

Экстракорпоральная гемокоррекция при лечении аутоиммунных заболеваний глаз у детей

М.П. Гречаный, О.В. Ченцова, А.В. Кильдюшевский
Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им.
М.Ф.Владимирского

Проблема лечения аутоиммунных заболеваний глаз у детей имеет большое социальное значение и является одной из важнейших в офтальмологии по причине широкого распространения и тяжести заболеваний, сложности патогенеза и высокого инвалидизирующего фактора вследствие развития многочисленных осложнений: осложненная катаракта, глаукома, фиброз стекловидного тела, отслойка сетчатки. При аутоиммунных заболеваниях глаз выявлены аутоантитела к собственным тканям в слезной жидкости и в сыворотке крови (кератит, передний увеит, склерит, воспалительные заболевания сетчатки, зрительного нерва, травматический иридоциклит, симпатическая офтальмия). Нередко возникающие иммунологические нарушения, частое развитие осложнений представляют существенные трудности для лечения. Инвалидность по зрению наступает у 20-50% переболевших детей [1,3,4,5,6,7,8,10]. Отмечается ряд особенностей течения иммуновоспалительного процесса в глазу ребенка: у детей воспалительный процесс развивается на незрелом и не сформированном органе зрения с наличием биохимических и морфологических особенностей большинства структур, что вызывает более быстрые и тяжелые анатомо-клинические изменения с нарушением нормального роста и формирования зрительного яблока [9,11,15,16,17]. Учитывая, что в основе патогенеза аутоиммунных заболеваний глаз лежат иммунозависимые и иммуноопосредованные реакции, иммунотропное лечение составляет основу в комплексной терапии. Особое место в ряду иммунотерапии занимает экстракорпоральная гемокоррекция – плазмаферез (ПА) и его сочетания с экстракорпоральным лазерным облучением крови (ЭЛОК) и ультрафиолетовым облучением лимфоцитов крови (УФО). Лечение должно проводиться в соответствии с типом воспалительного процесса и характером нарушений иммунитета и направлено на купирование воспалительного процесса, сохранение функций и профилактику рецидивов [2,12,13,14,18,19,20,21].

В доступной литературе мы не нашли данных о применении экстракорпоральной гемокоррекции при аутоиммунных заболеваниях глаз у детей.

Цель

Разработка методов экстракорпоральной гемокоррекции у детей с аутоиммунными заболеваниями глаз и оценка их эффективности.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находился 51 ребенок (65 глаз), из которых 10 детей (13 глаз) отнесены в группу сопоставления. Возраст детей основной и контрольной групп – от 8 до 14 лет. Дети характеризовались тяжелым течением воспалительного процесса в глазу, частыми рецидивами заболевания, но применения в комплексной терапии методов экстракорпоральной гемокоррекции не удавалось купировать воспалительный процесс в глазу, добиться прекращения рецидивов заболевания или сократить их количество.

По форме и локализации иммуновоспалительного заболевания дети были разделены на 3 основные группы. В I группу отнесены 12 детей со следующими заболеваниями: кератит и кератоувеит – у 5 детей (6 глаз), склерит – у 2 (2 глаза), передний увеит – у 5 (8 глаз). Ранее дети получали традиционные методы медикаментозного лечения. Рецидивы заболевания в этой группе были по 2-3 раза в год. Осложнения выявлены у 3-х детей (4 глаза): вторичная глаукома, осложненная катаракта. Давность заболевания составляла от 6 месяцев до 3-х лет и более.

II группа – 19 детей (26 глаз) – воспалительные заболевания сосудистой оболочки и сетчатки: хориоретинит, ретинит, ангиит. Рецидивы отмечены от 1 до 3-х и более раз в год. Осложнения выявлены у 6 детей: осложненная катаракта у 4-х (4 глаза), экссудативная отслойка сетчатки – у 2-х (2 глаза). Воспалительные заболевания зрительного нерва отмечены у 8 детей (8 глаз). Длительность заболевания составляла от 6 месяцев до 2-х лет. Рецидивы отмечались от 1 до 3 раз в год.

