоферону – в 56,5%, к иммуналу – в 51,2, а к циклоферону – в 48,3% и к иммуномодулину - в 47,1%.

Необходимо отметить, что чувствительность к полиоксидонию во всех возрастных группах выявлена в наименьшем числе исследований, соответственно по возрастам – 26,8%, 36,5%, 25,7% и 26,9%.

Исследование динамики цитокинов и ингибиторов протеаз под влиянием иммуномодуляторов в изучаемой когорте проведено в двух аспектах: изучение локальных показателей в слезной жидкости и системных – в крови.

Из результатов исследования установлено, что применение иммуномодуляторов с учетом индивидуальной чувствительности у детей больных туберкулезом с хроническим блефаритом приводит к изменению показателей цитокинов и ингибиторов протеаз в слезной жидкости.

Анализ показателей выявил следующие закономерности: применение иммуномодуляторов способствует снижению провоспалительного цитокина TNF- α , и повышению противовоспалительного IL-10 и TGF- β 1, а также увеличению показателей ингибиторов протеаз α -1-антитрипсина и α -2-макроглобулина. Статистически достоверные изменения цитокинов отмечались у детей начиная с возрастной группы 7-9 лет, а ингибиторов протеаз – с 10-14 лет. Обращает внимание, что однозначных закономерностей, как в величине самих показателей, так и в степени их изменений после лечения между мальчиками и девочками по изученным характеристикам не отмечается. Но однозначно отмечаются достоверные изменения, указывающие на приближение показателей после лечения к уровням контрольных групп по всем изученным параметрам интерлейкинового статуса и показателей ингибиторов протеаз. Выявленные

сдвиги обеспечивают уменьшение локального воспалительного процесса в глазах. Соответственно можно заключить, что лечение хронических блефаритов у детей и подростков больных туберкулезом иммуномодуляторами с учетом индивидуальной чувствительности способствует улучшению клинического состояния и быстрейшему излечению.

В результате применения иммуномодуляторов с учетом индивидуальной чувствительности у детей, больных туберкулезом с хроническим конъюнктивитом, отмечаются изменения показателей интерлейкинов и ингибиторов протеаз в слезной жидкости. В результате анализа показателей установлены следующие закономерности: применение иммуномодуляторов способствует уменьшению воспалительного процесса в глазах, что проявляется в снижении провоспалительного цитокина TNF- α , и повышении противовоспалительного интерлейкина IL-10 и TGF- β 1, а также увеличении показателей ингибиторов протеаз α -1-антитрипсина и α -2-макроглобулина. Статистически достоверные изменения цитокинов после лечения иммуномодуляторами отмечались у детей начиная с 7-ми лет, а ингибиторов протеаз – с 10-летнего возраста. Надо отметить, что определенных закономерностей, как в величине самих показателей, так и в степени их изменений после лечения между мальчиками и девочками по изученным характеристикам не отмечается. Однако, отмечается явное приближение показателей после лечения к уровням контрольных групп по всем изученным параметрам цитокинового статуса и показателей ингибиторов протеаз. Отмеченные изменения цитокинового статуса и ингибиторов протеаз в слезной жидкости указывают на снижение локальных воспалительных процессов в глазах. Следовательно, можно заключить, что лечение хронических конъюнктивитов у детей и подростков больных туберкулезом иммуномодуляторами с учетом индивидуальной чувствительности способствует быстрейшему снятию воспалительного

процесса и улучшению клинического состояния органа зрения.

При исследовании у детей и подростков, больных туберкулезом с хроническими эписклеритами, можно отметить определенные закономерности в динамике цитокинов и ингибиторов протеаз в слезной жидкости. Установлено, что у дошкольников (4-6 лет) эффекты применения иммуномодуляторов были статистически недостоверными как в сравнении с исходными уровнями, так и относительно контрольной группы. Достоверные изменения показателей выявлялись, начиная с возраста 7-10 лет, и, с увеличением возраста, эффекты были стабильно достоверными. Гендерные различия в уровнях показателей в различных возрастных группах и по различным признакам не однозначны, но чаще отмечались более высокие уровни показателей у девочек в сравнении с мальчиками, тогда как различия в показателях до лечения и после более выраженными были чаще у мальчиков. Из сказанного следует, что применение иммуномодуляторов с учетом индивидуальной чувствительности у детей и подростков больных туберкулезом для лечения хронических эписклеритов является целесообразным и приводит к нормализации показателей про- и противовоспалительных цитокинов, а также ингибиторов протеаз в слезной жидкости. Данные эффекты способствуют снижению воспалительного процесса в эписклере глаза, что, несомненно, дает хороший клинический результат.

Исследования системных цитокинов и ингибиторов протеаз в крови обследуемой когорты позволили получить определенные результаты. У детей в возрасте 7-17 лет, больных туберкулезом с наличием хронического блефарита, отмечаются недостоверные изменения системных цитокинов и ингибиторов протеаз в сравнении с контролем – детьми больными туберкулезом, но без каких-либо заболеваний глаз. Лечение иммуномодуляторами с учетом индивидуальной чувствительности к ним дает определенные положительные сдвиги в показателях изученных

цитокинов и ингибиторов протеаз. Большинство из показателей после лечения по уровню приближаются к значениям контрольной группы, т.е. детям без хронического блефарита. В крови не выявлено стабильных закономерностей в динамике и уровнях показателей между мальчиками и девочками, а также между возрастными группами.

У детей с хроническими конъюнктивитами уровни системных показателей TNF- α и α -1-антитрипсина в обеих возрастных группах у девочек были выше, чем у мальчиков. Показатели IL-10 и TGF- β 1, наоборот, в обеих возрастных группах преобладали у мальчиков в сравнении с девочками. Только показатель α -2-макроглобулина в младшей группе – 7-9 лет - был выше у девочек, а в старшей возрастной группе – 10-17 лет – преобладал у мальчиков. По всем изучаемым показателям уровни после лечения иммуномодуляторами изменялись в сторону улучшения и приближались к показателям контрольной группы. Эти изменения позволяют заключить, что применение иммуномодуляторов с учетом индивидуальной чувствительности, способствует улучшению цитокинового статуса и показателей ингибиторов протеаз в крови детей больных туберкулезом с хроническими конъюнктивитами.

Анализ данных обследования детей и подростков, страдающих хроническими эписклеритами на фоне туберкулеза показал, что уровни системных показателей TNF- α и α -1-антитрипсина в обеих возрастных группах у девочек были выше, чем у мальчиков. Показатели IL-10 и TGF- β 1, наоборот, в обеих возрастных группах преобладали у мальчиков в сравнении с девочками. Только показатели α -2-макроглобулина в младшей группе – 7-9 лет - был выше у девочек, а в старшей возрастной группе – 10-17 лет – преобладал у мальчиков. По всем изучаемым показателям уровни после лечения иммуномодуляторами изменялись в сторону улучшения и приближались к показателям контрольной группы. Эти изменения позволяют заключить, что применение иммуномодуляторов с учетом индивидуальной

чувствительности, способствует улучшению цитокинового статуса и показателей ингибиторов протеаз в крови детей больных туберкулезом с хроническими конъюнктивитами. Надо отметить, что различия между системными показателями как цитокинов, так и ингибиторов протеаз были статистически недостоверными.

Подводя итог сказанному выше, можно заключить, что при наличии офтальмологической патологии воспалительного генеза, отмечаются определенные сдвиги показателей системных цитокинов. Так до лечения отмечается повышение провоспалительных цитокинов во всех возрастных и половых группах. В исследуемых группах показатели противовоспалительного IL-10, TGF- β 1 и ингибиторов протеаз до лечения были ниже показателей детей больных туберкулезом, но без глазной патологии, что указывает на наличие иммунологических сдвигов. Показатели после лечения иммуномодуляторами с учетом индивидуальной чувствительности имели динамику в сторону улучшения, т.е. провоспалительные – снижались, а противовоспалительные цитокины и ингибиторы протеаз увеличивались. Несмотря на недостоверные отличия показателей, выявленные тенденции говорят с одной стороны, о том, что системные сдвиги незначительны при офтальмологической патологии у больных туберкулезом, с другой – об эффективности применения иммуномодуляторов с учетом индивидуальной чувствительности в комплексном лечении данной категории больных.

