

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ КАТАРАКТЫ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Проведено исследование уровней цитокинов в слезной жидкости у больных с сахарным диабетом до и после операции факоемульсификации с целью определения прогноза риска возникновения местного воспалительного процесса. Показана высокая эффективность применения региональных лечебных блокад в лечении воспалительных осложнений раннего послеоперационного периода.

Ключевые слова: иммуновоспалительная реакция, сахарный диабет, катаракта.

Актуальность

Применение современных технологий в хирургическом лечении помутнений хрусталика с использованием таких методов как факоемульсификация (ФЭК) свели к минимуму хирургическую травму на этапах операции и позволили в большинстве случаев проводить оперативное лечение катаракты, при желании пациента в амбулаторных условиях. Однако риск возникновения послеоперационной экссудативной воспалительной реакции (ЭВР) у пациентов с сахарным диабетом (СД) остается достаточно высоким. Причем длительность и выраженность ЭВР при сахарном диабете зависит от функционального состояния и наличия нарушений в иммунной системе глаза и организма, нарушений гемо- и гидродинамики глаза, поражений сосудистой системы глаза, изменений со стороны сетчатки глаза и т. д. [5, 6, 7, 8].

Известно, что первые работы о значении иммунных нарушений в развитии ЭВР появились в 70-е годы XX века, однако, оценка их роли в молекулярных механизмах воспаления требует своего дальнейшего изучения, с позиций современных представлений о развитии воспалительного процесса. Вероятно, на основании полученных данных, о динамике маркеров отражающих развитие иммуновоспалительного процесса, в дальнейшем можно будет прогнозировать характер течения послеоперационного периода [1, 4, 9].

В последнее время повышение эффективности лечения локальных проявлений воспаления в офтальмологии связывают с использованием введения комплекса лекарственных препаратов в регион микроциркуляции. Этот подход способствует улучшению микроциркуляции, снятию

венозного стаза, максимальному насыщению региона введения лекарственными препаратами, что приводит к улучшению трофики, элиминации продуктов метаболизма и цитолиза, использование этого метода доставки лекарственных средств позволяет значительно повысить концентрацию препаратов в сосудах конъюнктивы и склеры оперированного глаза [3, 2].

Все вышеизложенное позволило сформулировать цель и задачи настоящего исследования.

Цель. Изучить особенности локального иммуновоспалительного процесса до и после удаления осложненной катаракты у больных СД и оценить патогенетическую обоснованность предлагаемого способа лечения.

Материалы и методы

В соответствии с целью и задачами настоящего исследования на базе Новосибирского филиала ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии» было обследовано 60 пациентов с диагнозом осложненная катаракта при СД. Количество мужчин в этой группе составило 27 (44%), а женщин – 33 (56%), средний возраст пациентов группы – 68,7 лет.

Всем пациентам была успешно выполнена микроинвазивная бесшовная операция удаления катаракты методом факоемульсификации.

В дальнейшем пациенты были разделены на 2 подгруппы.

В первую подгруппу вошли 30 пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде проводилось стандартное противовоспалительное лечение (СТЛ). Количество мужчин в этой группе составило 12 (40%), а женщин – 18

(60%), средний возраст пациентов этой группы – 68,6 лет. Местное использование противовоспалительной терапии (ципролет, дексаметазон) по 1 капле 4 раза в день 5 дней до выписки из стационара. Подконъюнктивальные инъекции дексаметазона 0,5 мл 1 раз в день №5. При появлении признаков экссудативной реакции дополнительно назначались инъекции дексазона внутривенно по 2 мл №5.

Во вторую подгруппу вошли 30 пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде, кроме стандартной схемы лечения, осуществляли введение путем выполнения региональных лечебных блокад (РЛБ) в область региона микроциркуляции, лекарственной смеси (лидокаин 50–100 мг, кортексин 10–20 мг, даларгин 0,001–0,002, мексидол 50–100 мг, лидаза 16–32 ЕД.) ежедневно, курсом 5 процедур.

Количество мужчин в этой группе составило 15 (50%), а женщин – 15 (50%), средний возраст пациентов группы – 68,7 лет. Таким образом, достоверных различий по возрастному признаку между пациентами обследованных групп выявлено не было.

У всех обследованных пациентов было получено информированное согласие на забор биологического материала и его использование для научно-исследовательских работ.

В периоды до и на 14 сутки после операции проводилось исследование слезной жидкости (СЖ), в которой определялись следующие показатели.

