

УДК 617.7-007.681-097.3

ВЛИЯНИЕ ЛИПОФЛАВОНА И ЦИКЛОФЕРОНА НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

А.И.Задорожная

Луганский государственный медицинский университет,

Введение

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) в настоящее время занимает одно из ведущих мест по причинам необратимой слепоты среди населения. В развитых странах 10-15% всех слепых теряют зрение в результате развития ПОУГ [7,13,14].

Ранее было установлено, что дистрофические изменения в структурах угла передней камеры глаза, местные метаболические, биохимические и гемодинамические расстройства приводят к нарушению циркуляции водянистой влаги и к повышению внутриглазного давления [5,11]. Все это сопровождается местными иммунными нарушениями и повышенной выработкой биологически активных веществ, среди которых особую роль играют цитокины [3,8,10].

Также доказано наличие вторичной иммунологической недостаточности у больных ПОУГ в виде изменения пропорционального соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов и увеличения числа В-лимфоцитов, аутосенсибилизации лимфоцитов к тканям глаза, увеличение уровня специфических антител против антигенов трабекулы и сосудистой оболочки глаза [1,4]. Применение современных гипотензивных и нейропротекторных препаратов не всегда приводит к стабилизации патологического процесса в зрительном нерве у больных ПОУГ [2,6,12]. Поэтому необходима разработка новых патогенетических схем лечения больных ПОУГ с учетом коррекции иммунных нарушений.

В связи с этим наше внимание привлекли препараты липофлавон и циклоферон. Липофлавон (ЗАО "Биолек", Харьков, Украина) - липосомальная композиция природного фосфатидилхолина (лецитина) и биофлавоноида кверцетина. Квер-

цетин, относящийся к группе биофлавоноидов, обладает антиоксидантным действием, тормозит синтез провоспалительных лейкотриенов, снижает патологически повышенную сосудисто-тканевую проницаемость и способствует нормализации тканевой трофики. Лецитин (фосфатидилхолин), содержащий полиненасыщенные жирные кислоты, обладает антиоксидантным, антигипоксическим и мемраностабилизирующими свойствами, способствует репарации тканей. Препарат разрешен к клиническому применению в офтальмологической практике (Приказ МЗ Украины от 07.04.05 № 156) и зарегистрирован в Украине (регистрационное удостоверение №UA/3053/01/01).

Циклоферон (НТФФ "Полисан", Россия) представляет собой высокомолекулярный индуктор образования эндогенного интерферона. При введении в организм препарат потенцирует образование в тканях и органах высоких титров бета- и альфа-интерферонов. Циклоферон активирует стволовые клетки kostного мозга, стимулируя образование гранулоцитов, активирует Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, а также нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток. Циклоферону свойственен мягкий prolonged иммунокорригирующий эффект [9]. Препарат зарегистрирован в Украине (регистрационное свидетельство П.05.03/06972 от 30.05.2003).

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Луганского государственного медицинского университета и является фрагментом темы НИР "Клініко-імунологічна характеристика і лікування хворих на первинну відкритокутову глаукому" (№ гос-регистрации 0107U004639).

Целью работы было изучить эффективность применения липофлавона и циклоферона в комплексном лечении больных ПОУГ и их влияние на местный и общий цитокиновый профиль.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 118 больных (236 глаз) двусторонней ПОУГ с 1 и 2 стадиями заболевания в возрасте от 44 до 68 лет. Мужчин были 50, женщин - 68. Внутриглазное

давление у всех пациентов было компенсировано медикаментозно, путем назначения адреноблокаторов (кузимолол, арутимол) и простагландинов (траватан, ксалатан).

Для изучения эффективности применения липофлавона и циклоферона пациенты с ПОУГ были разделены на 3 репрезентативные группы, рандомизированные по возрасту и полу. Первую группу составили 42 больных ПОУГ (84 глаза), которым наряду с базисным лечением (сосудистые препараты, препараты с вазоактивным, нейропротекторным, метаболическим и антиоксидантным действием) дополнительно назначались глазные капли липофлавон в виде раствора, приготовленного ех темноге, по 2 капли 4 раза в день в виде инстилляций в пораженный глаз в течение 3 недель. Вторую группу составили 39 больных ПОУГ (78 глаз), которые кроме базисной терапии и липофлавона получали дополнительно циклоферон внутримышечно по 2 мл 12,5% раствора 1 раз в день на протяжении 10 дней. Третью группу составили остальные 37 больных (74 глаза), которые получали только общепринятую консервативную терапию.

Всем пациентам проводили традиционное офтальмологическое обследование: биомикроскопию, визометрию, периметрию, офтальмоскопию, тонометрию и тонографию, определение электрофизиологических показателей органа зрения.