III группа – 10 детей (10 глаз) – травматический иридоциклит у 5 детей (5 глаз), эндофтальмит – у 2 (2 глаза), симпатическая офтальмия – у 3 (3 глаза). У 7 детей травматический иридоциклит и эндофтальмит возник после проникающего ранения, у 3-х детей диагностирована симпатическая офтальмия. Контрольную группу составили дети с аналогичными заболеваниями, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой.

Программа обследования включала в себя визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, офтальмосфигмографию (ОСГ), электроокулографию (ЭОГ), исследование основных показателей иммунитета. До лечения у детей основных групп центральная острота зрения менее 0,3 отмечалась в 70% глаз и в 30% глаз больше 0,3. У детей контрольной группы острота зрения меньше 0,3 до лечения отмечалась в 54 % глаз (табл. 1, 2.). Для оценки характера и тяжести нарушений региональной гидро-гемодинамики у наблюдаемых детей использовали офтальмосфигмографию (ОСГ). Статистически достоверного нарушения гемодинамики глаза у детей не выявлено, что можно объяснить эластичностью структур зрительного яблока и повышенными компенсаторными возможностями. У детей с аутоиммунными

заболеваниями глаз не отмечено также значительных нарушений основных показателей гидродинамики из-за высоких компенсаторных возможностей и эластичности анатомических структур глазного яблока. Для характеристики нарушения функций рецепторного аппарата сетчатой оболочки глаза, пигментного эпителия и хориоидеи был использован метод электроокулографии (ЭОГ). В результате статистического анализа отличий амплитудно-временных и относительных показателей ЭОГ выявлено, что при тяжелых аутоиммунных заболеваниях глаз у детей был снижен базовый потенциал до $11,8 \pm 1,6$ мкВ/град при норме $17,2 \pm 0,4$ мкВ/град ($P < 0,05$), световой максимум до $24,2 \pm 2,6$ мкВ/град при норме $32,9 \pm 2,2$ мкВ/град ($P < 0,05$). Коэффициент Ардена был незначительно повышен до $258,6 \pm 4,8\%$ ($P < 0,05$). Эти данные характеризуют значительное снижение обменных процессов в наружных слоях сетчатки и пигментном эпителии из-за токсического воздействия иммуновоспалительных реакций на высокодифференцированные ткани сетчатой оболочки и пигментный эпителий (табл. 3). Для оценки состояния иммунного статуса наблюдаемых детей был проведен анализ основных иммунологических показателей. Данные представлены в таблицах 1, 2. Выявленная дисиммуноглобулинемия в сыворотке крови свидетельствует о недостаточности нормального аутоантителообразования, что коррелировало с затяжным вялотекущим характером воспалительного процесса. Повышение ЦИК свидетельствовало, с одной стороны, о недостаточности фагоцитарной системы нейтрофилов (как фактор естественной элиминации), с другой – антитело находится в комплексе антиген-антитело.

Таблица 1. Центральная острота зрения у детей I, II, III групп до и после экстракорпоральной гемокоррекции

Острота зрения	До лечения		После лечения	
	Кол-во глаз	%	Кол-во глаз	%
до 0,02	15	28	7	13
0,03–0,05	6	12	5	10
0,06–0,09	7	13	4	8
0,1–0,2	9	17	12	23
0,3–0,5	6	12	9	17
0,6–0,8	6	12	10	19
0,9–1,0	3	6	5	10
Всего	52	100	52	100

Таблица 2. Динамика остроты центрального зрения у детей контрольной группы до и после медикаментозного лечения

Острота зрения	До лечения		После лечения	
	Кол-во глаз	%	Кол-во глаз	%
до 0,02	4	30	–	–
0,03–0,05	2	16	1	8
0,06–0,09	1	8	3	22
0,1–0,2	–	–	2	16
0,3–0,5	3	22	2	16
0,6–0,8	2	16	3	22
0,9–1,0	1	8	2	16
Всего	13	100	13	100

Таблица 3. ЭОГ до и после различных методов экстракорпоральной гемокоррекции у детей с аутоиммунными заболеваниями глаз (M±m)