повышенного риска развития заболеваний органа зрения. Данная программа профосмотра должна включать введение первичной информации об обследуемом, список необходимых ему лабораторных и инструментальных исследований, а также перечень осмотров врачами узких специальностей, включая консультацию офтальмолога. При наличии заболевания органа зрения или факторов группы риска пациенту выдаются рекомендации по лечебно-оздоровительному лечению.

С учетом вышеперечисленного в целях профилактики офтальмопатологии считаем необходимым проведение обязательных углубленных предварительных и периодических осмотров детей при поступлении в школу и дошкольные учреждения часто болеющих детей, улучшение социально-экономических условий, повышение жизненного уровня населения.

Таким образом, изложенные в данном исследовании результаты о распространении, структуре и особенностях клинического течения заболеваний глаз у детей и подростков, больных туберкулезом, особенностях интерлейкинового статуса и ингибиторов протеаз позволили сделать ряд конкретных выводов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдисамадов А.А, Касимова М.С., Мухтаров Д.З. Клиническая характеристика туберкулёза органа зрения после COVID-19. //Инфекция, иммунитет и фармакология. -2022.-№2.-С. 6-11.
2. Абдисамадов А.А, Касимова М.С., Мухтаров Д.З. Совершенствование диагностики туберкулёза органа зрения. //Вестник Ташкентской Медицинской Академии.-2022.- №6.-С. 21-23.
3. Аджаблаева Д.Н. Оценка качества жизни подростков с туберкулезом органов дыхания. // Детские инфекции.- 2017.-№2.- С.-57-59.
4. Аджаблаева Д.Н. Показатели качества жизни детей и подростков при использовании различных методов выявления туберкулеза. //Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. -2018.- № 1.- С. 159-166.
5. Аджаблаева Д.Н. Показатель качества жизни во фтизиопедиатрии //Туберкулез и болезни легких. -2018.-№2, (96).-С.32-35.
6. Азнаурян И.Э., Баласанян В.О., Маркова Е.Ю., Попова Н.А., Сидоренко Е.И. Диагностика и лечение содружественного косоглазия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 64 с.
7. Александров Е.И., Устинова Е.И., Медведева Р.Г. и др. Особенности лечебно-диагностической помощи больным туберкулёзом глаз в федеральном туберкулёзном санатории «Выборг-3» на современном этапе // Большой целевой журнал о туберкулёзе-2000.- №10.-С32- 37.
8. Александрова Т.Е., Ходжаев Н.С. Вопросы патогенетического лечения туберкулёзных увеитов. // Российский офтальмологический журнал.- 2016.-№3. –С 75-79.
9. Александрова Н.Н., Еременко К.Ю. Офтальмологическая помощь в детском саду комбинированного вида. // Российская детская офтальмология. -2020.- №1.-С. 14-17.

10. Амосова Е.А., Бородулина Е.А., Ураксина М.В. Особенности ранней диагностики туберкулезной инфекции и показатели здоровья детей в период адаптации к школе. //Педиатрия. -2020.-№3, (99).-С.130-133.

11. Апрельев А.Е., Сетко Н.П., Пашина Р.В., Исеркепова А.М., Ясин И.А.А. Нарушение вегетативной нервной системы как фактор риска развития и прогрессирования миопии. //Медицинский вестник Башкортостана.-2016.-№1. - С.157-159.

12. Апрельев А.Е., Сетко Н.П., Исеркепова А.М. Возможности консервативных методов лечения в восстановлении зрительных функций при приобретенной миопии. //Практическая медицина. -2019.- №1, (Том.17).-С. 49-51.

13. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. //Туберкулез и болезни легких. -2019.-№9,(97).-С.59-67.

14. Ароян А.Р., Леонтьева Е.С., Мордык А.В. Изменение подходов к химиотерапии у детей раннего возраста в течение 30-летнего периода. //Туберкулез и болезни легких.- 2018.-№10,(96).-С.20-22.

15. Афанасьев Е.И., Русских О.Е. Эпидемическая ситуация по туберкулезу внелегочных локализаций в Удмуртской Республике. //Туберкулез и болезни легких.- 2019.-№11,(97).-С.60-61.

16. Бабушкин А.Э. К вопросу о клинической диагностике конъюнктивитов. //Точка зрения. Восток - Запад. -2021.-№3.-С.71-74. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-3-71-74>.

17. Бахритдинова Ф.А., Ибрагимова Л.О. Результаты комбинированного лечения туберкулезных хориоретинитов. //Вопросы клинической офтальмологии.-2012.-№ 6.-С.50-54.

18. Бахритдинова Ф.А., Эгамбердиева С.М., Оралов Б.А., Хусаинова А.С. Особенности местного иммунитета глазного яблока и его роль в

развитии воспалительных заболеваний. //Точка зрения Восток-Запад.-2020.- № 4.- С. 62-65. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2020-4-62-65>.

19. Бейсенбаева Б.С. Байгабыл Ж.Б. Туберкулезные поражения глазного яблока. //Офтальмологический журнал Казахстана.-2019. -№1-2 (56).-С.74-76.

20. Бикбов М.М., Мальханов В.Б., Бабушкин А.Э. Конъюнктивиты: дифференциальная диагностика и лечение. М.: Апрель, 2015.- 107 с.

21. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Зайнутдинова Г.Х., Матюхина Е.Н. Анализ динамики некоторых воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза в Республике Башкортостан. //РМЖ. Клиническая офтальмология.-2016.-№1.-С.34-39.

22. Будник Т. В. Результаты сопоставления фенотипических и клинических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани, микроэлементной обеспеченности и офтальмологических данных у детей с прогрессирующей миопией. // Перинатология и педиатрия. - 2014. - № 2. - С. 41-45.

23. Бурылова Е.А., Черноскутова Э.А. Туберкулёзные поражения глаз в Свердловской области. / «Туберкулёз сегодня». Материалы VII Российского съезда фтизиатров. - Москва, 2003. - С. 207 - 208.

24. Вихарева Е.Г., Винярская И.В., Третьякова Т.В., Черников В.В. Оценка качества жизни детей старшего школьного возраста в Удмуртской Республике. // Пробл. соц. гиг., здравоохран. и истории мед.- 2016. - №2.- С. 74-76.

25. Вихарева Е.Г., Винярская И.В., Третьякова Т.В., Черников В.В. Взаимосвязь показателей качества жизни и школьной успеваемости подростков. //Российский педиатрический журнал. – 2017.- №2.-С. 90-93.

26. Владимирский М.А., Шипина Л.К., Александров А.А. и др. Применение полимеразной цепной реакции в диагностике и контроле за эффективностью лечения туберкулёза /Химиотерапия туберкулеза. Под ред.

М.И.Перельмана. Тез. докл. М., 2020. - С.89 - 90.

27. Волкова Л.П. Современная организация охраны зрения детей. Профилактика миопии как болезни регуляции. // Российская детская офтальмология. - 2020. - № 1. – С. 5-13.

28. Воронцова Т.Н., Бржский В.В. К вопросу об обоснованности применения симпатомиметиков в лечении привычно-избыточного напряжения аккомодации. //Российский офтальмологический журнал. -2016-№4. –С. 80-89.

29. Выренкова Т.Е. Туберкулёз глаз. // Туберкулёз: Руководство для врачей под ред. А.Г.Хоменко. М.: «Медицина», 1996. -С.398-410.

30. Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю., Стерликова С.С., Евсеева Н.И. Характеристика туберкулезных процессов у источников инфекции и у заболевших детей при различной продолжительности контакта. //Туберкулез и болезни легких.- 2018.-№9, (96).-С.17-22.

31. Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Галкин В.Б., Бельтюков М.В., Кудлай Д.А., Яблонский П.К. Туберкулез у детей в Северо Западном регионе Российской Федерации: эпидемиология и эффективность диагностических мероприятий. //Педиатрия.-2019.-№3, (98).-С.274-279.

32. Дубко Д.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П. Клиническая эффективность применения различных физиотерапевтических методов воздействия при аккомодационных нарушениях у детей со школьной миопией в зависимости от нервно-вегетативного состояния организма //Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 4. – С. 68–71.

33. Дубко Д.А., Смолякова Г.П., Кашура О.И., Мазурина О.В. Роль вегетативной нервной системы при прогрессировании школьной миопии у детей. //Современные технологии в офтальмологии.- 2019.-№2. – С. 133-138.

34. Егоров В.В., Дубко Д.А., Смолякова Г.П. К вопросу об участии вегетативной нервной системы в механизмах прогрессирования школьной

близорукости. //Здравоохранение Дальнего Востока -2017.-№4, (74). – С. 36-41.

35. Захарова О.П., Жемков В.Ф., Михайлова С.В., Нергачева В.В. Эффективность различных скрининговых методов раннего выявления туберкулеза у детей 8-17 лет на примере Санкт-Петербурга. //Туберкулез и болезни легких.- 2019.-№6, (97).-С.56-57.

36. Зборовская А. В., Коновалова Н. В., Пилькевич Т. С., Дорохова А. Э., Юрченко Л. А. Заболеваемость глаз у больных с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией. //Офтальмол. журн. — 2016. — № 4. — С. 29-31.

37. Зубань О.Н., Белиловский Е.М., Грабарник А.Е., Чотчаев Р.М., Родченков А.В. Эпидемиология внелегочного туберкулеза в мегаполисе. //Туберкулез и болезни легких.-2019.-№12, (97).-С.55-56.

38. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Аксенова Ю.М., Иващенко Ж.Н., Фотина С.А. Вариации индекса Кердо как показателя баланса вегетативной нервной системы у детей и подростков с прогрессирующей миопией // Глаз. – 2013. – № 2. – С. 22-27.

39. Ионова О.Г., Хокканен В.М., Соловьёва М.В. и др. Использование глутоксима в терапии больных туберкулёзными хориоретинитами. / Научные труды Всероссийской науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы выявления, диагностики и лечения внелёгочного туберкулёза». СПб., 2006. -С. 163-166.

40. Казанцева Э.П., Фролов А.М., Фролов М.А., Волкова А.В., А. Фадлих. Роль некоторых системных заболеваний в этиологии хронического блефарита. //Точка зрения. Восток - Запад.-2023- № 2. –С.62-65. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-2-62-65>.

41. Кащенко М.А., Кащенко Т.П., Магарамова М.Д., Педанова Е.К., Голяховский С.Е. Влияние плеоптического лечения на светочувствительность сетчатки у детей с амблиопией различной степени. // Российская детская офтальмология 2019. - № 3.- С. 25-27.

42. Кононова Н.Е., Сомов Е.Е. К оценке результатов лечения детей,

страдающих амблиопией, связанной с содружественным косоглазием. //Педиатр.- 2017.-№5, (8).-С.25–29.

43. Кононова Н.Е., Сомов Е.Е. Клиника и лечение детей дошкольного возраста с монолатеральным и альтернирующим содружественным косоглазием. // Российская детская офтальмология. – 2020. - №2.- С. 7-11.

44. Корсакова Н.В., Александрова К.А. Осевая прогрессирующая миопия: современные аспекты этиопатогенеза. // Офтальмохирургия. – 2017. –№2.–С.67-73.

45. Краморенко Ю.С., Азнабакиева М.М. Иммуноферментный анализ и возможности его использования в офтальмологии. //Офтальмологический журнал Казахстана.-2014.- № 1-2 (45).- С.67-70.

46. Краморенко Ю.С., Алдашева Н.А., Степанова И.С., Азнабакиева М.М. Состояние локального иммунного статуса у лиц с различным уровнем секреции слезной жидкости, проживающих в крупном мегаполисе. //Офтальмологический журнал Казахстана.-2017.-№ 1-2 (51).- С.31-34.

47. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). //Педиатрия.- 2020-№3, (99).- С. - 121-129.

48. Кульчавеня Е.В. Служба внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке. //Туберкулез и болезни легких. -2019.-№1, (97).-С.7-11.

49. Кузнецова О.С., Солодкова Е.Г., Фокин В.П., Балалина С.В. Клинико-функциональная оценка нарушений аккомодации при аметропиях. //Саратовский научно-медицинский журнал. -2020.-№1, (16).-С.227–231.

50. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Взаимосвязь между иммуногенезом и системой гомеостаза: Единая система защиты организма // Успехи соврем, биологии. - 2021. - Т.92. - Вып. 2. - С.243 - 260.

51. Кутузова Ю.В., Смолякова Г.П., Егоров В.В., Дубко Д.А. Клиническое обоснование влияния вегетативного тонуса на эффективность

физических факторов при аккомодационных нарушениях у детей школьного возраста с миопией. -//Российская детская офтальмология. – 2019. - № 4. С. 36-41.

52. Лапшина И.С., Замыслова Ю.Н., Мякишева Т.В., Парамонов А.В., Андреев В.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в Калужской области в 2014-2018 гг. //Туберкулез и болезни легких.-2019.-№10, (97).-С.31-36.

53. Либман Е.С., Гальперин М.Р., Гришина Е.Е., Сенкевич Н.Ю. Подходы к оценке качества жизни офтальмологических больных. //Клин, офтальмология. - 2012. - Т. 3. - № 3. - С.119 - 121.

54. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность по зрению в населении России. /VIII съезд офтальмологов России. Тез. докл. Москва, 2015. - С.78 -79.

55. Лоптева И.Н. Туберкулёзные заболевания глаз у больных туберкулёзом органов дыхания в Санкт-Петербурге. //Новые технологии в диагностике и лечении туберкулёза различных органов и систем. Под ред. А.В.Васильева. Тез. научн. работ. СПб., 1998. - Т.2. - С.75 - 76.

56. Майчук Ю.Ф. Конъюнктивиты: современная лекарственная терапия. Изд. 2-е, дополн. М., -2014.-54 с.

57. Маркова Е.Ю., Мягков А.В., Авакянц Г.В. Перспективы управления периферическим дефокусом у детей с гиперметропией. //The eye (Глаз).- 2020.-№3, (22).-С.26–32. doi: 10.33791/2222-4408-2020-3-26-32.

58. Миррахимова С.Ш., Бахритдинова Ф.А., Назирова С.Х., Максудова З.Р., Хаджимухамедов Б.Б. Клинический мониторинг локального иммунного ответа в слезной жидкости после эксимерлазерных операций. //Advanced Ophthalmology.-2023.- № 3, Том 3.- С.180-184.

59. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Зангиева З.А. Нефротоксические свойства противотуберкулезных препаратов. //Туберкулез и болезни легких. 2019.-№10, (97).-С.59-65.

60. Николаян Л.Т. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Армении за 16 лет (2002-2017 гг.). //Туберкулез и болезни легких. 2019.-№4, (97).-С.5-11.

61. Обрубов С.А., Хамнагдаева Н.В., Семенова Л.Ю., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Рогожина И.В., Чиненов И.М. Приобретенная близорукость у детей при различных исходных состояниях иммунной системы: сравнительная иммунологическая характеристика. //Российская детская офтальмология.-2016.- № 1.- С.15-20.