Определение концентрации интерлейкинов-1b, -4 выполнялись на коммерческих тест-системах ProCon IL1-beta, ProCon IL4 производства ООО «Протеиновый контур» С-Петербург по инструкции производителя. Результаты выражали в пг/мл.

Определение аутоантител к антигенам нативной ДНК (ААТ к АГ нДНК) проводилось с помощью тест-системы «ДНК-ТЕСТ» производства ПМЦ «СибНИРкомплект» по инструкции производителя.

Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре Multiscan MCC 340 при длине волны 450 нм.

В качестве нормативных значений определяемых в настоящем исследовании показателей слезной жидкости были использованы данные, полученные в Новосибирском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» при обследовании 20 «практически здоровых» доноров.

Основанием для выбора методов исследования послужили следующие положения:

ИЛ-1b является основным провоспалительным цитокином, повышение концентраций которого связано с активацией иммунного ответа по Т-хелперному пути 1 типа и взаимосвязано с развитием процессов воспаления.

ИЛ-4 – цитокин, способный активировать Т-хелперный ответ 2 типа, обладает противовоспалительными свойствами, является активатором гуморального звена иммунной системы и участвует в развитии аутоиммунного реагирования.

Определение содержания аутоантител к антигенам нативной ДНК, являющимся универсальным маркером деструкции тканей, появляющимся в циркуляции при разрушении клеточных мембран и освобождении ядерного вещества, позволяет оценить выраженность деструктивных процессов и аутоиммунных реакций.

Статистическая обработка полученных данных. Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу (Гланц С., 1998) и представлены в виде графиков. Вычисляли среднее арифметическое значение (М) и ошибку среднего арифметического значения (m). В работе использовали методы непараметрической статистики. Значимость различий вариационных рядов в связанных попарно выборках оценивали с помощью U-критерия Вилкоксона. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5% уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований в обследованных группах пациентов были получены следующие результаты.

Средняя концентрация основного провоспалительного цитокина ИЛ-1b в СЖ у пациентов до лечения достоверно превышала значения нормативных показателей ($p < 0,05$). Содержание изучаемого цитокина в 1 подгруппе пациентов, получавших стандартную схему лечения, на 14 сутки достоверно не отличалось от данных полученных до оперативного лечения. В подгруппе пациентов, получавших комплексное консервативное лечение, концентрация ИЛ-1b в СЖ на 14 сутки после проведения оперативного вмешательства была достоверно ниже, в группе до оперативного лечения и в первой подгруппе пациентов ($p < 0,05$). Графические данные представлены на рисунке 1.

Средняя концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в СЖ пациентов до лечения была достоверно ниже значения нормативных показателей ($p < 0,05$).

Содержание изучаемого цитокина в 1 подгруппе пациентов, получавших стандартную схему лечения, на 14 сутки достоверно не отличалось от данных полученных до оперативного лечения. В подгруппе пациентов, получавших комплексное консервативное лечение, концентрация ИЛ-4 в СЖ на 14 сутки после проведения оперативного вмешательства была достоверно выше, чем в группе до оперативного лечения и в первой подгруппе пациентов ($p < 0,05$). Графически данные представлены на рисунке 2.

По мнению ряда исследователей, при оценке баланса цитокинов, важным является не только изменение концентрации интерлейкинов в биологических жидкостях, но также соотношение цитокинов, обладающих про- и противовоспалительной активностью, способных стимулировать гуморальное или клеточное звено иммунной системы и т. д.

Средняя отношения концентраций ИЛ-1b/ИЛ-4 в СЖ у пациентов до оперативного лечения достоверно превышала его значения в норме ($p < 0,05$). В 1 подгруппе пациентов, получавших стандартную схему лечения, на 14 сутки значение средней изучаемого показателя было ниже аналогичных уровней показателя до оперативного лечения и достоверно от них отличалось ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что уровни изучаемого показателя оставались достоверно выше значений нормы ($p < 0,05$).

