

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

© 2019 г. А. С. Кузнецов*, А. С. Хохлова, М. С. Урбанова, Е. В. Маркелова, Н. П. Емельянова, А. А. Петров

*E-mail: agent_zebrovich@mail.ru

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет»
Минздрава РФ, Владивосток, Россия

Поступила: 25.07.2019. Принята: 30.08.2019

Первичная открытоугольная глаукома занимает первое место по инвалидности среди глазных заболеваний. Препараты первой линии — аналоги простагландинов не всегда эффективны. Целью работы стал поиск предикторов неэффективности этой терапии. Были исследованы цитокины: ФНО- α , ФНО- β , ИЛ4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-29, ИФН- γ , ТФР- α , ТФР- β 1, ТФР- β 2 в слезной жидкости 124 глаз при первичной диагностике глаукомы. Установлено, что дополнительным предиктором некомпенсации внутриглазного давления при назначении препаратов является высокий уровень ИЛ-17 и ТФР- β 2, предиктором снижения зрительных функций на терапии — высокий уровень ИЛ-6.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, цитокины, терапия глаукомы

DOI: 10.31857/S102872210007067-8

Адрес: 690000, Владивосток, пр. Острякова 4, Кафедра нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Кузнецов Александр Сергеевич.
Тел.: 8 904 628 93 07 (моб.). E-mail: agent_zebrovich@mail.ru

Авторы:

Кузнецов А. С., аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

Хохлова А. С., аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

Маркелова Е. В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

Урбанова М. С., ординатор кафедры офтальмологии и оториноларингологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

Емельянова Н. П., студентка 6 курса ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

Петров А. А., студент 6 курса ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

На протяжении последних лет в структуре инвалидности первое место в мире занимает первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) [4]. Препаратами первой линии в качестве монотерапии для снижения внутриглазного давления

(ВГД) во всем мире используются аналоги простагландинов (АПГ) в виде инстилляций [1]. Тем не менее, у ряда пациентов на фоне терапии продолжают снижаться функции (поля зрения) и/или повышаться давление, что приводит к необходимости назначения дополнительных средств, смены препаратов, хирургическому лечению [5]. Активно обсуждается роль гуморального иммунитета в развитии ПОУГ, данные часто противоречивы [2, 3].

Целью данной работы стал поиск иммунологических предикторов неэффективности АПГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 65 человек с ПОУГ (124 глаза). Количество глаз с I стадией составило 48%, со II стадией 33%, с III стадией — 19%. Женщин 47%, мужчин 53%. Средний возраст 63,4+3,8 лет. Критерием исключения из обследования послужили наличие острых и хронических заболеваний в стадии обострения, ревматологических и аутоиммунных болезней, воспалительных заболеваний в глазу и иной сопутствующей офтальмологической патологии, кроме начальной катаракты. Контрольную группу составили

20 человек без офтальмологической патологии (40 глаз) соответствующего возраста, средний возраст 56,5±3,3 года.

Забор слезной жидкости проводился из внутреннего угла глаза. Оценивали уровень ФНО- α , ФНО- β , ИЛ4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-29, ИФН- γ , ТФР- α , ТФР- β 1, ТФР- β 2. Содержание показателей определяли методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специфических тест-систем «R&D Diagnostics Inc.» (США). Учет результатов проводили с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Обработка всех цифровых данных проводилась методом непараметрической статистики с использованием программы Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что, при сравнении группы контроля и группы пациентов с ПОУГ, достоверно изменены при ПОУГ следующие цитокины ($p < 0,05$) – ФНО- α , ФНО- β , ИЛ-6, ИЛ-17, ТФР- β 1, ТФР- β 2. В группе с ПОУГ в слезной жидкости уровень ФНО- α составил 45,4 (29,4;65,3) пг/мл, ФНО- β – 12,3 (7,8;22,3) пг/мл. ИЛ-6 – 3,6 (2,1;7,4) пг/мл, ИЛ-17 – 93,3 (67,7; 112,2) пг/мл, ТФР- β 2 – 224,5 (187,5;243,6) пг/мл. В группе контроля эти показатели были ниже. В группе со стабильным течением ПОУГ и эффективностью препаратов первой линии, по сравнению с контролем достоверно повышены только ИЛ-17 (в 4,5 раза) и ИЛ-6 (в 7,2 раза). В группе 2 повышены, по сравнению с контролем, ФНО- α (в 2,6 раз), ИЛ-6 (в 10,6 раз), ИЛ-17 (в 6,1 раз), ТФР- β 2 (в 1,6 раза). В группе 3 повышены ИЛ-6 (в 7,5 раза), ИЛ-17 (в 9,3 раза), ТФР- β 2 (в 2,5 раз). В группе 4, по сравнению с контролем, повышены ФНО- α (в 3,4 раза), ФНО- β (в 6,5 раз), ИЛ-6 (в 9,1 раз), ИЛ-17 (в 10,2 раза), ТФР- β 2 (в 2,5 раз).

При сравнении групп между собой интерес представила группа с повышением ВГД и снижением функций при получении терапии первой линии. В ней показатели местного иммунитета изменены максимально. Уровень ФНО- α составил 51,3 (34,3;76,9) пг/мл ($p_{1-4,2-4} < 0,05$), ФНО- β – 14,4 (6,5;24,5) пг/мл ($p_{1-4,2-4,3-4} < 0,05$), ИЛ-6 – 4,1 (2,3;8,1) пг/мл ($p_{1-4} < 0,05$), ИЛ-17 – 98,2 (76,5;145,4) пг/мл ($p_{1-4,3-4} < 0,05$). При анализе дисбаланса цитокинов во всех группах сравнения, в группе 2 увеличена доля ИЛ-6, в группе 3 доля ИЛ-17 и ТФР- β 2, в группе 3 – ФНО- α , ФНО- β , ИЛ-6, ИЛ-17.