62. Обрубов С.А., Хоконова Е.А., Хамнагдаева Н.В., Чиненов И.М.. Эффективность комплексного лечения детей с прогрессирующей близорукостью на фоне вторичной иммунной недостаточности. //Российская детская офтальмология. -2020. -№1. - С. 18-23.

63. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Полуэктова Ф.А., Хитева А.Ю., Виечелли Е.А. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции. //Туберкулез и болезни легких. -2018.-№6, (96).- С.17-20.

64. Панова И.Е. Пути оптимизации диагностики и лечения туберкулёза глаз // Автореф. ... дисс. докт. мед. наук. Москва, 1998. - 39 с.

65. Парфенова Т.А. Возможности современного диагностического скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в Оренбургской области. //Педиатрия. -2019.-№4, (98).-С.236-239.

66. Паштаев Н.П., Куликова И.Л. Рефракционная хирургия у детей с гиперметропией. В кн. Офтальмопатология детского возраста. Под ред. Сомова Е.Е. СПб.: Человек; 2019: 281–296.

67. Поддубная Л.В., Шилова Е.П., Кудлай Д.А., Дубакова Г.Ф., Егошина И.Ю. Туберкулез у детей и подростков последнего десятилетия. //Туберкулез и болезни легких.- 2019.-№12, (97).-С.63-64.

68. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Лебедев О.И., Мордык А.В. Туберкулез глаз. //Вестник офтальмологии.-2016.-№3, (132).-С.103-107.

69. Решетова П.С., Золотухина А.А., Соболева Е.В. Стресс как фактор снижения качества зрения. //Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области.- 2018. - №3 (22). – С. 49-51.

70. Рожкова Г.И., Лозинский И.Т., Грачева М.А. Функциональная коррекция нарушенного бинокулярного зрения: преимущества использования новых компьютерных технологий // Сенсорные системы. – 2015. –№ 2, Т. 29. – С. 99-121.

71. Русских О.Е., Николенко Н.Ю. Туберкулез глаз: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы). //The EYE.-2021.-№2, (23).-С.41-45. <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2021-2-41-45>.

72. Санталова Г.В., Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Бадаева Д.С., Бородулин Б.Е., Гасилина Е.С. Ревматические заболевания и туберкулезная инфекция у детей и взрослых. //Туберкулез и болезни легких.- 2019.-№2, (97).-С.50-55.

73. Самойлов А.Я., Юзефова Ф.И., Азарова Н.С. Туберкулёзные заболевания глаз. //Ленмедгиз, 1963. - 256 с.

74. Сетко Н.П., Ясин И.А., Булычева Е.В., Апрелев А.Е. Физиолого-гигиенические аспекты формирования миопии у учащихся. // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – № 7 (304). – С. 18-22.

75. Сидоренко Е.И., Гусева М.Р., Асташева И.Б., Жильцова Е.Ю., Обрубов С.А. Этиология, клиника, лечение и меры профилактики конъюнктивитов у детей дошкольного и школьного возраста. // Российская детская офтальмология. -2016- № 4.-С. 14-31.

76. Ситка М.М., Бодрова С.Г., Поздеева Н.А. Эффективность различных способов оптической коррекции прогрессирующей миопии у детей и подростков на основе сравнительной оценки исследования аккомодации и длины глаза. //Офтальмология.-2018.- №2S, (15).-С.65-72.

77. Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Обрубов С.А., Татаринчик А.А., Цамерян А.П., Маркелова С.В. Гигиенические факторы формирования

функциональных отклонений и хронических заболеваний глаза у школьников и студентов в современных условиях // Российская детская офтальмология. – 2019. – № 1. – С. 22-27.

78. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Сеницын М.В., Кудлай Д.А., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Скрининг туберкулезной инфекции с различными вариантами применения аллергена туберкулезного рекомбинантного у детей и подростков в г. Москве. //Педиатрия.- 2020.-№2, (99).-С.136-146.

79. Солодкова Е.Г., Кузнецова О.С., Фокин В.П. и др. Анализ состояния аккомодации с гиперметропией. //Современные технологии в офтальмологии. -2019.-№5.-С.227–230.

80. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгалюк И.Ф., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. //Педиатрия. -2019.-№4, (98).-С.229-235.

81. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Яблонский П.К. Иммунодиагностика туберкулеза: десятилетний опыт применения иммунологических тестов в России. //Туберкулез и болезни легких.-2019.-№5, (97).-С.58-65.

82. Солонко И.И., Гуревич Г.Л., Скрыгина Е.М., Дюсьмикеева М.И. Внелегочный туберкулез: клинико-эпидемиологическая характеристика и диагностика. //Туберкулез и болезни легких.- 2018.-№6,(96).-С.22-28.

83. Сомов Е.Е., Кононова Н.Е. К вопросу об амблиопии, ее закономерностях и лечения. //Российская детская офтальмология.-2021.-№2.- С.15–21. doi: 10.25276/2307-6658-2021-2-15-21.

84. Сомов Е.Е., Александрова Ж.Л., Павлова Ю.А., Кононова Н.Е. Гиперметропия у детей и ее клинические особенности. // Российская детская офтальмология.- 2024.-№ 1.-С. 21-26. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-1-21-26>.

85. Суконщикова А.А. Туберкулёз глаз и его лечение. Практическое руководство для врачей. / Ленинград: «Медицина», 1972. - 69 с.
86. Суханов Д. С. Иммунотропная терапия туберкулезной инфекции //Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85. – №. 3. – С. 110-117.
87. Тарасова Л.Н., Панова И.Е. Туберкулёзные поражения глаз: патогенез, новые пути повышения эффективности диагностики и лечения./ Челябинск, 2001.-135 с.
88. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А., Максимова М.В. Комплексный подход к профилактике и лечению прогрессирующей миопии у школьников // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2018. – № 2. – С. 70–76.
89. Тахчиди Х.П., Рычкова С.И., Жильцова Е.Ю., Стрижебок А.В. Ретроспективный анализ эффективности коррекции зрительных функций у детей в условиях образовательного учреждения. //Российская детская офтальмология.- 2019.- №3. –С. 33-38.
90. Трубилин В. Н., Овечкин И. Г., Кожухов А. А. [и др.]. Методы исследования «качества жизни» в офтальмологической практике: учебное пособие / –Москва, 2016. – 28 с.
91. Тухбатуллина, Л. Современные аспекты консервативного лечения миопии (обзор литературы). // Точка зрения. Восток – Запад. – 2016. – № 3. – С. 25-28.
92. Тюлькова Т.Е., Косарева О.В., Скорняков С.Н., Фаина О.В. Особенности диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей. //Туберкулез и болезни легких.- 2018.-№6,(96).-С.67-68.
93. Устинова Е.И. Критерии оценки эффективности лечения больных туберкулёзом глаз в специализированных санаториях. /Метод, реком. ЛНИИФ.-Л., 1986.-18 с.
94. Устинова Е.И., Кузьмин И.Т., Носова Р.А., Александров Е.И. О кристаллографическом исследовании слёзной жидкости при туберкулёзе глаз

// Офтальмол. журн. - 1996. - № 4. – С.221 - 224.

95. Устинова Е.И., Дресвяников В.М., Безрукавая Т.И. и др. Организация выявления, дифференциальная диагностика и лечение туберкулёза глаз. /Метод, реком. СПб., 1999. - 39 с.

96. Устинова Е.И. Туберкулез глаз: эпидемиология, диагностика и лечение на современном этапе /Е.И. Устинова, В.М. Батаев // Офтальмологические ведомости.-2008.-№1.-С.67.

97. Устинова Е.И. Туберкулез глаз и сходные с ним заболевания. Руководство для врачей. — СПб.: Левша, 2011. — 420 с.

98. Устинова Е.И., Батаев В.М. Диагностика туберкулеза глаз в противотуберкулезных учреждениях в современных условиях. //Офтальмологические ведомости.- 2012.-№1, (5).-С.58-63.

