

Н.С. Куржупова, С.М. Юдина, В.И. Баранов  
**ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ  
 В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОЗОНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ  
 С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ**

*ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, г. Курск*

В работе приводятся данные динамики цитокинового профиля у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) на фоне традиционного лечения и в сочетании с озонотерапией. Выявлена особенность локального цитокинового профиля пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ, проявляющаяся в повышении уровня провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ . Отмечено нарастание их уровня в зависимости от стадии и длительности заболевания. На фоне проведенной озонотерапии, особенно комбинированной методики, выявлена быстрая динамика купирования локального воспалительного процесса в глазном яблоке, которая в большинстве случаев сопровождалась нормализацией уровня провоспалительных цитокинов по сравнению с результатами традиционного лечения.

**Ключевые слова:** озонотерапия, глаукома первичная открытоугольная, цитокины.

N.S. Kurzhupova, S.M. Yudina, V.I. Baranov  
**DESCRIPTIVENESS OF LACRIMAL LIQUOR CYTOKINE PROFILE  
 IN ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF OZONE THERAPY  
 IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA**

The article presents data on dynamics of cytokine profile in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) on the background of traditional treatment and in combination with ozone therapy. The study identified peculiarity of the local cytokine profile of patients with initial and advanced stages of POAG, manifested in increased levels of pro-inflammatory cytokines - IL-1 $\beta$ , IL-8, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . An increase of their level depending on the stage and duration of disease was observed. It is obvious that a combined method of ozone therapy is a modern and efficient method of treatment that is characterized the fast dynamics of local inflammation relief in the organ of vision, which was accompanied by normalization of the level of proinflammatory cytokines in the majority of cases, compared with the results of traditional treatment.

**Key words:** ozone therapy, primary open-angle glaucoma, cytokines.

В последние годы в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) большое значение придается иммунному воспалению, приводящему к функциональным нарушениям органа зрения [3,4,6].

Одним из этих механизмов является нарушение продукции регуляторных цитокинов [2]. Рядом исследователей приводятся данные о повышении уровня провоспалительных цитокинов сыворотки крови и слезы у больных глаукомой. Однако имеющиеся в литературе данные немногочисленны и порой противоречивы [2,3,5,6]. Вместе с тем для прогнозирования течения воспалительного процесса в органе зрения и оценки эффективности проводимой терапии представляется актуальным исследование цитокинов. Они являются главными индикаторами обменных процессов, протекающих в глазу, и одними из основных маркеров активности воспалительного процесса как на системном – в сыворотке крови, так и на локальном – в слезной жидкости – уровне.

Одним из методов, применяемых в комплексном лечении глазной патологии, является озонотерапия. Рядом исследователей показано, что озон участвует в активации метаболизма и антиоксидантной системы, усилении оксигенации тканей, повышении скорости окислительно-восстановительных процессов,

обладает дезинтоксикационным эффектом, индуцирует синтез цитокинов и тем самым повышает иммуномодулирующие свойства организма [1,2].

Цель исследования – определение информативности показателей цитокинового статуса слезной жидкости больных ПОУГ в оценке эффективности различных методов лечения.

**Материал и методы**

Под наблюдением находилось 119 пациентов (149 глаз) с начальной и развитой стадиями первичной открытоугольной глаукомы. Основную группу составили 85 человек (113 глаз) в возрасте от 45 до 75 лет (женщин – 49, мужчин – 36), которым проводилась озонотерапия на фоне стандартной медикаментозной терапии. Средний возраст пациентов данной группы – 69 $\pm$ 2,2 года.

Контрольная группа состояла из 34 человек (36 глаз) с начальной и развитой стадиями ПОУГ, получавших стандартную медикаментозную терапию. Средний возраст пациентов данной группы составил 68,5 $\pm$ 1,8 года. Критерием включения пациентов в основную группу исследования было наличие компенсированной ПОУГ начальной и развитой стадий, отсутствие противопоказаний для проведения озонотерапии. Исключение составили пациенты, имеющие тяжелую сопутствующую

щую патологию переднего отдела глаза, сетчатки, стекловидного тела, декомпенсацию внутриглазного давления (ВГД), тяжелое соматическое состояние.

Стандартная медикаментозная терапия включала инстилляцию гипотензивных средств, нейропротекторную терапию [4] (кортексин №10, семакс 0,1% назально 2 капли 3 раза в день в течение 3-х недель, танакан и пикамилон по схеме, эмоксипин 1% в виде инстилляций в конъюнктивальную полость).

В зависимости от стадии ПОУГ и способа лечения пациенты основной группы распределены следующим образом: с начальной стадией – 43 пациента (54 глаза), с развитой – 42 (59 глаз).

