

УДК 617.735-02-08-035:616.379

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИСБАЛАНСА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ СЛЕЗЫ И СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

А. М. Петруня, Б. Н. Маньковский, А. В. Спектор
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика (Киев)
ДУ "Луганский государственный медицинский университет"

Введение

Согласно данным ВОЗ, в 1985 году во всем мире насчитывалось около 30 миллионов человек, страдающих сахарным диабетом (СД), десять лет спустя - 135 миллионов, в 2000 году - 177 миллионов, 2011 г. - 210 млн., к 2025 году эта цифра утроится. В настоящее время в Украине насчитывается более миллиона больных СД. При этом количество диагностированных случаев увеличивается ежегодно на 5% [1,2,8].

Ежегодный рост заболеваемости СД влечет увеличение числа его осложнений, при этом более чем у 60% больных с 15-20 летним стажем заболевания диагностируется диабетическая ретинопатия (ДР) и у 10 % больных - на стадии пролиферации [7,10,13]. В патогенезе ДР существенную роль играют иммунные и метаболические нарушения, расстройства микроциркуляции глаза, в то же время единой концепции патогенеза ДР до настоящего момента не сформулировано [4,6,12,14]. Ранее установлено, что клетки ретинального пигментного эпителия в условиях ишемии секретируют ряд цитокинов, включая интерлейкины (ИЛ) и фактор некроза опухолей альфа (ФНО α). Доказано, что цитокины способны инициировать и регулировать неоангиогенез [3,5,11]. Поэтому изучение изменений цитокинового профиля у больных ДР представляет большой интерес для более полного изучения патогенеза заболевания и разработки новых методов его лечения.

Цель работы - изучить состояние цитокинового профиля (ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-4) слезы и сыворотки крови у больных ДР.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 97 пациентов (194 глаза) с двусторонней формой ДР в возрасте от 22 до 68 лет. Из них мужчин было - 32 (33,0%), женщин - 65 (67,0%). СД 1 типа выявлен у 29 пациентов (29,8%), СД 2 типа - у 68 пациентов (70,2%). Все больные были разделены согласно классификации ETDRS (1991) [9]. Начальная непролиферативная ДР (НДР) выявлена у 42 больных - 84 глаза (43,3%), эти больные составили группу НДР1. Умеренная, умеренно-тяжелая и тяжелая НДР выявлена у 31 больного - 62 глаза (32,0%), эти больные были объединены в группу НДР2. Пролиферативная ДР (ПДР) диагностирована у 24 больных - 48 глаз (24,7%), при этом из исследования были исключены больные с ПДР высокого риска и терминальной стадией заболевания.

Больным проводилось традиционное офтальмологическое обследование: исследование остроты и поля зрения, изучение площади слепого пятна с помощью кампиметрии. Кроме того, изучались электрофизиологические показатели органа зрения: порог электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ), критическая частота слияния мельканий (КЧСМ), критическая частота исчезновения мельканий по фосфену (КЧИМФ). Объективное состояние органа зрения оценивали по данным биомикроскопии и офтальмоскопии, фотографий глазного дна, флюоресцентной ангиографии полученных с помощью фундус-камеры Торсон. Лабораторные методы исследования включали определение содержания в слезе цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-4 на лабораторном оборудовании Sanofi Diagnostic Pasteur (Франция). Исследование проводили с помощью сертифицированных в Украине тест систем производства "ProCon" (Протеиновый контур, СПб, Россия). Все больные находились под наблюдением эндокринолога и получали адекватную гипогликемическую и общую терапию. Контрольную группу для выработки показателей нормы составили 100 практически здоровых лиц, проживающих в том же регионе, сопоставимых с группой обследованных больных по возрасту и полу.

Полученные результаты и их обсуждение

При клиническом осмотре у всех пациентов группы НДР1 на глазном дне было выявлено нарушение калибра микрососудов с изменением артерио-венозного соотношения, расширение вен, их извитость; наличие микроаневризм, очагов мягких и твердых экссудатов в макуле и парамакулярно; наличие точечных и штрихообразных геморрагий по ходу сосудов на периферии и в макулярной области, паравазального отека сетчатки, незначительная бледность ДЗН.

Содержание провоспалительных цитокинов ФНО α и IL-1 β у этих больных составило $189,1 \pm 2,4$ пг/мл ($P < 0,05$), и $172,5 \pm 3,2$ пг/мл ($P < 0,05$) соответственно, а концентрация противовоспалительного цитокина IL-4 снизилась до $23,5 \pm 1,8$ пг/мл ($P < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Уровень цитокинов слезы больных ДР ($M \pm m$)

ЦИТОКИНЫ	Норма n=200	НДР1 n=84	НДР2 n=62	ПДР n=48
ФНО α , пг/мл	$110,3 \pm 7,2$	$189,1 \pm 2,4^*$	$234,6 \pm 3,8^{**}$	$263 \pm 3,4^{**}$
IL-1 β , пг/мл	$100,0 \pm 2,8$	$172,5 \pm 3,2^*$	$198,1 \pm 1,9^*$	$228,5 \pm 2,4^*$
IL-4, пг/мл	$34,8 \pm 2,3$	$23,5 \pm 1,8^*$	$19,6 \pm 2,2^{**}$	$17,1 \pm 2,7^*$

Примечание. Здесь и в табл.2 достоверность различий показателя по отношению к норме: * - при $P < 0,05$; ** - при $P < 0,01$.

