

Особенности иммуно-биохимических изменений у больных с ПОУГ на фоне монотерапии аналогом простагландина F_{2α} Глаупростом

Н.С. Ходжаев, В.В. Черных, А.Н. Трунов

ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова МЗ, Москва

Резюме

Цель: оценить характер иммуно-биохимических изменений у больных с ПОУГ на фоне монотерапии Глаупростом (латанопрост).

Методы: Проанализированы результаты лечения пациентов с впервые установленным диагнозом ПОУГ I-III стадий заболевания. Средний возраст 56±2,3 года. Все пациенты получали Глаупрост 0,005% однократно вечером.

Всем больным до лечения, через 1 и 3 месяца проводили комплексное офтальмологическое обследование, а также анализ показателей средней центральной пороговой и периферической светочувствительности и забор слезы с целью определения концентраций основного провоспалительного цитокина ИЛ-1β и TGF-β2.

Результаты: Всего в исследование было включено 42 пациента (22 женщины и 20 мужчин).

Тонометрическое давление с исходного уровня 25,2 мм рт.ст. снизилось через 1 мес. лечения до 19,8 мм рт.ст., а через 3 месяца составило 20,1 мм рт.ст.

В первый месяц лечения концентрация уровня TGF-β2 снизилась до 2229±381 пг/мл. Через 3 месяца лечения уровень TGF-β2 составил – 2020±199 пг/мл. Через 1 месяц лечения выявлено снижение концентрации уровня ИЛ-1β до 41,4±7,7 пг/мл. Через 3 месяца лечения уровень ИЛ-1β составил 37,3±4,1 пг/мл.

Заключение: Выявленное снижение концентрации TGF-β2 следует рассматривать как благоприятный фактор течения заболевания. Снижение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1β, следует рассматривать как базисный фон, определяющий условия для стабилизации комплекса взаимосвязанных иммуно-биохимических изменений.

Ключевые слова: глаукома, латанопрост, цитокины ИЛ-1β и TGF-β2.

Abstract

Peculiarities of immune and biochemical mechanisms in patients with POAG on the background of monotherapy with prostaglandin analogue Glauprost

N.S. Hodzhaev, V.V. Chernyh, A.N. Trunov

FGBU MNTK Eye Microsurgery named after acad. Fedorov S.N.

Purpose: to evaluate immune and biochemical changes in patients with POAG on the background of monotherapy with prostaglandin analogue Glauprost (latanoprost).

Methods: Patients with primary diagnosed POAG of I-III stages were prescribed Glauprost once a day. Before treatment and in 1, 3 months after its start complex ophthalmologic examination including measurement of retinal sensitivity and detecting of a level of cytokines IL-1β and TGF-β2 was performed.

Results: 42 patients (22 women and 20 men) were enrolled into the study. In 1 month IOP level decreased from 25,2 mm Hg to 19,8 mm Hg and in 3 months – to 20,1 mm Hg.

In 1 month TGF-β2 level lowered to 2229±381 pg/ml and in 3 months – to 2020±199 pg/ml. Level of IL-1β in 1 month went down to 41,4±7,7 pg/ml and in 3 months – to 37,3±4,1 pg/ml.

Conclusion: Decrease of the level of TGF-β2 should be considered to be a favorable factor. Lowering of the level of cytokine IL-1β should be considered to be a basic factor determining of conditions for stabilization of immune and biochemical changes.

Keywords: glaucoma, latanoprost, cytokines, IL-1β, TGF-β2.

Известно, что глаукома относится к мультифакторным заболеваниям с пороговым эффектом [3], что соответствует каскадному развитию общебиологических событий – от дисрегуляции до патологического процесса. Первоначально в ответ на стрессовый фактор инициируется кратковременная патологическая реакция клетки (ткани, органа). Степень выраженности патологических и компенсаторно-приспособительных реакций в поврежденных клетках, тканях и органах, проявляющихся в виде морфологических, метаболических и функциональных изменений, определяет переход патологической реакции в патологический процесс. В дальнейшем картина может развиваться в двух направлениях: восстановление функции или (при недостаточности компенсаторного потенциала) переход в патологическое состояние [1].