Кроме этого, в зависимости от способа озонотерапии пациенты основной группы подразделены на три подгруппы. В первую подгруппу вошли 38 пациентов, получавших озонированный раствор конъюнктивальным введением – 10 процедур. Вторую подгруппу составили 36 пациентов, которым проводилось внутривенное введение озонированного 0,9% физиологического раствора – 10 процедур. В третью подгруппу включено 39 пациентов, получавших комбинированную озонотерапию (сочетание внутривенного и субконъюнктивального введения озонированного физиологического раствора) – 10 процедур.

Для проведения озонотерапии использовали стерильный 0,9% раствор хлорида натрия, который озонировали при помощи установки УОТА 60 01 «Медозон» (Россия) в течение 5 минут [1]. Концентрация озона в полученном растворе составляла от 4,0 до 6,0 мг/л. Свежеприготовленный озонированный раствор вводили пациенту внутривенно капельно со скоростью 3-7 мл/мин в количестве 100,0 мл и под конъюнктиву в количестве 0,3 мл.

Забор слезной жидкости в объеме 100 мкл производили из нижнего конъюнктивального свода с помощью микропипетки в утренние часы, затем помещали в микропробирки типа Eppendorf и замораживали при

температуре – 22°C. Исследование цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-10 в слезной жидкости проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реагентов производства ООО «Вектор-Бест» (Россия).

Анализ результатов проведен с использованием методов статистической обработки STATISTIKA 6.0.

### Результаты и обсуждение

С учетом важной роли иммунных механизмов в развитии ПОУГ нами было проведено исследование цитокинового профиля слезной жидкости у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы.

До лечения в слезной жидкости пациентов контрольной (в 88,9% случаев) и основной (в 83,3% случаев) групп с развитой стадией ПОУГ выявлено повышение уровня ФНО- $\alpha$  в среднем в 5,4 раза ( $24,62 \pm 4,69$  пг/мл,  $p < 0,001$ ) по сравнению показателями доноров.

После проведения традиционной терапии у 80% пациентов контрольной группы с 1-й стадией ПОУГ уровень ФНО- $\alpha$  значительно снижался, однако превышал в 1,7 раза ( $9,42 \pm 1,74$  пг/мл,  $p < 0,001$ ) показатели здоровых лиц и только у 20% больных достигал нормальных значений ( $6,73 \pm 1,2$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). У пациентов со 2-й стадией глаукомы уровень ФНО- $\alpha$  снизился только в 12,5% случаев в среднем до  $6,6 \pm 1,2$  пг/мл ( $p < 0,001$ ).

На фоне озонотерапии в основной группе динамика данного цитокина была более выраженной, а именно, после курса местной озонотерапии в 73,3% случаев отмечена нормализация показателя, при внутривенном введении озонированного физиологического раствора – в 60% и при комбинированной терапии – в 86,7% случаев. В развитой стадии болезни уровень ФНО- $\alpha$  в слезной жидкости снизился до нормальных значений при использовании местного лечения в 68,8% случаев, при внутривенном введении озонированного раствора – в 56,3% и при комбинированной методике – в 81,3% случаев (см. таблицу).

Таблица

Показатели цитокинового профиля слезной жидкости у больных с ПОУГ основной группы после лечения

Подгруппы больных	Уровень цитокинов в слезной жидкости, пг/мл			
	ФНО- $\alpha$	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-8	ИНФ- $\gamma$
Начальная стадия				
1-я подгруппа	$7,81 \pm 1,11^1$	$42,80 \pm 21,50^1$	$80,04 \pm 22,63^1$	$76,05 \pm 26,12^1$
2-я подгруппа	$7,78 \pm 1,75^1$	$50,18 \pm 25,26^1$	$82,38 \pm 23,36^1$	$78,88 \pm 27,22^1$
3-я подгруппа	$7,15 \pm 1,02^1$	$37,52 \pm 16,57^1$	$70,13 \pm 16,03^1$	$73,49 \pm 25,07^1$
развитая стадия				
1-я подгруппа	$8,41 \pm 2,5^1$	$55,87 \pm 29,19^1$	$85,67 \pm 7,45^2$	$81,23 \pm 29,47^1$
2-я подгруппа	$8,42 \pm 2,01^1$	$56,31 \pm 37,91^1$	$88,96 \pm 28,14^1$	$83,32 \pm 29,46^1$
3-я подгруппа	$7,22 \pm 1,05^1$	$45,90 \pm 34,43^1$	$76,17 \pm 2,20^1$	$74,66 \pm 26,33^1$

<sup>1</sup> -  $p < 0,001$ ; <sup>2</sup> -  $p < 0,01$ .