В подгруппе пациентов получавших комплексное консервативное лечение средняя отношения концентраций ИЛ-1b/ИЛ-4 на 14 сутки после проведения оперативного вмешательства было ниже аналогичных значений показателей до оперативного лечения и в подгруппе пациентов ($p < 0,05$). Графически данные представ-

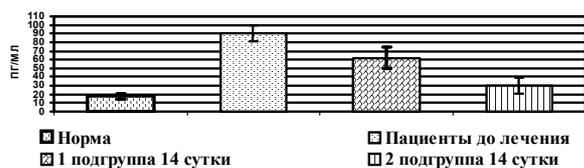


Рисунок 1. Средняя концентраций ИЛ-1b в СЖ обследованных пациентов в сравнении с нормой

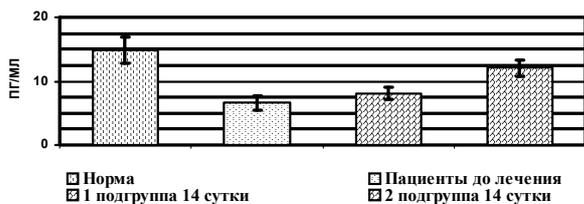


Рисунок 2. Средняя концентраций ИЛ-4 в СЖ обследованных пациентов в сравнении с нормой

лены на рисунке 3.

Средняя уровней содержания ААТ к АГ нДНК в СЖ пациентов до лечения достоверно превышала значения нормативных показателей ($p < 0,05$). Уровень содержания изучаемого показателя в 1 подгруппе пациентов, получавших стандартную схему лечения, на 14 сутки достоверно не отличалось от данных полученных до оперативного лечения. В подгруппе пациентов, получавших комплексное консервативное лечение, уровень содержания ААТ к АГ нДНК на 14 сутки после проведения оперативного вмешательства была достоверно ниже, в группе до оперативного лечения и в первой подгруппе пациентов ($p < 0,05$). Графически данные представлены на рисунке 4.

Клиническое обследование пациентов первой и второй подгрупп проводили ежедневно, начиная с 1-х суток послеоперационного периода, далее ежедневно в течение суток, а также через 14 дней и через месяц после операции.

Степень послеоперационной экссудативно-воспалительной реакции (ЭВР) оценивали по классификации С.Н. Федорова и соавт. (1992), используя данные ежедневного визуального осмотра оперированного глаза и биомикроскопии.

Как показал анализ результатов лечения, включение в комплексную схему коррекции ЭВР введения предлагаемой лекарственной смеси в область региональных лимфоколлекторов на стороне прооперированного глаза способствовало более благоприятному течению послеоперационного периода, что проявлялось более ранним купированием ответных реакций глаза на операционную травму

Согласно результатам наблюдения пациентов с СД в 1-е сутки после операции, у большинства пациентов 1 группы, имела место 1 сте-

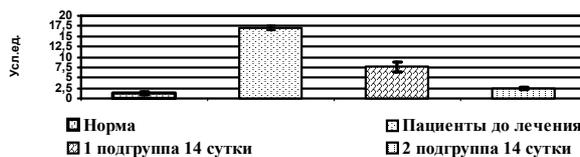


Рисунок 3. Средняя соотношения концентраций ИЛ-1b/ИЛ-4 в СЖ обследованных пациентов в сравнении с нормой

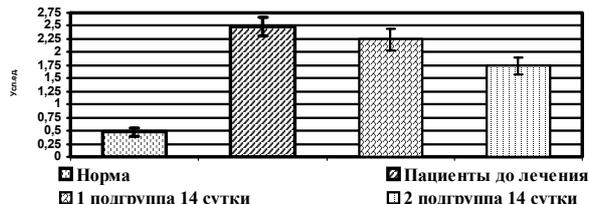


Рисунок 4. Средняя содержания ААТ к АГ нДНК в СЖ обследованных пациентов в сравнении с нормой

пень ЭВР, соответствующая ареактивному течению послеоперационного периода. Слабая инъекция глазного яблока, единичная точечная взвесь во влаге передней камеры, слабая гиперемия и отечность радужки с сохранением реакции зрачка на свет наблюдались у 25, что в процентном отношении составило 83,3%.

У 5 пациентов (что составило 16,7% от числа пациентов), в 1-е сутки после операции клинически была выявлена 2 степень ЭВР, что проявлялось более выраженной реакцией оперированного глаза на травмирующий фактор. Выявлялись слабая или умеренная перикорнеальная инъекция глазного яблока, слабая отечность стромы роговицы, складки десцеметовой оболочки, точечная взвесь во влаге передней камеры, умеренная гиперемия и отечность радужки.

Во 2-е сутки после операции в 1ой группе пациентов с СТЛ, клинические признаки ЭВР 2-ой степени были отмечены у 2 пациентов, что составило 7,1% от общего числа. На протяжении последующего периода наблюдения признаки ЭВР 2-ой степени сохранялись у 1-го человека, что составило 3,4% от количества пациентов в 1ой группе.