Показатели ЭОГ	Норма (n=15 глаз)	До лечения (n= 40 глаз)	После ПА (n= 12 глаз)	После ПА с ЭЛОК (n= 14 глаз)	После ПА с УФО (n= 14 глаз)	P(1–2)	P(2–3)	P(2–4)	P(2–5)
Базовый потенциал (мкВ/град)	$17,2 \pm 0,4$	$11,8 \pm 2,6$	$14,8 \pm 0,7$	$18,2 \pm 1,6$	$18,3 \pm 1,4$	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Темновой минимум (мкВ/град)	$10,6 \pm 0,4$	$8,7 \pm 1,4$	$9,4 \pm 1,8$	$10,7 \pm 0,6$	$12,0 \pm 1,4$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Световой максимум (мкВ/град)	$32,9 \pm 2,2$	$24,2 \pm 2,6$	$26,4 \pm 2,4$	$34,3 \pm 2,8$	$32,4 \pm 2,6$	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
Коэффициент Ардена (%)	$240,6 \pm 6,2$	$258,6 \pm 4,8$	$245,2 \pm 4,8$	$236,2 \pm 6,2$	$245,2 \pm 5,2$	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Повышение концентрации секреторного IgA слезной жидкости до $0,82 \pm 0,09$ мг/л ($p < 0,05$) указывает на наличие локального аутоиммунного воспалительного процесса (табл. 4). Уменьшение количества CD8+ клеток при нормальном количестве CD16+ показывает, что киллерная или цитолитическая функция Т-лимфоцитов не страдает, но учитывая снижение CD8+ клеток можно предположить, что угнетена супрессорная функция Т-лимфоцитов (табл. 5). Супрессорная функция Т-лимфоцитов сдерживает патологическое антителообразование, которое выходит из-под контроля при ее недостатке. Хелперная функция обеспечивает

регуляцию нормального антителообразования В-лимфоцитами. Снижение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD4+, свидетельствует о нарушении выработки нормальных иммуноглобулинов. Фагоцитарная активность нейтрофилов была значительно снижена, что привело к накоплению циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) из-за неработающих естественных путей элиминации, так как снижена активность фагоцитарной системы и ее поглотительная способность.

Таблица 4. Различные методы экстракорпоральной гемокоррекции на концентрацию иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у детей с аутоиммунными заболеваниями глаз (M±m)

N	Обследуемые группы	Концентрация IgA в слезной жидкости (мг/л)	IgM г/л	IgG г/л	IgA г/л	ЦИК г/л
1	Здоровые дети (n=15)	0,58±0,06	0,8±0,15	10,5±0,2	1,8±0,4	1,6±0,2
2	Дети до лечения (n=32)	0,82±0,09	0,9±0,12	8,5±0,4	1,9±0,2	3,2±0,6
	P(1-2)	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
3	Дети после ПА (n=10)	0,64±0,06	1,0±0,2	9,8±0,4	1,6±0,18	2,0±0,4
	P(2-3)	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
4	Дети после ПА с ЭЛОК (n=12)	0,6±0,04	1,2±0,18	10,2±0,4	1,7±0,16	1,5±0,4
	P(2-4)	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
5	Дети после ПА с УФО (n=10)	0,46±0,08	0,97±0,12	9,0±0,2	1,8±0,1	1,46±0,4
	P(2-5)	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Таблица 5. Основные субпопуляции лимфоцитов крови в процессе различных методов экстракорпоральной гемокоррекции у детей с аутоиммунными заболеваниями глаз