Иммунологические методы исследования включали определение концентрации цитокинов (ФНО α , IL-1 β , IL-4) в слезе и сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на лабораторном оборудовании Sanofi Diagnostic Pasteur (Франция). Исследование проводили с помощью сертифицированных в Украине тест-систем производства "ProCon" (Протеиновый контур, СПб, Россия). Забор слезы осуществлялся с помощью микропипетки после предварительной стимуляции слезоотделения (при необходимости) путем вдыхания раствора на шательного спирта или лукового сока.

В качестве показателей нормы взяты данные, полученные при обследовании 100 лиц (200 глаз) того же возраста и пола, проживающих в том же регионе и не имеющих общих и глазных заболеваний.

Полученные результаты и их обсуждение

У больных ПОУГ всех групп до лечения при офтальмоскопии наблюдалась глаукоматозная атрофия зрительного нерва в виде его экскавации разной степени выраженности в зависимости от стадии заболевания. Со стороны функциональных показателей органа зрения у больных ПОУГ острота зрения (ОЗ) в среднем составила $0,81 \pm 0,03$ единиц (ед.) ($p < 0,01$), поле зрения $493 \pm 1,6^\circ$ ($p < 0,01$), КЧСМ - $29,2 \pm 0,5$ Гц ($p < 0,01$). Уровень внутриглазного давления (ВГД) составлял $22,3 \pm 0,4$ мм. рт. ст. ($p < 0,05$).

Таблица 1

Динамика клинических показателей органа зрения у больных ПОУГ под влиянием проводимого лечения

(M±m)

Тесты	Норма (200)	1 группа (n=84)		2 группа (n=78)		3 группа (n=74)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Острота зрения, ед.	$1,0 \pm 0,05$	$0,80 \pm 0,03$ *	$0,87 \pm 0,05$ **	$0,84 \pm 0,02$ **	$0,93 \pm 0,02$ *	$0,82 \pm 0,05$ **	$0,83 \pm 0,04$ *
Поле зрения, °	$558 \pm 4,7$	$490 \pm 2,1$ **	$518 \pm 1,4$ *	$493 \pm 1,1$ *	$531 \pm 1,1$ **	$495 \pm 1,8$ **	$491 \pm 2,0$ *
КЧСМ, Гц	$43,5 \pm 0,6$	$30,1 \pm 0,4$ **	$33,8 \pm 0,6$ *	$28,2 \pm 0,6$ **	$35,6 \pm 0,4$ *	$29,3 \pm 0,5$ *	$29,6 \pm 0,1$ *
ВГД, мм.рт.ст	$22,4 \pm 0,2$	$21,2 \pm 0,6$ *	$22,0 \pm 0,4$ *	$22,4 \pm 0,5$ *	$21,8 \pm 0,2$ **	$23,2 \pm 0,3$ *	$22,5 \pm 0,1$ *

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 р - достоверность различия по отношению к норме: * - при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,01$.

При повторном обследовании больных после проведенного лечения через 1 месяц выявлена положительная динамика со стороны клинических показателей у больных первой и второй групп, однако более высокие показатели зафиксированы у больных, получавших липофлавон и циклоферон в комплексе лечения, так ОЗ у этих больных повысилась до $0,93 \pm 0,02$ ед. ($p < 0,05$), поле зрения до $531 \pm 1,1$ ° ($p < 0,01$), КЧСМ до $35,6 \pm 0,4$ Гц ($p < 0,05$), в то время как в первой группе ОЗ составила $0,87 \pm 0,05$ ед. ($p < 0,01$), поле зрения - $518 \pm 1,4$ ° ($p < 0,05$), КЧСМ до $33,8 \pm 0,6$ Гц ($p < 0,05$). В третьей группе, получавшей базисную терапию, значения клинических показателей сохранились

на прежнем уровне. Уровень ВГД был стабильным у пациентов всех групп (табл.1).

При изучении цитокинового профиля слезы было выявлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов: ФНО α в среднем до $154,6 \pm 1,4$ пг/мл ($p < 0,01$), IL-1 β до $133 \pm 1,3$ пг/мл ($p < 0,05$). Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 умеренно снижался в среднем до $27,6 \pm 1,5$ пг/мл ($p < 0,01$) (табл.2).