У 60% больных, вошедших в группу СТЛ + РЛБ, в 1-е сутки после выполнения операции мы отмечали 1-ю степень ЭВР. У 11 пациентов, (36,6%) которым планировалось проведение курса СТЛ + РЛБ, в 1-е сутки после операции отмечались клинические признаки 2 степени ЭВР. У 1 пациента (3,4%) была обнаружена диффузная буллезность эпителия, реакция зрачка на свет на фоне небольшой отечности и гиперемии радужки отсутствовала, а также отмечалось диффузное помутнение стекловидного тела при сохранении розового рефлекса с глазного дна, что укладывалось в клиническую картину послеоперационного иридоциклита и соответствовало 3 степени ЭВР. После проведения одного

курса СТЛ + РЛБ на 2-е сутки после начала лечения, только у 5 пациентов были отмечены клинические признаки ЭВР 1-ой степени, что составило 16,7% от общего числа в группе. В последующий период лечения и наблюдения до 5 суток не было выявлено никаких клинических признаков ЭВР.

Как показал анализ результатов лечения 60 пациентов с СД, оперированных по поводу катаракты, включение региональных лечебных блокад в комплексную схему коррекции ЭВР способствовало более благоприятному течению послеоперационного периода, что проявлялось более ранним купированием ответных реакций глаза на операционную травму.

Заключение

1. У больных с осложненной катарактой на фоне сахарного диабета в слезной жидкости отмечаются достоверно высокие концентрации ИЛ-1в, уровней содержания ААТ к АГ нДНК, величина коэффициента соотношения ИЛ-1в/ИЛ-4 на фоне низких концентраций ИЛ-4, что свидетельствуют о выраженности локального иммуновоспалительного процесса. Наличие взаимосвязи между высокими уровнями маркеров воспаления и степени ЭВР у обследованных пациентов может служить прогнозом для решения о выборе между амбулаторным и стационарным видом лечения данной группы пациентов.

2. Использование предлагаемого метода лечения, основанного на введении в область региона микроциркуляции на стороне пораженного органа комплекса лекарственных препаратов, приводит к достоверному снижению концентраций ИЛ-1в, уменьшению величины коэффициента соотношения ИЛ-1в/ИЛ-4 и уровней ААТ к АГ нДНК, что соответствует уменьшению признаков местного воспалительного процесса в более короткие сроки после ФЭК.

Список использованной литературы:

1. Белькова А.Г. Факторы риска развития экссудативной реакции и фиброза задней капсулы после экстракции катаракты с имплантацией искусственного хрусталика / А.Г. Белькова // Вестн. офтальмол.? 2001.? №6.? С. 7-9.
2. Бородин Ю.И. Очерки по клинической лимфологии / Ю.И. Бородин, В.А. Труфакин, М.С. Любарский, А.В. Ефремов [и др.] // Новосибирск. – 2001. – 191 с.
3. Братко В.И. Лимфотропные и эфферентные технологии в коррекции воспалительного процесса у пациентов с катарактой и ретинопатией на фоне сахарного диабета: дисс. ... докт. мед. наук / В.И. Братко // Новосибирск, 2007. – 251 с.
4. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление.? 2002.? Т. 1, №3.? С. 9-14.
5. Копаева В.Г. Энергетические методы удаления катаракты при диабете / В.Г. Копаева, Н.В. Питская, Д.Г. Узунян // Вестн. офтальмол.? 2008. – №2.? С. 24-27.
6. Ivancic D. Cataract surgery and postoperative complications in diabetic patients / D. Ivancic, Z. Mandic, J. Barac // Coll Antropol. – 2005. – Vol. 29. Suppl. 1. – P. 55-58.
7. Liu X. Changes of tear film and tear secretion after phacoemulsification in diabetic patients / X. Liu, Y.S. Gu // J Zhejiang Univ Sci B.? 2008.? Vol. 9. №4 – P. 324-328.
8. Tseng H.Y. Comparison of vitrectomy alone and combined vitrectomy, phacoemulsification and intraocular lens implantation for proliferative diabetic retinopathy / H.Y. Tseng // Kaohsiung J. Med. Sci.? 2007.? Vol. 23, №7. – P. 339-343.
9. Hayashi Y. Immunohistologic study of interleukin-1, transforming growth factor-beta, and alpha-smooth muscle actin in lens epithelial cells in diabetic eyes / Y. Hayashi, S. Kato, T. Maeda // J. Cataract Refract. Surg. – 2005. – Vol. 31, №11. – P. 2187-2192.