99. Устинова Е.И. «Гематогенный туберкулёз глаз: патогистоморфология, диагностика» //Журнал «Офтальмологические ведомости».-2013.- Том VI, № 3.- С.52-61.

100. Устинова Е.И., Батаев В.М. О причинах снижения показателя заболеваемости туберкулезом глаз в России за последние годы. //Офтальмологические ведомости. -2013.-№1, (6).-С.66-72.

101. Фесюк Е.Г., Новиков В.Г., Булатов О.Ф. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Кировской области. //Туберкулез и болезни легких. -2019.- №11, (97).-С.69-70.

102. Хаджимухамедов Б.Б., Миррахимова С.Ш., Бахритдинова Ф.А., Максудова З.Р. Сравнительный анализ особенностей местного цитокинового профиля и регенераторного процесса роговицы после операций LASIK и Femto-LASIK. //The EYE.-2023.-№1(25).-С.34-40.

103. Хамнагдаева Н.В., Обрубков С.А., Семенова Л.Ю., Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Чиненов И.М., Асташева И.Б. Закономерности изменений уровня малонового диальдегида и ретинола в сыворотке крови у детей с близорукостью в условиях полиморбидности //

Российская детская офтальмология. – 2017. – № 1. – С. 35-39.

104. Хокканен В.М., Батаев В.М., Жихарева СИ. и др. Современный патоморфоз и особенности лечения туберкулёзных увеитов // Пробл. туб. - 1998. - № 5. -С.25-27.

105. Хокканен В.М. Особенности клиники, диагностики и лечения туберкулёза глаз в современных социальных и эпидемиологических условиях. / Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - СПб., 1999. - 34 с.

106. Ченцова О.Б. Туберкулёз глаз.- Москва: «Медицина», 1990.-256 с.

107. Чередниченко Н.Л., Чередниченко Л.П. Баланс вегетативной нервной системы и кардиореспираторных показателей у детей с различной клинической рефракцией в процессе их роста и влияние его на становление рефракции. //Российская педиатрическая офтальмология.-2015-№1.-С.33-36.

108. Чередниченко Н. Л. Влияние физической нагрузки на состояние аккомодации, рефрактогенеза и регуляцию вегетативной нервной системы у детей и подростков. // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2016. Т. 11. № 3.- С. 468-470.

109. Шилова Е.П., Поддубная Л.В., Степченко И.М. Проявления туберкулезной инфекции у детей при положительной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. //Туберкулез и болезни легких. -2019.- №8,(97).-С.32-37.

110. Щуко А.Г., Зайцева Н.В., Юрьева Т.Н., Е.Р., Черных., Михалевич И.М., Григорьева А.В.. Влияние иммунологических факторов на механизмы формирования миопической хориоидальной неоваскуляризации. //Вестник офтальмологии.-2016.-№5.-С.5-14.

111. Шульпина Н.Б., Гонтуар Н.С. Туберкулёз органа зрения // Терапевтическая офтальмология / Руководство для врачей. Под ред. М.Л.Краснова, Н.Б.Шульпиной. М., «Медицина», 1985. -560 с.

112. Шурыгин А.А., Фурина Е.В., Немятых С.М., Дружинина Е.А. Методы выявления туберкулеза у подростков. //Туберкулез и болезни легких.

2018.-№6, (96).-C.68-69.

113. Abdisamadov A, Tursunov O. Ocular tuberculosis epidemiology, clinic features and diagnosis: A brief review. *Tuberculosis (Edinb)*. 2020 Sep;124:101963. doi: 10.1016/j.tube.2020.101963. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32745954.

114. Ablamowicz A. F., Nichols J. J. Concentrations of MUC16 and MUC5AC using three tear collection methods // *Molecular vision*. – 2017. – T. 23. – P. 529-537.

115. Adam J. Neuhauser; Ahmed Sallam. Ocular tuberculosis. // *University of Minnesota*. 01/05/2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559303>.

116. Agrawal R, Testi I, Bodaghi B, Barisani-Asenbauer T, McCluskey P, Agarwal A, Kempen JH, Gupta A, Smith JR, de Smet MD, Yuen YS, Mahajan S, Kon OM, Nguyen QD, Pavesio C, Gupta V; Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Group. Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis-Report 2: Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Anterior Uveitis, Intermediate Uveitis, Panuveitis, and Retinal Vasculitis. // *Ophthalmology*.- 2021.-№2, (122).- P. 277-287. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.052. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32603726.

117. Agarwal M, Patnaik G, Agarwal S, Iyer G, Anand AR, Ar G, Biswas J, Zierhut M. Tuberculous Scleritis and Multidrug Resistance. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022 May 19;30(4):915-924. doi: 10.1080/09273948.2020.1853176. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33416427.

118. Albert D.M. Ocular tuberculosis /D.M. Albert, M.L. Raven // *Microbiology spectrum*. 2016. - Vol.4. - P. 1128-1130.

119. Aldebasi TM, Alasiri AA, Alnahdi MA, Alfarhan A. Tubercular Episcleritis: A Review of Literature. // *Middle East Afr J Ophthalmol*.-2022.-Nov 23;29(1). P. 51-55. doi: 10.4103/meajo.meajo_315_21. PMID: 36685347; PMCID: PMC9846963.

120. Alnahdi MA, Alasiri AA, Aldebasi TM. Recurrent Tubercular Episcleritis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2021 Sep 25;28(2):140-142. doi: 10.4103/0974-9233.326666. PMID: 34759674; PMCID: PMC8547668.

121. Alli HD, Ally N, Mayet I, Dangor Z, Madhi SA. Global prevalence and clinical outcomes of tubercular uveitis: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2022 May-Jun;67(3):770-792. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.10.001. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34626620.
122. Ang M, Vasconcelos-Santos DV, Sharma K, Accorinti M, Sharma A, Gupta A, Rao NA, Chee SP. Diagnosis of Ocular Tuberculosis. // *Ocul Immunol Inflamm*. 2018.- №2, (26).- P.208-216. doi: 10.1080/09273948.2016.1178304. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27379384.
123. Balyan M, Malhotra C, Jain AK. Multifocal phlyctenular conjunctivitis in association with pulmonary tuberculosis. // *Indian J Ophthalmol*.-2019.-№7, (67).- P.1177. doi: 10.4103/ijo.IJO_1657_18. PMID: 31238447; PMCID: PMC6611304.
124. Betzler BK, Gupta V, Agrawal R. Clinics of ocular tuberculosis: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Mar;49(2):146-160. doi: 10.1111/ceo.13847. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33429468.
125. Bhattar, Anand,; Rai, Rajesh. Plyctenular conjunctivitis and tuberculosis. // *Journal of Pediatric Infectious Diseases*.-2015.-№6, (34).-P. 675.
126. Bhargav Prasad Batula. Tuberculous nodular episcleritis. // *Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences*.-2012.-№2, (54).- P.135-136.
127. Bisero, Elsa D., Inwentarz, Sandra J., Luque, Graciela F., Giusti, Silvana A., Melillo, Karina C., Zatkan, Edgar Samuel, Zapata, Alejandra E. Presentation of a pediatric case of ocular tuberculosis and drug resistance. // *Review of Respiratory Medicine – 2023.*, №1, Volume 23.- March.
128. Chakraborti C, Choudhury KP, Das J. Tuberculous Osteomyelitis of Orbit- A Case Report. *Nepal J Ophthalmol*. 2017 Jan;9(18):87-90. doi: 10.3126/nepjoph.v9i1.17542. PMID: 29022963.
129. Chalisova N.I. Investigation of cytomedins for bioregulating therapy in organotypic tissue culture.// *Abstr. 2-nd Europ. Congr. Biogerontol.: from Molecules to Humans, Saint-Petersburg, Aug. 2020*.- P.25 - 28.
130. Chansangpetch S, Manassakorn A, Laksanaphuk P, Reinprayoon U. Case

report: atypical presentation of Mycobacterium tuberculosis uveitis preceding nodular scleritis. BMC Infect Dis. 2015 Oct 28;15:476. doi: 10.1186/s12879-015-1221-4. PMID: 26511718; PMCID: PMC4625575.