У больных группы НДР2 кроме органических поражений в микросудистом русле, клинически определялись зоны отека сетчатки, четкообразность вен, твердые и "ватные" экссудаты, интрапаретинальные микросудистые аномалии, крупные ретинальные геморрагии, бледность ДЗН. Концентрация ФНО α у этих больных увеличилась в 2,1 раза и составила $234,6 \pm 3,8$ пг/мл ($P < 0,01$); а содержание IL-1 β в 2,0 раза, составив $198,1$ пг/мл ($P < 0,05$), на фоне этого происходило снижение уровня IL-4 в 1,8 раза, - до $19,6 \pm 2,2$ пг/мл ($P < 0,01$).

Максимальное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов и снижение уровня противовоспалительного IL-4 выявлено у больных ПДР - $263 \pm 3,4$ пг/мл ($P < 0,01$), $228,5$ пг/мл ($P < 0,05$) и $17,1$ пг/мл ($P < 0,05$) соответственно (табл.1). При объективном осмотре у этих больных отмечались зоны

неоваскуляризации, глиоза и фиброза, эпиретинальная мембрана, восковидность и деколорация ДЗН, частичные кровоизлияния в стекловидное тело, рубеоз радужки.

Сторны цитокинового профиля сыворотки крови у больных группы НДР1 содержание провоспалительных цитокинов ФНО α и IL-1 β составило $123,5 \pm 2,4$ пг/мл ($P < 0,01$) и $57,1 \pm 6,2$ пг/мл ($P < 0,01$) соответственно, в то время как концентрация IL-4 снизилась до $35,4 \pm 1,3$ пг/мл ($P < 0,05$). У больных группы НДР2 было выявлено увеличение концентрации ФНО α в 5,5 раз до $226,5 \pm 5,1$ пг/мл ($P < 0,01$) и IL-1 β в 2,0 раза до $69,2 \pm 2,2$ пг/мл ($P < 0,05$) на фоне снижения уровня IL-4 в 2,1 раза до $22,7 \pm 2,8$ пг/мл ($P < 0,01$). Максимальное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов и снижение уровня противовоспалительного IL-4 выявлено у больных ПДР - $282 \pm 3,8$ пг/мл ($P < 0,01$), $78,5 \pm 4,4$ пг/мл ($P < 0,05$) и $19,1 \pm 2,3$ пг/мл ($P < 0,05$) соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Уровень цитокинов сыворотки крови больных ДР ($M \pm m$)

ЦИТОКИНЫ	Норма n=100	НДР1 n=42	НДР2 n=31	ПДР n=24
ФНО α , пг/мл	$41,5 \pm 3,2$	$123,5 \pm 2,4^{**}$	$226,5 \pm 5,1^{**}$	$282 \pm 3,8^{**}$
IL-1 β , пг/мл	$33,1 \pm 3,2$	$57,1 \pm 6,2^{**}$	$69,2 \pm 2,2^*$	$78,5 \pm 4,4^*$
IL-4 пг/мл	$47,2 \pm 1,6$	$35,4 \pm 1,3^*$	$22,7 \pm 2,8^{**}$	$20,1 \pm 2,3^*$

Таким образом, у больных ДР выявлено существенное нарушение цитокинового профиля слезы и сыворотки крови в виде повышения концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО α , IL-1 β) и снижения уровня противовоспалительного цитокина IL-4. При этом увеличение дисбаланса цитокинов соответствовало нарастанию тяжести клинической картины заболевания. Полученные данные позволяют контролировать прогрессирование патологического процесса в сетчатке глаза и являются основанием для использования иммунокорректоров в комплексной терапии больных ДР.

Выводы

1. У больных ДР выявлено существенное нарушение цитокинового профиля слезы и сыворотки крови в виде увеличения концен-

трации провоспалительных цитокинов ($\text{ФНО}\alpha$ и $\text{IL-1}\beta$) и снижения концентрации противовоспалительных цитокинов (IL-4).

2. Степень выраженности цитокинового дисбаланса соответствовала клинической картине заболевания и увеличивалась по мере нарастания тяжести поражения сетчатки глаза.

3. Наибольшие изменения цитокинового профиля слезы выявлены у больных ПДР, что требует последующей коррекции.