N	Обследуемые группы	Кол-во обслед.	Стат. показат.	CD3 %	CD4 %	CD8 %	CD4/CD8 ед.	ФАН %	CD19 В-лимф. %	CD16 НК-клетки %	CD22 В-кл.зр. %
1	Здоровые дети	15	M±m	68,6±2,2	42,8±2,5	24,2±2,2	1,8±0,2	56,2±2,6	8,6±2,2	12,4±2,4	6,4±1,6
2	Дети до ПА	10	M±m	56,7±2,2	38,2±2,4	26,8±2,2	1,2±0,2	52,4±2,8	6,0±2,2	16,2±2,8	4,6±2,4
	P(1-2)			<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3	Дети после ПА	10	M±m	58,4±2,7	40,6±2,2	20,3±1,6	1,4±0,2	62,2±2,7	7,5±2,4	10,2±1,6	7,1±2,2
	P(2-3)			>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
4	Дети после ПА с ЭЛОК	12	M±m	62,0±2,4	40,4±2,6	22,6±2,4	1,8±0,2	64,5±2,4	8,2±2,2	12,6±2,2	5,8±2,4
	P(2-4)			<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
5	Дети после ПА с УФО	10	M±m	70,2±2,6	42,2±2,2	22,4±2,2	1,8±0,4	68,2±2,6	8,4±2,6	12,2±2,4	6,0±2,2
	P(2-5)			<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Методика проведения плазмафереза

ПА проводили в специализированной операционной отделения клинической гематологии и иммунотерапии МОНКИ им. М.Ф.Владимирского. Из используемых в клинической практике методов ПА нами избран дискретный, что обусловлено его простотой и доступностью. Объем эксфузируемой крови зависел от состояния гемодинамики и обычно не превышал 200 мл за 1 эксфузию. После центрифугирования плазму удаляли, а эритроцитарную массу реинфузировали. За один сеанс ПА осуществляли 2-3 эксфузии крови, из которых удаляли 400-500 мл плазмы. Курс ПА включал 4-5 сеансов. Плазмаотерю во время первых двух сеансов возмещали кристаллоидными и небелковыми коллоидными растворами (желатиноль, полиглюкин), в последующем - белковыми: альбумин, протеин, нативная плазма в соотношении 2:1 или 3:1.

Метод плазмафереза с экстракорпоральным лазерным облучением крови

Техника ЭЛОК заключается в том, что при проведении ПА реинфузируемая эритроцитарная масса облучалась гелий-неоновым лазером посредством световода, крепящегося на системе переливания крови и кровезаменителей, без нарушения ее целостности. В качестве источника когерентного излучения использовали гелий-неоновый лазер ЛГ-75 с максимальной мощностью излучения не менее 25 мВт/см², длиной волны 0,6328 мкм и с потоком мощности на конце световода от 5 до 15 мВт/см².

Методика проведения плазмафереза с ультрафиолетовым облучением крови

Методика проведения УФО крови заключалась в следующем: методом цитафереза у больного извлекали лимфоциты из 1 литра крови и подвергали их ультрафиолетовому воздействию на аппарате «ПРИЗ-2» в течение 30 мин. Мощность УФ-излучения составляла 2

Дж/см². Обработанную таким образом плазменную лейкоцитарную массу реинфузировали затем больному.

Показаниями к применению различных методов экстракорпоральной гемокоррекции у детей с аутоиммунными заболеваниями глаз служило тяжелое течение иммуновоспалительного процесса в глазу, неэффективность традиционной медикаментозной терапии, частые рецидивы заболевания. ПА проводился при менее тяжелых формах заболевания с минимальным количеством рецидивов. ПА в сочетании с квантовой гемотерапией проводили при длительном, затяжном характере процесса, с частыми рецидивами. ПА с ЭЛОК проводился детям при частоте рецидивов от 2-х до 3-х раз в год и с выраженными нарушениями региональной гидро-гемодинамики, обменных процессов в наружных слоях сетчатой оболочки. При длительном течении иммуновоспалительного процесса с нарушениями в иммунном статусе и с осложнениями заболевания мы применяли ПА с УФО лимфоцитов крови.

Клиническая оценка эффективности экстракорпоральной гемокоррекции была основана на купировании воспалительного процесса в глазу, улучшении функциональных показателей, коррекции иммунитета и уменьшении или прекращении рецидивов.

При проведении одного сеанса экстракорпоральной гемокоррекции отмечено уменьшение клинических показателей воспаления, но оно было нестабильным. Поэтому курсовое лечение составляло от 2-х до 4-х сеансов в зависимости от формы, стадии, тяжести процесса и иммунологических показателей.

Результаты и обсуждение

После проведения сеансов экстракорпоральной гемокоррекции у 2/3 детей отмечено купирование воспалительного процесса и у 1/3 - значительное его уменьшение.