131. Chan Chi-Chao, Li Qian. Immunology of uveitis. //Brit. Journ. Ophthalmol-2018. -№1.-P.91-96.

132. Chaurasia S., Ramappa M., Murthy S.I., Vemuganti G.K., Fernandes M., Sharma S., Sangwan V. Chronic conjunctivitis due to Mycobacterium tuberculosis. // Int Ophthalmol.- 2014.-№3, (34).- P.655–660.

133. Cojocariu V., Arbore A.S., Bodi S. TB meningitis in children 0-14 years: «sentinel» for TB epidemic. //Europ. Respir. Journ. - 2016. - Vol. 28. - Suppl. 50.-P. 1035.

134. Corxato J.O., Vitstre C, Puente S. et al. Nonreactive tuberculosis in patient with acquired immunodeficiency syndrome. //Amer. Journ. Ophthalmol. - 2016. - V. 102.-P. 659-660.

135. Cromb D, Mahroo OA. Pediatric Ocular Tuberculosis - Choroidal Tubercles. //J Pediatr. -2016.- P.169:323. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.082>.

136. Cruz A.T. , Garcia-Prats A.J. , Furin J. , Seddon J.A. **Treatment of Multidrug-Resistant tuberculosis infection in children.** Pediatr Infect Dis J., 37 (2018), p. 1061.

137. Cote I., Gregorie J.-P., Moisan J. Health-Related Quality-of-Life measurement in Hypertension. A Review of randomized controlled drug trials //Pharmacoeconomics. - 2015. - V. 18. - № 5. - P. 435 - 450.

138. Damodaran K, George AE, Goel S, Khetan V, Noronha V, Biswas J. Tubercular sclerouveitis masquerading as an ocular tumor: a case report. Ocul Immunol Inflamm. 2012 Oct;20(5):368-71. doi: 10.3109/09273948.2012.708957. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22909287.

139. Daniel M. Albert and Meisha L. Raven. Ocular Tuberculosis. -2016, November.- 4 (6): . doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0001-2016.

140. Damiano A.M., Steinberg E.P., Cassard S.D., Bass E.B. et al. Comparison of generic versus disease - specific measures of functional impairment in patients with cataract. // *Med. Care.* - 2016. - № 33 (4 Suppl). - P.120 - 130.
141. Deborne B., Chelbi H. et al. Tuberculosis among homeless individuals in Paris region // *Int. Journ. Tuberc. Lung Dis.* - 2016. -Vol. 77.-Suppl. 2.- P.48.
142. Donmez M., Cagiltay K. Development of eye movement games for students with low vision: Single-subject design research. // *Education and Information Technologies.* – 2019. – № 1. – P. 295-305.
143. Figueira L., Fonseca S., Ladeira I., Duarte R. Ocular tuberculosis: Position paper on diagnosis and treatment management. [Revista Portuguesa de Pneumologia \(English Edition\) Volume 23, Issue 1](#), January–February 2017, Pages 31-38.
144. Finch C.E., Tanzi R.E. The genetics of aging. // *Science.* - 2017-Vol. 278. -P.407-411.
145. Fu, R., Klinngam, W., Heur, M., Edman, M. C., & Hamm-Alvarez, S. F..Tear proteases and protease inhibitors: potential biomarkers and disease drivers in ocular surface disease // *Eye & contact lens.* – 2020. – T. 46. – №. Suppl 2.– P. S70-S83.
146. Gaggi O., Ciman M. The use of games to help children eyes testing // *Multimedia Tools and Applications.* – 2016. – № 6. – P. 3453-3478.
147. Ganesh S., Narendran K. Expert comments on: Are children with low vision adapted to the visual environment in classrooms of mainstream schools? // *Indian J. of Ophthalmology.* – 2018. – № 66. – P. 290.
148. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent mycobacterium tuberculosis infection. // *N Engl. J. Med.* 2015.- Vol.372.- P.2127–2135.
149. Guo, D., Qi, J., Du, Y., Zhao, C., Liu, S., Lu, Y., & Zhu, X. Tear inflammatory cytokines as potential biomarkers for myopic macular degeneration // *Experimental Eye Research.* – 2023. – T. 235. – P.. 109648–109648.

150. Gupta V., Shoughy S.S., Mahajan S., Khairallah M., Rosenbaum J.T., Curi A., Tabbara K.F. Clinics of ocular tuberculosis. //Ocul Immunol Inflamm.-2015.-№1, (23).- P.14–24.
151. Grewal A., Kim R.J., Cunningham E.T. Miliary tuberculosis // Archives of Ophthalmol. - 2018. - Vol. 116. - № 7. - P.953 – 954.
152. Gros I. Nouvelles donnees le vieillissement vasculaire. //Rev. General. Et gerontol. - 2017. - № 40. - P.7 - 11.
153. Guerzider V., Bron A. Uveites infectieuses. //Rev.-Prat. - 2015. - Vol.49. - № 18. -P.2009-2013.
154. Hagan S., Martin E., Enríquez-de-Salamanca A. Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: potential use for predictive, preventive and personalised medicine. //Epma Journal. – 2016. – T. 7. – P. 1-20.
155. Hamm-Alvarez, S. F., Lew, M., Feigenbaum, D., Janga, S. R., Shah, M., Freire, D., ... & Okamoto, C. Tear Proteins as Possible Biomarkers for Parkinson’s Disease //Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2018. – T. 59. – №. 9. – P. 4909.
156. Hart P.M., Chakravarthy U., Stevenson M.R. Questionnaire - based survey on the importance of quality of life measures in ophthalmic practice //Eye. - 2015. -№12 (Pt. 1).-P. 124-126.
157. Hazel C.A., Petre K.L., Armstrong R.A., et. al. Visual function and subjective quality of life compared in subjects with acquired macular disease. //Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2019. - V. 41 (6). - P. 1309 - 1315.
158. Hopewell P.C Tuberculosis control: how the world has changed since. //Bull. World Health Organ. -2018. -Vol. 80, № 6. - P. 427.
159. Kamal S., Kumar R., Kumar S., Goel R. Bilateral interstitial keratitis and granulomatous uveitis of tubercular origin. //Eye Contact Lens. -2014. -№2, (40).-e13–e15.
160. Kergoat Helene, Kergoat Marie-Jeanne, Justino Lisette. Aging-related of the visual system as determined with electrophysiological tests: Abstr. Annual Meeting of the American Academy of Optometry, Seattle, Wash., Dec. 9-13, 2017.

- Vol. 76, № 12. - P. 275.

161. Khavinson V.Kh. Peptide regulation of ageing. /17-th World Congress of the Int.Association of Gerontology, Vancouver, Canada, July 1-6 2001: Abstr. - Gerontology. -2018. -Vol. 47, Suppl. 1. - P.545.

162. Khavinson V.Kh. Peptides and ageing. /Neuroendocrinology Letters. - Special Issue, 2018. - 144 p.

163. Khavinson V.Kh., Morozov V.G., Malinin V.V. Mechanisms of immunoregulatory small peptides during ageing. /Mechanisms of ageing and longevity: Abstr. of the Symposium. - England, 2019. - P.13 - 14.

164. Khurana S., Pushker N., Naik S.S., Kashyap S., Sen S., Bajaj M.S. Orbital tuberculosis in a paediatric population. Trop Doct. 2014;44(3):148–151.