При помощи ROC-анализа выявлена сопряженность риска некомпенсации зрительных функций с уровнем ИЛ-6 выше 3,9 пг/мл (специфичность 89,1%, чувствительность 95,2%); сопряженность некомпенсации ВГД на фоне лечения с уровнем ИЛ-17 выше 89,5 пг/мл (специфичность 92,6%, чувствительность 97,2%) и уровнем ТФР- β 2 выше 219,3 пг/мл (специфичность 87%, чувствительность 92,7%), критерием некомпенсации обоих показателей может служить уровень ФНО- α выше 39,4 пг/мл (специфичность 94,1%, чувствительность 95,5%).

Таким образом, показатели местного гуморального иммунитета играют роль в реагировании глаз с ПОУГ на назначаемую терапию. При ПОУГ изменены следующие показатели – ФНО- α , ФНО- β , ИЛ-6, ИЛ-17, ТФР- β 1, ТФР- β 2. По-видимому, в группе пациентов, назначение препаратов в которой не компенсирует ВГД, изначально есть нарушения работы системы трансформирующих факторов роста и формирования межклеточного матрикса, развивается нейтрофильное воспаление, показатель которого – высокий уровень ИЛ-17 [2]. В группе с некомпенсацией функций, видимо, дополнительно развивается аутоиммунное повреждение зрительного нерва, повышается уровень ИЛ-6. Это подтверждает исследования, в которых показана роль ИЛ-6, совместно с ФНО- α в развитии оптической нейропатии при глаукоме [3, 4]. Полученные данные позволяют, в будущем, обосновать таргетную терапию ПОУГ, индивидуально рекомендовать раннюю активную тактику, комбинированную терапию или раннюю хирургию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Астахов Ю. С., Нечипоренко П. А. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее, будущее. Офтальмологические ведомости, 2017, 10, 1, 40–52. [Astahov Y. S., Nechiporenko P. A. The past, present and future of prostaglandin analogs, Ophthalmology J., 2017, 10, 1, 40–52.]
2. Симбирцев А. С. Роль цитокинов в развитии опухолей и в иммунотерапии рака. В кн.: Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. Фолиант, СПб 2018, 187–188. [Simbirsev A. S. The role of cytokines in the development of tumors and in cancer immunotherapy. In: Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. Folio, St. Petersburg 2018, 187–188].
3. Duvesh R., Puthuran G., Srinivasan K. Multiplex Cytokine Analysis of Aqueous Humor from the Patients with Chronic Primary Angle Closure Glaucoma. Current Eye Research. 2017, 42, 1608–1613.
4. Gupta D., Wen J., Huebner J. Cytokine biomarkers in tear film for primary open-angle glaucoma. Clinical Ophthalmology, 2017, 11, 411–416.

5. Li T. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*, 2016, 123(1), 129–140.

THE IMMUNOLOGICAL PREDICTORS OF THE INEFFICIENCY FIRST LINE THERAPY AT THE PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

© 2019 A. S. Kuznetsov*, A. S. Khokhlova, E. V. Markelova, M. S. Urbanova, N. P. Emeiyanova, A. A. Petrov

*E-mail: agent_zebrovich@mail.ru

Federal State Educational Institution of Higher Education “Vladivostok State Medical University” of the Russian Federation Ministry of Health, Vladivostok, Russia

Received: 25.07.2019. Accepted: 30.08.2019

The primary open-angle glaucoma is a first in disability among eye diseases. First-line drugs – prostaglandin analogues are not always effective. The aim of the work was the search for predictors of the ineffectiveness of this therapy. The cytokines TNF- α , TNF- β , IL4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17, IL-22, IL-29, IFN- γ , TGF- α , TGF- β 1, TGF- β 2 was investigated in the tear fluid of 124 eyes in the diagnosis of glaucoma. Predictors of non-compensation of intraocular pressure when prescribing prostaglandin drugs is a high level of IL-17 and a decrease in TGF- β 2. The high level of IL-6 is a predictor of a decrease in visual function during prostaglandin therapy.

Key words: primary open-angle glaucoma, cytokines, glaucoma therapy

Authors:

Kuznetsov A. S., ✉ postgraduate student of Department of normal and pathological physiology, Federal State Educational Institution of Higher Education “Vladivostok State Medical University” of the Russian Federation Ministry of Health, Vladivostok, Russia.

E-mail: agent_zebrovich@mail.ru;

Khokhlova A. S., postgraduate student of Department of normal and pathological physiology, Federal State Educational Institution of Higher Education “Vladivostok State Medical University” of the Russian Federation Ministry of Health, Vladivostok, Russia;

Markelova E. V., PhD, head of the Department of normal and pathological physiology, Federal State Educational Institution of Higher Education “Vladivostok State Medical University” of the Russian Federation Ministry of Health, Vladivostok, Russia;

Urbanova M. S., resident of Department of ophthalmology and otorhinolaryngology, Federal State Educational Institution of Higher Education “Vladivostok State Medical University” of the Russian Federation Ministry of Health, Vladivostok, Russia;

Emeiyanova N. P., student of Federal State Educational Institution of Higher Education “Vladivostok State Medical University” of the Russian Federation Ministry of Health, Vladivostok, Russia;

Petrov A. A., student of Federal State Educational Institution of Higher Education “Vladivostok State Medical University” of the Russian Federation Ministry of Health, Vladivostok, Russia.