Литература

1. Анина Е. И. Диабетическая ретинопатия среди взрослого населения Украины / Е. И. Анина, К.В. Мартопляс // "Новітні проблеми офтальмології" тези доп. науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів. - Київ, 2008. - С. 22.
2. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. - М.: Медицина, 2001. - 320 с.
3. Балашова Л.М. Биологически активные вещества в регуляции витреоретинальной пролиферации / Л.М. Балашова // Вестник офтальмологии. - 1995. - Т. 111, № 3. - С. 31-33.
4. Жабоедов Г.Д. Иммунопатологические процессы в сетчатке при развитии диабетической ретинопатии / Г.Д. Жабоедов, Р.Л. Скрипник, М.В. Сидорова // Вестник офтальмологии. - 2000. - № 6. - С. 36-39.
5. Кацкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / К.П. Кацкин // Клин. лаборатор. диагностика. - 1998. - № 11. - С. 21-32.
6. Нестеров А.П. Роль местных факторов в патогенезе диабетической ретинопатии / А.П. Нестеров // Вестник офтальмологии. - 1994. - Т. 110, № 4. - С. 7-9.
7. Сидорова М. В. Диабетична ретинопатія. Патогенез, клініка, лікування / М.В. Сидорова. - Київ: Аверс, 2006. - 156 с.
8. Экгард В.Ф. Диабетическая ретинопатия. Патогенез, клиника и лечение / В.Ф. Экгард. - Челябинск.: Книга, 2001. - 100 с.
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7 // Ophthalmology. - 1991. - Vol. 98. - № 5. - P.741-756.
10. Fenmann S.S. Ocular problems in diabetes mellitus / S.S. Fenmann. -Boston: Blackwell Scientific, 1992. - P. 1-52.
11. Fujita H. Vascular endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus / H.Fujita // Nippon Rinsho. - 1999. - Vol. 57, № 3. - P.573-577.

12. Joussen A. M. Molecular mechanisms of vasculogenesis and angiogenesis. What regulates vascular growth? / A.M.Joussen, B. Kirchhof, C.Gottstein // Ophthalmologe. - 2003. - Vol.100, №4. - P. 284-291.

13. Quresh Mohamed. Management of diabetic retinopathy: a systematic review / Mohamed Quresh, Mark C. Gillies, Tien Y. Wong // JAMA. - 2007. - № 298(8). - P. 902-916.

14. Schmetterer L. Ocular blood flow and associated functional deviations in diabetic retinopathy / L. Schmetterer, M. Wolzt // Diabetologia. - 1999. - Vol. 42, №4. - P. 387- 405.

Резюме

Петруня А. М., Маньковский Б. Н., Спектор А. В. Патогенетическое значение дисбаланса цитокинового профиля слезы и сыворотки крови у больных диабетической ретинопатией.

Обследовано 97 пациентов с двусторонней ДР. У всех больных ДР выявлено существенное нарушение цитокинового профиля слезы и сыворотки крови в виде увеличения концентрации провоспалительных цитокинов ($\text{ФНО}\alpha$ и $\text{IL-1}\beta$) и снижения концентрации противовоспалительных цитокинов (IL-4), при этом степень выраженности изменений уровня цитокинов слезы соответствовала клинической картине заболевания и увеличивалась по мере нарастания тяжести поражения сетчатки глаза.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, цитокины, $\text{ФНО}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-4.

Резюме

Петруня А. М., Маньковський Б.М., Спектор О. В. Патогенетичне значення дисбалансу цитокінового профілю слізоз і сироватки крові у хворих на діабетичну ретинопатію.

Обстежено 97 пацієнтів із двосторонньою ДР. У всіх хворих на ДР виявлене істотне порушення цитокінового профілю слізоз та сироватки крові у виді збільшення концентрації прозапальних цитокінов ($\text{ФНО}\alpha$ і $\text{IL-1}\beta$) і зниження концентрації протизапальних цитокінов (IL-4), при цьому ступінь відмінності змін рівня цитокінів слізоз відповідала клінічній картині захворювання і збільшувалася в міру нарощання важкості ураження сітківки ока.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, цитокіни, ФНПа , $\text{IL-1}\beta$, IL-4.

Summary

Petrunya A. M., Mankovskiy B. N., Spектор A. V. Pathogenetic value of the cytokin profile disbalance of tear and blood serum at patients with diabetic retinopathy.

97 patients with double-sided diabetic retinopathy were examined. Considerable violation of cytokin profile of the tear and blood serum at patients with diabetic retinopathy was set, namely increase of concentration of proinflammatory cytokines ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$) and decline of concentration of IL-4 . Here weight of changes answered the clinical picture of disease, and was increased on the measure of growth of weight of defeat of the retina.

Key words: diabetic retinopathy, cytokine, $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-4.

Рецензент: д.мед.н., проф.Г.Д. Жабоедов