165. Kosmidis P. Quality of life as a new end point. //Chest. - 2016. - Vol. 109 (Suppl. 5). - P. 110S-2S.

166. Laguna F., Adrados M., Diaz F. et al. AIDS and tuberculosis in Spain. A report of 140 cases. // Journ. Infect. - 2018.-V.23.-P. 139-144.

167. Lane J, Nyugen E, Morrison J, Lim L, Stawell R, Hodgson L, Bin Ismail MA, Ling HS, Teoh S, Agrawal R, Mahendradas P, Hari P, Gowda PB, Kawali A, McCluskey PJ. Clinical Features of Scleritis Across the Asia-Pacific Region. //Ocul Immunol Inflamm. 2019.-№6, (27).- P.920-926. doi: 10.1080/09273948.2018.1484496. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29953309.

168. Lauren A. Dalvin and Wendy M. Smith. Orbital and external ocular manifestations of Mycobacterium tuberculosis: A review of the literature. //J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.- 2016.-№4.- P. 50–57.

169. Lahiri, Keya, DCH; Lange, Amruta,; Galowt, Pallavi, ; Bhattar, Anand,; Rai, Rajesh. Plyctenular conjunctivitis and tuberculosis. //Journal of Pediatric Infectious Diseases.-2015-№6, (34).- P.675.

170. Lamichhane K. Teaching students with visual impairments in an inclusive educational setting: a case from Nepal. // International J. of Inclusive Education. – 2017. – № 1. – P. 1-13.

171. Lee P.P., Spitzer K.A., Hays R.D. The impact of blurred vision on functioning and well – being. //Ophthalmology.-2017.-Vol. 104.- №3.- P. 390 - 396.

172. Macías-Franco S., Fernández-García M., Costales-Álvarez C., Mayordomo-Colunga J., Rozas-Reyes P. Miliary tuberculosis and choroidal tuberculoma in a three-month old baby girl: Diagnosis and follow-up of a case //Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología, 2020.-Volume 95, Issue 1, January.- P.42-44.

173. Majumder, P. D., Ali, S., George, A., Ganesh, S., & Biswas, J. Clinical Profile of Scleritis in Children //Ocular immunology and inflammation. – 2019. – T. 27. – №. 4. – P. 535-539.

174. Managing tuberculosis at national level: A training course: WHO Global Tuberculosis Programme. - Geneva, 2016.

175. Marica CD., Didilescu C Tuberculosis mortality in Romania. //Europ. Respir. Journ. - 2016. - Vol. 28. - Suppl. 50. - P. 1044.

176. McClure M.E., Hart P.M., Jackson A.J., Stevenson M.R. et al. Macular degeneration: do conventional measurements of impaired visual function equate with visual disability ? //Br. Journ. Ophthalmol. - 2020. - Vol. 84. - P. 244 - 250.

177. Miranda AF, Cardoso J, Marques N, Barros S, Telles P, Campos N. Isolated posterior scleritis associated with tuberculosis. Arq Bras Oftalmol. 2016 Apr;79(2):111-2. doi: 10.5935/0004-2749.20160032. PMID: 27224075.

178. Moreira-Neto C, Moreira S. Jr., Tolentino D, Duiker JS. . Nodular posterior scleritis associated with suspected ocular tuberculosis: a case report with multimodal imaging. //American Journal of Ophthalmology: Case Reports, 26 Sep 2019, 16:100558.

179. MorineIli E.N., Dugel P.U., Riffenburg R. et al. Infections multifocal choroiditis and acquired immunodeficiency syndrome. //Ophthalmology. - 2013. - V.100. -P. 1014-1021.

180. Neuhouser AJ, Sallam A. Ocular Tuberculosis. 2023 Jan 5. In: StatPearls

[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32644729.

181. Ngathaweesuk Y, Janthayanont S, Keorochana N. Characteristics and outcomes of the duration of treatment with adjunctive corticosteroids in intraocular tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2024 Apr 16;35:100439. doi: 10.1016/j.jctube.2024.100439. PMID: 38646417; PMCID: PMC11031803.

182. Nussenblatt R.B., Whitcup S.M., Palestine A.G. *Uveitis II Fundamentals and Clinical Practice.* - 2016. -Vol. 2. - P.158.

183. Opremcak E.M. *Uveitis, A Clinical Manual for Ocular Inflammation.* // Springer-Verlag.-2014.-P.139.

184. Patel S.S., Saraiya N.V., Tessler H.H., Goldstein D.A. Mycobacterial ocular inflammation: delay in diagnosis and other factors impacting morbidity. // *JAMA Ophthalmol.* -2013.-№6, (131).- P.752–758.

185. Paul L, Agarwal M, Singh S, Katre P, Arora AS. Tuberculous scleritis in a young Asian Indian girl-a case presentation and literature review. // *J Ophthalmic Inflamm Infect.* -2019.-Dec 23;9(1):22. doi: 10.1186/s12348-019-0192-9. PMID: 31872314; PMCID: PMC6928185.

186. Putera I, Schrijver B, Ten Berge JCEM, Gupta V, La Distia Nora R, Agrawal R, van Hagen PM, Rombach SM, Dik WA. The immune response in tubercular uveitis and its implications for treatment: From anti-tubercular treatment to host-directed therapies. // *Prog Retin Eye Res.* 2023 Jul;95:101189. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101189. Epub 2023 May 25. PMID: 37236420.

187. Quah J. H. M., Tong L., Barbier S. Patient acceptability of tear collection in the primary healthcare setting // *Optometry and Vision Science.* – 2014. – T. 91. – №. 4. – P. 452 -458.

188. Rahman Z, Jafarullah O, Huq N, Hasan K, Magesan K, Dutta Majumder P. Clinical Profile of Patients with Scleritis in Bangladesh. // *Ocul Immunol Inflamm.*-2021.-№6, (29).- P.1102-1105. doi: 10.1080/09273948.2020.1716026.

189. Rentka, A., Koroskenyi, K., Harsfalvi, J., Szekanecz, Z., Szucs, G.,

Szodoray, P., & Kemeny-Beke, A. Evaluation of commonly used tear sampling methods and their relevance in subsequent biochemical analysis. //Annals of clinical biochemistry. – 2017. – T. 54. – №. 5. – C. 521-529.

190. Rishi, P., Rishi, E., Nair, S., Sudharshan, S., & Abraham, S. Tuberculosis in Immunocompromised Patients. //Ocular Tuberculosis. – 2017. – P. 101-110.

191. Rose J.S., Arthur A., Raju R., Thomas M. Primary conjunctival tuberculosis in a 14 year old girl. //Indian J Tuberc. -2011.-№1, (58).- P.32–34.

192. Sainz-de-la-Maza, M., Molins, B., Mesquida, M., Llorenç, V., Zarranz-Ventura, J., Sala-Puigdollers, A., ... & Foster, C. S. Interleukin-22 serum levels are elevated in active scleritis //Acta Ophthalmologica. – 2016. – T. 94. – №. 6. – P.395-399.

193. Salam T., Uddin J.M., Collin J.R., Verity D.H., Beaconsfield M., Rose G.E. Periocular tuberculous disease: experience from a UK eye hospital. //Br J Ophthalmol. -2015.-№5, (99).- P.582–585.

194. Sanches I., Carvalho A., Duarte R. Who are the patients with extrapulmonary tuberculosis? //Rev Port Pneumol. -2014.-№2, (21).-P.90–93.

195. Sankalp Yadav, Gautam Rawal. Tubercular Nodular Episcleritis: A Case Report. August 2015 //Journal of Clinical and Diagnostic Research.-2015.-№8, (9):ND01-ND02).

196. Seo Y., Choi M., Park C.K., Yoon J.S. A case of paradoxical reaction after treatment of eyelid tuberculosis. //Korean J Ophthalmol. -2014.-№6, (28).- P.493–495.