При исследовании уровня ИЛ-1 $\beta$  в слезной жидкости у всех пациентов как контрольной, так и основной групп отмечено повышение в 3 раза данного медиатора при начальной стадии ПОУГ (в среднем 96,54 $\pm$ 7,93 пг/мл,  $p < 0,001$ ) и в 3,9 раза – при развитой стадии болезни (124,06 $\pm$ 5,88 пг/мл,  $p < 0,001$ ).

После курса комбинированной озонотерапии у пациентов с начальной стадией заболевания ИЛ-1 $\beta$  в слезе нормализовался в 83,3% случаев, при внутривенном использовании озонированного раствора – в 61,1% и при местном применении – в 72,2% случаев. В развитой стадии заболевания при комбинированной терапии получены аналогичные показатели, а при внутривенном введении озонированного физиологического раствора нормализация ИЛ-1 $\beta$  наблюдалась у 55,6% пациентов, при местной терапии – у 66,7%. После традиционного лечения нормализация уровня ИЛ-1 $\beta$  отмечена только в 27,8% случаев у больных с начальной стадией глаукомы и в 22,2% случаев при развитой стадии болезни.

Анализ исходного уровня ИЛ-8 в слезной жидкости показал, что его содержание было повышено в 1,7 раза (112,01 $\pm$ 9,0,  $p < 0,001$ ) у пациентов с начальной стадией ПОУГ и в 2,8 раза (185,5 $\pm$ 11,94,  $p < 0,001$ ) у пациентов с развитой стадией болезни. Комбинированная озонотерапия способствовала нормализации данного показателя у 88,9%

больных с начальной стадией ПОУГ, внутривенная – у 66,7% и местная – у 66,7%, а у пациентов с развитой стадией болезни – в 88,9%, 55,6% и 61,1% соответственно. В противоположность этим данным после традиционного лечения нормализация ИЛ-8 в слезной жидкости была достигнута только в 33,3 % случаев у больных с начальной стадией ПОУГ и в 27,7% – с развитой стадией болезни.

Что касается содержания цитокинов с противовоспалительной активностью ИЛ-10 и ИЛ-4 в слезной жидкости пациентов основной группы, то их значения находились на нулевом или минимальном уровнях в 90% случаев.

### Выводы

1. Особенностью цитокинового профиля слезной жидкости пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ явилась провоспалительная цитокинемия, усугубляющаяся в зависимости от стадии и длительности заболевания.

2. Применение озонотерапии в комплексном лечении ПОУГ способствовало более быстрому купированию воспалительного процесса в органе зрения и повышению эффективности терапии. Среди апробированных методов наибольшая результативность комплексной терапии достигнута при применении комбинированной озонотерапии, включающей внутривенное и субконъюнктивальное введение озонированного физиологического раствора.

### Сведения об авторах статьи:

**Куржупова Наталья Сергеевна** – аспирант кафедры офтальмологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305004, г. Курск, ул. Садовая, 42-а. E-mail: kurzhupova@mail.ru.

**Юдина Светлана Михайловна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса 3.

**Баранов Валерий Иванович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса 3. E-mail: DrBaranov@mail.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Борзенко, С.А. Озонотерапия в офтальмологии / С.А. Борзенко, З.И. Мороз, А.В. Змызгова. – М.: ГУ МНТК «Микрохирургия глаза». – 2000. – 36 с.
2. Добрица, Т.А. Клинико-иммунологическая характеристика первичной глаукомы: автореф. дис.... канд. мед. наук. – М., 1988. – 26 с.
3. Журавлева, А.Н. Аутоиммунные процессы при глаукоме / А.Н. Журавлева // Офтальмоиммунология. Итоги и перспективы: материалы научно-практической конференции. – М., 2007. – С.117-120.
4. Егоров, Е.А. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы / Е.А. Егоров, А.Ю. Брежнев, А.Е. Егоров // Клиническая офтальмология. – 2014. – № 2. – С.108-112.
5. Маркова, Е.В. Информативность исследования слезной жидкости у пациентов с псевдоэкзофиативной глаукомой / Е.В. Маркова, В.И. Баранов, С.М. Юдина // Глаукома. – 2013. – № 2. – С. 37-41.
6. Черных, В.В. Особенности иммунобиохимических показателей слезной жидкости при начальной и развитой стадиях ПОУГ / В.В. Черных, А.П. Шваук // Проблемы клинической медицины. – 2005. – №2. – С.22-26.