Таблица 2
Динамика уровня цитокинов слезы у больных ПОУГ под влиянием проводимого лечения ($M \pm m$)

Тесты	Норма (200)	1 группа (n=84)		2 группа (n=78)		3 группа (n=74)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФНО α , пг/мл	$110,3 \pm 7,2$	$152,4 \pm 1,4$ **	$129,6 \pm 1,2$ *	$156,1 \pm 1,1$ *	$117,2 \pm 1,5$ *	$155,3 \pm 1,8$ **	$150,2 \pm 3,2$ *
IL-1 β , пг/мл	$100,0 \pm 2,8$	$133,5 \pm 1,2$ *	$122,8 \pm 1,7$ *	$131,4 \pm 1,3$ **	$112,4 \pm 1,0$ *	$134 \pm 1,4$ *	$135,1 \pm 1,0$ **
IL-4, пг/мл	$34,8 \pm 2,3$	$27,1 \pm 1,4$ **	$30,6 \pm 1,5$ *	$26,8 \pm 1,6$ **	$33,2 \pm 1,6$ **	$28,8 \pm 1,5$ *	$29,1 \pm 1,4$ *

Со стороны цитокинового профиля сыворотки крови были выявлены аналогичные изменения: повышение концентрации провоспалительных цитокинов ФНО α и IL-1 β до $64 \pm 0,2$ пг/мл ($p < 0,05$) и $57 \pm 0,6$ пг/мл ($p < 0,05$) соответственно и снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-4 до $11,4 \pm 0,4$ пг/мл ($p < 0,05$) (табл.3).

В динамике после проведенного лечения у больных второй группы, получавших в комплексе лечения липофлавон и циклоферон установлено снижение концентрации провоспалительных цитокинов слезы и сыворотки крови, а также повышение концентрации противовоспалительного цитокина. Так концентрация ФНО α в слезе снижалась в 1,3 раза до $117,2 \pm 1,5$ пг/мл ($p < 0,05$), IL-1 β до $112,4 \pm 1,0$ пг/мл ($p < 0,05$). Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 увеличивался в среднем в 1,2 раза до $33,2 \pm 1,6$ пг/мл ($p < 0,01$) (табл.2). В сыворотке крови уровень ФНО α составил $47,2 \pm 0,4$ пг/мл ($p < 0,05$), что в 1,3 раза ниже исходного значения, уровень IL-1 β - $39,6 \pm 0,2$ пг/мл ($p < 0,05$), уровень IL-4 увеличился до $12,7 \pm 0,5$ пг/мл ($p < 0,01$) (табл.3).

У больных первой группы динамика изучаемых показателей была также положительной, но менее выраженной: в слезе концентрация ФНО α составила $129,6 \pm 1,2$ пг/мл ($p < 0,05$), IL-1 β $122,8 \pm 1,7$ пг/мл ($p < 0,05$), IL-4 $30,6 \pm 1,5$ пг/мл ($p < 0,05$) (табл.2). В сыворотке крови: ФНО α - $53,4 \pm 0,1$ пг/мл ($p < 0,05$), IL-1 β - $47,1 \pm 0,5$ пг/мл ($p < 0,05$), IL-4 - $11,9 \pm 0,3$ пг/мл ($p < 0,05$). У больных третьей группы динамика изучаемых показателей была слабо выражена и незначительно отличалась от исходных значений (табл.3).

Таблица 3
Динамика уровня цитокинов сыворотки крови больных ПОУГ под влиянием проводимого лечения ($M \pm m$)

Тесты	Норма (100)	1 группа (n=42)		2 группа (n=39)		3 группа (n=37)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФНО α , пг/мл	$41,5 \pm 0,4$	$64,5 \pm 0,2$ *	$53,4 \pm 0,1$ *	$63,1 \pm 0,1$ **	$47,2 \pm 0,4$ *	$64,9 \pm 0,3$ *	$64,1 \pm 0,3$ **
IL-1 β , пг/мл	$33,1 \pm 0,2$	$56,2 \pm 0,6$ **	$47,1 \pm 0,5$ *	$57,3 \pm 0,3$ *	$39,6 \pm 0,2$ *	$58,2 \pm 0,4$ **	$57,3 \pm 0,7$ *
IL-4, пг/мл	$12,6 \pm 0,2$	$11,1 \pm 0,4$ **	$11,9 \pm 0,3$ *	$11,6 \pm 0,2$ *	$12,7 \pm 0,5$ **	$11,6 \pm 0,3$ *	$11,4 \pm 0,1$ **

Выходы

- Дополнительное использование липофлавона и циклоферона в комплексной терапии больных ПОУГ способствует улучшению клинических показателей органа зрения у больных.
- Применение липофлавона и циклоферона в комплексном лечении ПОУГ положительно влияет на цитокиновый профиль слезы и сыворотки крови больных.
- Полученные данные позволяют считать целесообразным и патогенетически обоснованным дополнительное использование липофлавона и циклоферона в комплексной терапии больных ПОУГ.
- В дальнейшем считаем перспективным изучить влияние комплексной терапии с включением липофлавона и циклоферона на другие иммунологические показатели больных ПОУГ.