197. Shahidatul-Adha M., Zunaina E., Liza-Sharmini A.T., Wan-Hazabbah W.H., Shatriah I., Mohtar I., Azhany Y., Adil H. Ocular tuberculosis in Hospital Universiti Sains Malaysia – A case series. //Annals of Medicine and Surgery.-2017.-Volume 24, December.-P.25-30.

198. Shakarchi F.I. Ocular tuberculosis: current perspectives / F.I. Shakarchi // Clinical Ophtalmology. - 2015. - Vol. 9. - P. 2223-2227.

199. Shoughy SS, Jaroudi MO, Tabbara KF. Clinical manifestations and outcome of tuberculous sclerokeratitis. *Br J Ophthalmol.* 2016 Sep;100(9):1301-3. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307599. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26701691.
200. Schwoebel V., Antoine D., Veen J., Jean F. Surveillance of tuberculosis in Europe: Report on tuberculosis cases notified in 2016. -WHO., 2018. - 96 p.
201. Simonovska L, Trajcevska M., Nanovic T. et al. Situation of tuberculosis among the risk groups and risk factors in Macedonia. // *Europ. Resp. Journ.* - 2013. - Vol.22. - Suppl.45. - P.2160.
202. Sivaraju L, Saritha A, Atal A, Hegde AS. Fronto-orbital tuberculous osteomyelitis with temporalis myositis. *Orbit.* 2016 Jun;35(3):161-2. doi: 10.1080/01676830.2016.1176053. Epub 2016 May 6. PMID: 27153182.
203. Skodric - Trifunovic V., Pelemis M., Savic S. Incidence of tuberculosis in medical center of Serbia (1990 – 2010). // *Int. Tubercul. Lung Dis.* - 2012. - Vol.6, № 10, suppl. 1.- P.156-157.
204. Sorete Arbore A., Sotgiu N., Cojocariu V. et al. High risk of tuberculosis in health care workers in Romania. // *Europ. Respir. Journ.* - 2016. - Vol. 28. - Suppl. 50. - P. 3550.
205. Styblo K. Epidemiology of tuberculosis. - Royal Netherlands Tuberculosis Association, 2021.
206. Tanawade R.G., Thampy R.S., Wilson S., Lloyd I.C., Ashworth J. Tuberculous orbital apex syndrome with severe irreversible visual loss. // *Orbit.* - 2015.- Vol.16.- P.1–3.
207. Tappeiner C, Walscheid K, Heiligenhaus A. Diagnose und Therapie der Episkleritis und Skleritis [Diagnosis and treatment of episcleritis and scleritis]. *Ophthalmologe.* 2016 Sep;113(9):797-810. German. doi: 10.1007/s00347-016-0344-3. PMID: 27550224.
208. Tina Agrawal, Priyansha Multani, Sachin B. Shetty, et al. Bilateral ocular tuberculosis in a child with a negative tuberculin skin test (TST): a diagnostic dilemma. *Journal of Ocular Immunology and Inflammation* Pages 1199-

1202 | Received July 31, 2020, Accepted December 21, 2020, Published online: April 7, 2021).

209. Testi I, Agrawal R, Mahajan S, et al. The Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1: A Multinational Descriptive Review of Tubercular Uveitis in Paediatric Population. //Ocul Immunol Inflamm.-2020.-№1, (28).- P.58–64. [https://doi.org/ 10.1080/09273948.2020.1781197](https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1781197).

210. Trad S, Bodaghi B, Saadoun D. Update on Immunological Test (Quantiferon-TB Gold) Contribution in the Management of Tuberculosis-Related Ocular Inflammation. //Ocul Immunol Inflamm.-2018.-№8,(26).- P.1192-1199. doi: 10.1080/09273948.2017.1332232. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28700283.

211. Triere M., Roscingo G. Joining farces to develop weapons against TB: together we must. //Bull. World Health Organ. -2022. -Vol. 80, № 6. - P.429.

212. Tund Hohenstein-Blaul N. T., Funke S., Grus F. H. Tears as a source of biomarkers for ocular and systemic diseases. //Experimental eye research. – 2013. – T. 117. – P. 126-137.

213. Under M., Chang T.S., Scott I.U., Hay D. Et al. Validity of the visual function index (VF - 14) in patients with retinal disease //Arch, ophthalmol-2019. - Vol. 117 (12).-P. 1611 -1616.

214. Vargas-Kelsh JG, Fonollosa A, Artaraz J, del Rio R, Silva-Ribeiro AR, Ruiz-Arruza I. Anterior tuberculous scleritis: A diagnostic challenge. Arch Soc Esp Ophthalmol. 2015 Dec;90(12):585-7. English, Spanish. doi: 10.1016/j.oftal.2015.02.013. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25817957.

215. Vergouwen, D. P. C., Rothova, A., Ten Berge, J. C., Verdijk, R. M., van Laar, J. A. M., Vingerling, J. R., & Schreurs, M. W. J. Current insights in the pathogenesis of scleritis //Experimental Eye Research. – 2020. – T. 197. – C. 108078.

216. Walgate R. Global fund for AIDS, TB and malaria opens shop // Bull. World Health Organ. - 2022. - Vol.80, № 3. - P.259.

217. Ware J.E., Snow K.K., Kosinsky M., Gandek B. SF-36 Health Survey.

Manual and interpretation guide // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. - 2014. - 86 p.

218. Wilkinson D. // Cochrane Database Syst. Rev. - 2020. Morbid. Mortal. Wkly Rep. -№ 4.-CD 000171.

219. Wiriyachai T, Boonsathorn S, Apiwattanakul N, Assawawiroonhakarn S. A rare case of primary sinonasal tuberculosis presented with phlyctenular keratoconjunctivitis in a pediatric patient: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 19;100(7):e24787. doi: 10.1097/MD.00000000000024787. PMID: 33607832; PMCID: PMC7899871.

220. World Health Organization. Quality of life group. What is it Quality of life? *Wid. Hth. Forum*. - 2022. - V.1. - P. 29.

221. Xie J, Qu Y, Qian Z, Meng X, Lin J, Liu Y, Yin Z, Tao Y, Li S. Clinical manifestation and long-term follow-up of presumed ocular tuberculosis in China. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2023 Dec 30;34:100413. doi: 10.1016/j.jctube.2023.100413. PMID: 38259975; PMCID: PMC10801207.

222. Yang P, Ye Z, Tang J, Du L, Zhou Q, Qi J, Liang L, Wu L, Wang C, Xu M, Tian Y, Kijlstra A. Clinical Features and Complications of Scleritis in Chinese Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(3):387-396. doi: 10.1080/09273948.2016.1241282. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27849414.

223. Yangzes S, Dogra M, Ram J. Interstitial Keratitis with Corneal Perforation as the Presenting Sign of Systemic Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Apr 2;28(3):421-423. doi: 10.1080/09273948.2019.1568504. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30806115.

224. Yu, Q., Wang, C., Liu, Z., Yue, Y., Hsiao, Y., Zhou, Q., & Zhou, J. Association between inflammatory cytokines and oxidative stress levels in aqueous humor with axial length in human myopia // *Experimental eye Research*. – 2023. – P. 109670-109670.

225. Yuan, J., Wu, S., Wang, Y., Pan, S., Wang, P., & Cheng, L. Inflammatory cytokines in highly myopic eyes // *Scientific Reports*. – 2019. – T. 9.

– №. 1. – P. 3517-3551.

226. Zhang YK, Guan Y, Zhao J, Wang LF. Diagnosis of tuberculous uveitis by the macrogenome of intraocular fluid: A case report and review of the literature. //World J Clin Cases.-2023 May 16;11(14).- P.3248-3255. doi: 10.12998/wjcc.v11.i14.3248. PMID: 37274036; PMCID: PMC10237124.

227. Zwolska Z Improving Treatment Outcomes for Tuberculosis. //J Bioequiv Availab .-2017.-№9.-P. 442-446. doi: 10.4172/jbb.1000341.