Следовательно, стрессовые факторы могут привести к развитию патологического состояния, если компенсаторный потенциал исчерпывается. Очевидно, защитно-компенсаторный потенциал чрезвычайно вариабелен: это сложный многоуровневый механизм, находящийся под строгим генетическим контролем и имеющий выраженный индивидуальный характер [2, 4, 17]. Мы считаем, что именно эта парадигма создает предпосылки для понимания таких клинических ситуаций, как прогрессирование глаукоматозного процесса на фоне раннего и успешного с точки зрения гипотензивного эффекта лечения, минимальных суточных флуктуаций офтальмотонуса и т.д.

Иными словами, когда задействованы пороговые значения компенсаторного потенциала (метаболического, энергетического, аутосинтетического) клетки,

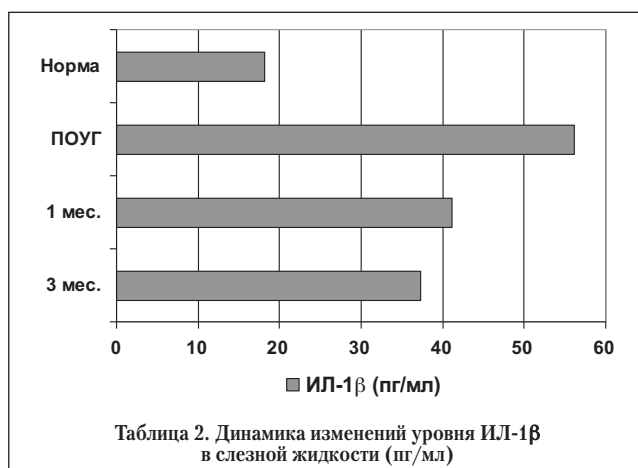
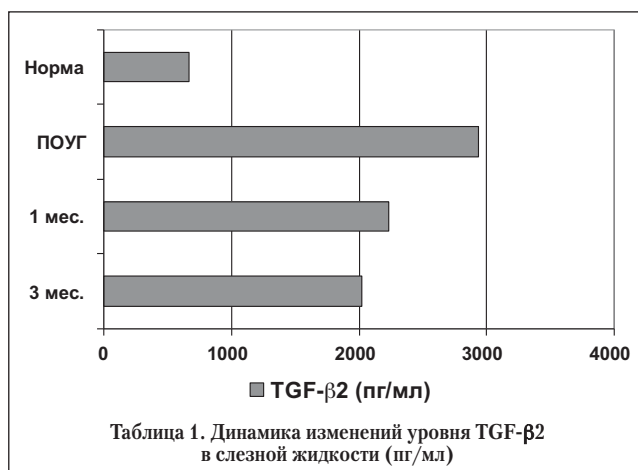
простое снижение ВГД не может рассматриваться как полноценное решение при выборе лечебной тактики [7, 9, 14]. Мы считаем, что выбор гипотензивной терапии должен быть сделан в пользу препаратов, обладающих плейотропным действием, фармакологическими точками приложения которого являются не только конкретные анатомо-функциональные структурные единицы и системы, непосредственно ответственные за продукцию внутриглазной жидкости и ее отток, но и подавляющие локальные и системные эффекты, играющие триггерную роль в развитии глаукомы.

В последнее время результаты многоцентровых исследований, а также серии работ, выполненных на основе принципов доказательной медицины (двойные слепые плацебо-контролируемые исследования и данные, полученные при метаанализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований) указывают на значимую роль TGF- β 2 в патогенезе глаукомы как ключевого маркера течения заболевания. Показано, что повышение концентрации этого цитокина приводит к трансформации трабекулярной ткани с накоплением в юкстаканаликулярной части трабекулы внеклеточного матрикса, ремоделированию коллагена, патологической активации микроглии [8, 10–13, 16].

Цель работы: оценить характер иммуно-биохимических изменений у больных ПОУГ на фоне монотерапии аналогом простагландинов Глаупростом.

Методы

Проанализированы результаты лечения 42 пациентов (22 женщины и 20 мужчин, средний возраст – $56 \pm 2,3$ года) с впервые установленным диагнозом ПОУГ



УГ I–III стадий. Пациентов распределили по стадиям заболевания: начальная стадия – 14 человек; развитая – 17, далеко зашедшая – 11. С целью объективизации и достоверности результатов в исследование не были включены пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани, сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, метаболическим синдромом, а также с тяжелой соматической патологией.