Литература

- Балашова Л.М. Иммуногемостатические механизмы

- развития первичной открытоугольной глаукомы / Л.М. Балашова // Вестн. офтальмологии. - 1997. - № 2. - С. 42-44.
2. Витовская О.П. Алгоритм медикаментозного лечения глаукомы / О.П. Витовская, Г.Д. Жабоедов // Офтальмологический журнал. - 2006. - № 3 (1). - С. 89-94.
 3. Журавлева А.Н. Автоиммунные процессы при глаукоме / А.Н. Журавлева // Офтальмоиммунология. Итоги и перспективы : сб. науч. ст. - М., 2007. - С. 117-120.
 4. Захарова И.А. Иммунная система и первичная открытоугольная глаукома / И.А. Захарова // Вестник офтальмологии. - 1985. - № 2.- С. 10-13.
 5. Кунин В.Д. Исследования кровоснабжения глаз и его значение в диагностике, лечении и прогнозе первичной открытоугольной глаукомы и ее разновидностей : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук : спец. 14.01.18 "Глазные болезни" / В.Д.Кунин. - М., 2003. - 47 с.
 6. Лоскутов И.А. Медикаментозное лечение первичной открытоугольной глаукомы / И.А. Лоскутов. - М., 2001. - 72 с.
 7. Несторов А.П. Глаукома / А.П. Несторов. - М.: Медицина, 1995.- 255 с.
 8. Петруня А.М. Цитокиновый профиль слезы у больных первичной открытоугольной глаукомой / А.М. Петруня, А.И. Задорожная// Український медичний альманах.- 2007.- Т. 10, № 3.- С. 103-104.
 9. Романцев М.Г. Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном : руководство для врачей / М.Г. Романцев, Ф.И. Ериков, А.Л. Коваленко. - СПб., 1998. - 80 с.
 10. Сравнительное исследование роли цитокинов при разных формах глазных заболеваний. Сообщение 1. Фактор некроза опухоли-альфа / О.С. Слепова, В.А. Герасименко, В.П. Макаров [и др.]// Вестник офтальмологии. - 1998. - № 3. - С. 28-32.
 11. Flammer J. The vascular concept of glaucoma / J.Flammer// Surv. Ophthalmol.- 1994. - Vol. 38. - S. 3-6.
 - 12.Jay J.L. Rational choice of therapy in primary open angle glaucoma /J.L. Jay //Eye. - 1992. - Vol. 6. - № 3. - P. 243-247.

13. Quigley H.A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / H.A. Quigley, A.T. Broman// Br. J. Ophthalmol. - 2006.- Vol. 90.- № 3.- P. 262-267.
14. Shields M.B. Textbook of Glaucoma / M.B. Shields. - Baltimore, 1998. - 512 р.

Резюме

Задорожная А.И. Влияние липофлавона и циклоферона на цитокиновый профиль больных первичной открытоугольной глаукомой.

Обследовано 118 больных первичной открытоугольной глаукомой, у которых выявлены изменения цитокинового профиля виде повышения уровня провоспалительных цитокинов и снижения уровня противовоспалительных. Установлено положительное влияние дополнительного использования липофлавона и циклоферона в комплексной терапии больных ПОУГ на клинические показатели органа зрения, а также на цитокиновый профиль слезы и сыворотки крови.

Ключевые слова: открытоугольная глаукома, липофлавон, циклоферон, цитокиновый профиль.

Резюме

Задорожна А.І. Вплив ліпофлавону та циклоферону на цитокіновий профіль хворих на первинну відкритокутову глаукому.

Обстежено 118 хворих на первинну відкритокутову глаукому, у яких встановлено зміни цитокінового профілю у вигляді підвищення рівня прозапальних цитокінів та зниження рівня протизапальних. Встановлено позитивний вплив додаткового застосування ліпофлавону і циклоферону в комплексній терапії хворих на ПВКГ на клінічні показники органа зору, а також на цитокіновий профіль слези і сироватки крові.

Ключові слова: відкритокутова глаукома, ліпофлавон, циклоферон, цитокіновий профіль.

Summary

Zadorozhna A.I. Influence of lipophlavon and cyclopheron on the cytokin profile at patients with primary openangle glaucoma.

It is surveyed 118 patients with primary openangle glaucoma at which is revealed disturbances of cytokin profile: increase of level proinflammatory cytokines and decrease of level IL-4. Positive influence of additional use of lipophlavon and cyklopheron in complex therapy of patients with primary openangle glaucoma on clinical indicators of an eye, and also on cytokin profile of tear and blood whey is established.

Key words: openangle glaucoma, lipophlavon, cyklopheron, cytokine profile.

Рецензент: д.мед.н., проф.І.В.Лоскутова