Снижение ЦИК свидетельствует о механическом их удалении после проведенной экстракорпоральной гемокоррекции, происходит активизация естественных путей элиминации циркулирующих иммунных комплексов. После проведенного лечения с включением различных методов экстракорпоральной гемокоррекции отмечено значительное снижение концентрации секреторного Ig A слезы до $0,6 \pm 0,04$ мг/л после ПА с ЭЛОК ($P < 0,05$), до $0,46 \pm 0,08$ мг/л после ПА с УФО лимфоцитов крови ($P < 0,05$). Происходит снижение аутоиммунизации (табл. 4).

После проведенного лечения с применением различных методов экстракорпоральной гемокоррекции происходит стимуляция супрессорной функции Т-лимфоцитов, которая поддерживает патологическое антителообразование. Нормализация соотношений Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD4+ клетки, свидетельствует о нормальной выработке иммуноглобулинов и нормальном антителообразовании. Повышение фагоцитарной активности нейтрофилов активизирует естественные пути элиминации ЦИК (табл. 3).

После лечения центральная острота зрения выше 0,3 отмечалась в 46 % глаз и 54 % меньше 0,3, что обусловлено наличием осложнений: помутнение роговицы, развитие катаракты, эксудативная отслойка сетчатки (табл. 1).

Среди детей контрольной группы (10 человек, 13 глаз) у 1/3 пациентов рецидивы не прекращались, а у одного ребенка с тяжелым эндофтальмитом развилась субатрофия глазного яблока. После лечения острота зрения меньше 0,3 сохранилась в 46 % глаз (табл. 4).

После проведенного лечения с применением различных методов экстракорпоральной гемокоррекции нами отмечено улучшение до нормы электрофизиологических показателей, характеризующих обменные процессы в наружных слоях сетчатой оболочки и пигментном эпителии. Более выраженные положительные изменения наблюдаются при сочетании ПА с ЭЛОК. Это связано с потенцированием стимулирующего действия ПА дополнительным лазерным облучением крови. Кроме этого, лазерное облучение крови значительно улучшает реологические и антиагрегационные свойства крови и опосредованно повышает уровень обменных процессов в наружных слоях сетчатки и пигментном эпителии (табл. 5).

Таким образом, применение разработанных нами методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении аутоиммунных заболеваний глаз у детей является эффективным средством патогенетической терапии за счет противовоспалительного, детоксикационного и иммуномодулирующего действия. Положительный клинический эффект наступает быстрее при сочетании различных методов экстракорпоральной гемокоррекции. Сочетанное применение ПА с ЭЛОК более эффективно за счет улучшения региональной гидро-гемодинамики глаза, реологических и антиагрегационных свойств крови, регуляции нормальной продукции и оттока камерной влаги, функционального состояния стенки внутриглазных сосудов, что опосредованно повышает уровень обменных процессов в наружных слоях сетчатки и пигментном эпителии. Сочетание ПА с УФО лимфоцитов крови наиболее эффективно при лечении аутоиммунных заболеваний глаз, вызывает быстрое купирование воспалительного процесса в глазу со значительным улучшением его функциональной способности и в большей степени нормализует иммунный гомеостаз ребенка. Полученные результаты позволяют рекомендовать экстракорпоральную гемокоррекцию при лечении аутоиммунных заболеваний глаз у детей.