В качестве препарата стартовой терапии все больные получали Глаупрост 0,005%. Режим инстилляций – однократно в вечернее время суток (20:00–22:00).

Всем больным проводили комплексное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, аппланационную тонометрию по Маклакову (груз массой 10 г). Исследования полей зрения выполняли на анализаторе Humphrey-610 (США) в условиях фотопического освещения по специальной программе «Armaly full field screening test». Анализировались показатели уровней средней центральной пороговой и периферической светочувствительности. Контроль офтальмотонуса осуществляли до назначения препарата Глаупрост и через 1 и 3 мес. его применения.

В эти же сроки выполняли забор слезной жидкости. Проводилось определение концентраций основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и TGF- β 2, являющегося ростовым фактором с выраженной пролиферативной активностью. Определение ИЛ-1 β в слезной жидкости выполнялось методом иммуноферментного анализа на коммерческих тест-системах производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) в соответствии с инструкцией производителя. Определение TGF- β 2 в слезной жидкости проводилось методом иммуноферментного анализа на коммерческих тест-системах производства DRG (каталожный номер EIA-2369) в соответствии с инструкцией производителя.

Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» при длине волны 450 нм.

Результаты и обсуждение

Тонометрическое давление с исходного уровня 25,2 мм рт. ст. снизилось через 1 мес. лечения до 19,8 мм рт. ст., а через 3 мес. – до 20,1 мм рт. ст. Таким образом, достигнутый градиент снижения офтальмотонуса соответствовал принятым лечебно-методическим рекомендациям «Национального руководства по глаукоме» (2013). Характеризуя изменения периметрических показателей, можно отметить положительную тенденцию, особенно у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ.

Переносимость препарата оценивали с учетом субъективных жалоб: жжение, зуд, затуманивание, слезотечение, чувство инородного тела и т.д. Следует отметить, что ни один пациент не был выведен из исследования в связи с развитием побочных эффектов. Имевшие место жалобы пациентов, как правило, фиксировались на старте лечения и имели преходящий характер.

У всех пациентов до начала лечения были выявлены изменения иммунологического статуса. Уровень концентрации TGF- β 2 составлял 2935 ± 370 пг/мл, аналогичный показатель ИЛ-1 β был равен $56,5 \pm 11,3$ пг/мл, что достоверно отличается от нормативных показателей (672 ± 35 и $18,2 \pm 3,3$ пг/мл соответственно).

В 1-й мес. лечения концентрация уровня TGF- β 2 снизилась до 2229 ± 381 пг/мл. Через 3 мес. лечения уровень TGF- β 2 составил 2020 ± 199 пг/мл (табл. 1). Выявленное снижение концентрации TGF- β 2 следует рассматривать как благоприятный фактор течения заболевания. В первую очередь, стабилизация цитокина прерывает цепочку патологического повреждающего действия активированной TGF- β 2 нейтроглии на нервную ткань [7, 12]. Кроме того, в свете экспериментально доказанной первичной цитокин-индуцирующей роли TGF- β 2 в повышении концентрации депозитов экстрацеллюлярного матрикса в трабекулярной ткани снижение уровня трансформирующего фактора на фоне медикаментозной гипотензивной коррекции Глаупростом создает условия для устранения ретенции [11].

Изменения количественных характеристик ИЛ-1 β также характеризовались тенденцией к снижению активности изучаемого воспалительного цитокина. Так, через 1 мес. лечения выявлено снижение концентрации уровня ИЛ-1 β до $41,4 \pm 7,7$ пг/мл. Через 3 мес. лечения уровень ИЛ-1 β составил $37,3 \pm 4,1$ пг/мл (табл. 2). Снижение концентрации основного медиатора воспаления – цитокина ИЛ-1 β , формирующего сеть цитокиновых сигналов, которые отвечают за развитие воспалительных реакций, следует рассматривать как базисный фон, определяющий условия для стабилизации комплекса взаимосвязанных иммуно-биохимических изменений.

Заключение

Таким образом, результаты иммунологических исследований подтверждают вовлеченность цитокинов в течение глаукоматозного процесса. Выявленная тенденция снижения концентраций ростового фактора TGF- β 2 в слезной жидкости на фоне эффективной гипотензивной терапии Глаупростом позволяет говорить о дополнительном аспекте проводимого лечения – коррекции одного из ключевых иммуномодуляторов развития глаукомы. Снижение уровня главного медиатора воспаления ИЛ-1 β также является благоприятным условием для стабилизации патологического процесса. Вместе с тем следует признать, что для всесторонней клинико-функциональной верификации описанных закономерностей необходимо проведение комплексного изучения диагностических и клинико-лабораторных параллелей в различные сроки лечения, что будет являться предметом наших дальнейших исследований.

Литература

1. Адо А.Д. Патологическая физиология. М., 2000.
2. Егоров Е.А. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы, М., 2001. С. 119.

3. Нестеров А.П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения: Материалы VI съезда офтальмологов России. М., 2000. Ч. 1. С. 87–91.
4. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 360 с.
5. Курьешева Н.И. Существует ли нейропротекторное действие у латанопроста? / Курьешева, В.Н. Трубилин, Н.А. Ходак Н.И.: Материалы X Всероссийской научно-практической конференции ФМБА «Актуальные проблемы офтальмологии». М., 2007. С. 88–96.
6. Ходжаев Н.С., Нерсесов Ю.Э., Захидов А.Б. Антипролиферативный эффект локальной цитокинотерапии в экспериментальной модели антиглаукоматозной операции: Сб. научных статей / VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения – 2009». М., 2009. С. 225–226.
7. Almasieh M., Wilson A., Morquette B. et al. Jorge Luis Cueva Vargas, Adriana Di Polo The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma // *Progress in Retinal and Eye Research*. March 2012. Vol. 31. Iss. 2. P. 152–181.
8. Aslan M., Cort A., Yucel I. Oxidative and nitrative stress markers in glaucoma // *Radical Biology and Medicine*. 2008. Vol. 45. Iss. 4. P. 367–376.
9. Baltmr A., Duggan J., Nizari S. Neuroprotection in glaucoma – Is there a future role? // *Experimental Eye Research*, 2010. Vol. 91. Iss. 5. P. 554–566.
10. Chong R. S., Jiang Y., Boey P. Wong T. Tear Cytokine Profile in Medicated Glaucoma Patients: Effect of Monocyte Chemoattractant Protein 1 on Early Posttrabeculectomy Outcome // *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117. Iss. 12. P. 2353–2358.
11. Junglas B., Kuespert S., Seleem A.A. Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork // *Am J Pathol*. 2012. Vol. 180. Iss. 6. P. 2386–2403.
12. Kottler U., J nemann A., Aigner T. et al. Comparative effects of TGF- 1 and TGF- 2 on extracellular matrix production, proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's capsule fibroblasts in pseudoexfoliation and primary open-angle glaucoma // *Experimental Eye Research*. Jan. 2005. Vol. 80. Iss. 1. P. 121–134.
13. Martin B. Wax, Tezel G. Immunoregulation of retinal ganglion cell fate in glaucoma // *Experimental Eye Research*. 2009. Vol. 88. Iss. 4. P. 825–830.
14. Pascale A., Drago F., Govoni S. Protecting the retinal neurons from glaucoma: Lowering ocular pressure is not enough // *Pharmacological Research*. 2012. Vol. 66. Iss. 1. P. 19–32.
15. Pattabiraman P.P., Lih F.B., Tomer K.B., Rao P.V. The role of calcium-independent phospholipase A2 in modulation of aqueous humor drainage and Ca²⁺ sensitization of trabecular meshwork contraction // *Am. J. Physiol Cell Physiol*. 2012 Apr. 1. Vol. 302. Iss. 7. P. 979–991.
16. Taylor A.W. Primary Open-Angle Glaucoma: A Transforming Growth Factor- Pathway-Mediated Disease // *The American Journal of Pathology*. 2012. Vol. 180. Iss. 6. P. 2201–2204.
17. Yang Z., Zack D.Z. What has gene expression profiling taught us about glaucoma? // *Original Experimental Eye Research*. 2011. Vol. 93. Iss. 2. P. 191–195.