Список литературы

1. Архипова Л.Т. Значение иммунологических факторов в патогенетической терапии симпатической офтальмии // Тез. докл. конф. с участием иностранных специалистов: Актуальные вопросы патологии заднего отдела глаза .- Одесса.-1989.- С.37-38.
2. Гаврилов А.О. Эффекты гравитационного плазмофереза // Гемат. и трансф.-1991.-N. 9.-С. 6-8.
3. Гречаный М.П. Эффективная терапия аутоиммунных заболеваний глаз// Лазеры в биомедицине : Сборник докладов , статей, сообщений и исследований . Калуга-Обнинск .- 1997.-С.63-64.
4. Гречаный М.П., Кильдюшевский А.В., Ченцова О.Б. и др. Экстракорпоральное лазерное облучение крови усиливает модулирующий эффект плазмофереза при аутоиммунных заболеваниях глаз // 1-й Российский Конгресс Медицинской Лазерной Ассоциации : Тезисы докладов.-М.-2001.-С.34-35.
5. Гречаный М.П., Ченцова О.Б., Кильдюшевский А.В. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении аутоиммунных заболеваний глаз // VII съезд офтальмологов России : Тезисы докладов . Часть I. -М.-2000.-С.143-144.
6. Гречаный М.П., Ченцова О.Б., Кильдюшевский А.В. и др. Этиология, патогенез и перспективы лечения аутоиммунных заболеваний глаз // Вестн. офтальмологии.- 2002.- N.5.-С. 47-51.
7. Гусева М.Р. Клиника и диагностика оптических невритов у детей при рассеянном склерозе // Клиническая офтальмол. -2001.-Т.2.- N.1.-С.23-27.
8. Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты // М.: Медицина, 1984.- 320 с.
9. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков // М.: Медицина, 2000. - 320 с.
10. Либман Е.С., Шахова Е.В., Мирошникова Е.К. Причины слепоты и слабовидения, потребность в медицинской реабилитации детей школьного возраста // Офтальмол. журн. - 1994. - N.I. - С. 5-7.
11. Слепова О.С. Обоснование дифференцированной иммунокорректирующей терапии S - зависимых увеоретинитов // Тезисы докладов на VI съезде офтальмологов России . - Москва. - 1994.- С.-186.
12. Танковский В.А. Комплексное лечение рецидивирующих эндогенных увеитов : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1992. - 22 с.
13. Тарабанько И.М., Кильдюшевский А.В., Ченцова О.Б. и др. Клиническое значение экстракорпорального ультрафиолетового облучения лимфоцитов крови в комплексном лечении увеитов у детей и подростков // 1-й Российский Конгресс Медицинской Лазерной Ассоциации : Тезисы докладов .-М., 2001.-С.-35.
14. Тонян И.Ю., Гречаный М.П. Иммунокорректирующая терапия аутоиммунных заболеваний глаз // Современные аспекты клинической медицины: Материалы 2 конференции молодых ученых Московского региона. М., МОНИКИ, 1999. - С. 43-44.
15. Howe L. J., Stanford M. R., Whiston R. et al. Angiographic abnormalities of experimental autoimmune uveoretinitis. // Curr-Eye-Res. -1996. Dec. -Vol. 15(12).-P. 1149-55.
16. Kresloff M.S., Castellarin A.A., Zarbin A. Endophthalmitis. Cytokine expression in a rat model of Staphylococcus aureus endophthalmitis//Department of Ophthalmology, New Jersey Medical School, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark 07103-2499, USA. Surv-Ophthalmol. -1998.- Nov-Dec. -Vol. 43(3).-P.193-224.
17. Ohta K., Norose K., Wang X. C. et al. Apoptosis-related fas antigen on memory T cells in aqueous humor of uveitis patients // Curr-Eye-Res. -1996.- Mar.-Vol.- 15(3).- P. 299-306.
18. Riedel P., Wall M., Grey A. et al. Autoimmune optic neuropathy // Arch-Ophthalmol. -1998.- Aug.- Vol. 116(8).-P. 1121-4 .
19. Soderstrom M., Ya-Ping J., Hillert J. et al. Optic neuritis: prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF, and HLA findings // Division of Ophthalmology, Karolinska Institute, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden.Neurology. - 1998.- Mar. - Vol. 50(3). -P. 708-14.
20. Vanheesbeke A., Rasquin F., Cordonnier M. et al. Ophtalmie sympathique versus maladie de Harada // Bull-Soc-Belge-Ophtalmol. - 1996. - Vol. 262. -P. 81-92.
21. Zhang M., Chan C.C., Vistica B. et al. Copolymer 1 inhibits experimental autoimmune uveoretinitis // National Eye Institute, NIH, Bethesda, MD 20892-1857, USA.J-Neuroimmunol. - 2000. - Mar 1. - Vol. 103(2). -P. 189-94.