

КОНЦЕНТРАЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β ВО ВЛАГЕ ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

*Национальный Центр Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой, Баку, Азербайджан
Республиканская Клиническая Больница им. Миркасилова, Баку, Азербайджан**

Ключевые слова: *влага передней камеры, глаукома, интерлейкин-1 β , простагландины, цитокины*

У пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) наблюдается более высокая концентрация цитокинов во влаге передней камеры (ВПК) по сравнению с контрольными пациентами [1-4]. Согласно литературным данным, уровень цитокинов влияет на интенсивность процессов рубцевания в послеоперационном периоде и, соответственно на успешность исхода проведённой антиглаукоматозной операции [5-7]. Интерлейкин 1-бета (ИЛ-1 β), открытый ещё в 1972 г., играет важную роль в патогенезе глаукомы. ИЛ-1 β осуществляет различные функции: индуцирует хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, хемотаксис макрофагов, пролиферацию эндотелиальных клеток, стимулирует дифференцировку и пролиферацию В-клеток, высвобождение факторов, связанных с ростом и дифференцировкой миелоидной и лимфоидной клеточных линий, играет роль в регуляции и транскрипции гена ИЛ-2 и гена ИЛ-3 в определенных Т-клеточных линиях. Основным источником продукции ИЛ-1 β являются фагоцитирующие мононуклеары различной тканевой локализации: макрофаги и моноциты периферической крови и перитонеального экссудата, эндотелиоциты, купферовские клетки печени, клетки Лангерганса в эпидермисе, клетки микроглии нервной ткани. Биологическая активность ИЛ-1 β реализуется через взаимодействие с рецепторами, представленными на поверхности клеток-мишеней [8-11].

Ряд авторов показывают влияние длительной гипотензивной терапии на концентрацию цитокинов в слезной жидкости и в ВПК глаукомных пациентов [8, 12-15], в то время как другие исследования отрицают это влияние [16, 17]. При этом, у пациентов, получающих комбинированную гипотензивную терапию (КГТ), наблюдается большая экспрессия некоторых цитокинов (TNF α , IL-1 β) по сравнению с пациентами на гипотензивной монотерапии [14]. Takai Y. также показывает позитивную корреляцию между уровнем цитокинов (TGF- β 1, IL-8 и SAA) и количеством применяемых антиглаукоматозных препаратов [4]. По данным разных авторов концентрация ИЛ-1 β в ВПК у пациентов с катарактой варьирует от 0,4 пг/мл до 5,4 пг/мл, у глаукомных пациентов (ПОУГ, ПЭГ, ПЗУГ) – от 0,5 пг/мл до 67,7 пг/мл [2, 4, 18, 19]. При этом, по данным Chua J., количество положительных проб (пробы с концентрацией цитокина выше пограничного уровня, позволяющего провести определение) у пациентов с катарактой составило 60,9%, у глаукомных пациентов – 86,8% (p<0,05) [2]. По данным Huang W. у пациентов с острым приступом закрытоугольной глаукомы ИЛ-1 β был обнаружен меньше, чем в 50% проб ВПК [20]. Однако детальных данных о концентрации ИЛ-1 β в ВПК на фоне применения простагландинов в литературе нет.

Цель - определить концентрацию ИЛ-1 β в ВПК у пациентов с ПОУГ на фоне применения простагландиновой терапии.

Материал и методы

Определение ИЛ-1 β в ВПК проводилось в лаборатории иммунологии Национального Центра Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой у 46 пациентов (32 пациента с ПОУГ и 14 контрольных пациентов), средний возраст которых составил 55,24 \pm 1,35 (52,51 – 57,97) лет, из них 25 (54,3 \pm 7,3%) мужчин и 21 (45,7 \pm 7,3%) женщина. Все пациенты были подразделены на 3 группы: 1 группа – 16 пациентов (23 глаза) с ПОУГ, применяющих КГТ с простагландинами (ПГ - β -блокатор/ α -агонист/ ингибитор карбоангидразы + простагландин, β -блокатор + ингибитор карбоангидразы + простагландин; β -блокатор + α -агонист + простагландин; β -блокатор + ингибитор карбоангидразы + α -агонист + простагландин); 2 группа – 16 пациентов (21 глаз) с ПОУГ, применяющих КГТ без использования простагландинов (КТГ - β -блокатор + ингибитор карбоангидразы; β -блокатор + α -агонист; β -блокатор + ингибитор карбоангидразы + α -агонист; β -блокатор + ингибитор карбоангидразы + α -агонист+холиномиметик); 3 контрольная группа (КГ) - 14 пациентов (18 глаз) с катарактой.

Учитывая значительное увеличение экспрессии цитокинов в глазах с проведённым офтальмохирургическим вмешательством в анамнезе [6, 16], данная категория пациентов была исключена из нашего исследования.

Результаты и их обсуждение

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включённых в исследование

Показатели в 3-х группах (%)		ПГ	КТГ	КГ
Количество пациентов (глаз)		16 (23)	16 (21)	14 (18)
Средний возраст		56,5±1,4	54,6±1,6	54,5±3,8
Количество пациентов в возрастной группе		(53,4-59,6)	(51,2-58,1)	(46,3-62,7)
	≤ 50	2 (12,5)	4 (25)	6 (42,9)
	51-60	10 (62,5)	10 (62,5)	1 (7,1)
	> 60	4 (25)	2 (12,5)	7 (50)
Пол	мужчины	10 (62,5)	8 (50)	7 (50)
	женщины	6 (37,5)	8 (50%)	7 (50)
Средний уровень исходного ВГД, мм рт.ст.		32,48±1,5 ***	33,43±1,6 ***	19,07±0,2
		(29,42-35,54)	(30,11-36,74)	(18,65-19,49)
Стадия глаукомного процесса, глаза				
	развитая	4 (17,4±7,9)	6 (28,6±9,9)	-
	далекозашедшая	19 (82,6±7,9)	15 (71,4±9,9)	-
Среднее соотношение экскавации к диску (ЭД)		0,81±0,03 ***	0,78±0,03 ***	0,29±0,01
		(0,75-0,87)	(0,71-0,84)	(0,27-0,31)
Количество глаз с ЭД	≤ 0,5	1 (4,3±4,3)	1 (4,8±4,6)	18 (100)
	0,5 < ЭД < 0,8	4 (17,4±7,9)	6 (28,6±9,9)	-
	≥ 0,8	18 (78,3±8,6)	14 (66,7±10,3)	-
Продолжительность гипотензивной терапии до операции, месяцы		9,09±2,2	9,64±4,4	-
		(4,4-13,8)	(0,3-18,98)	
Количество применяемых гипотензивных препаратов		3,19±0,18	2,76±0,17	-
		(2,82-3,56)	(2,41-3,11)	
	2	5 (23,8±9,3)	9 (42,9±10,8)	
	3	7 (33,3±10,3)	8 (38,1±10,6)	
	4	9 (42,9±10,8)	4 (19±8,6)	

Примечание: p - статистически значимая разница: с показателями КГ (p): * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001

Наибольшее количество пациентов (45,7±7,3%) находилось в возрастной группе от 51 до 60 лет. Статистически достоверных различий по возрастному и половому признакам между группами не было.

В 22,7±6,3% случаев была диагностирована развитая, и в 77,3±6,3% случаев - далекозашедшая стадии глаукомы. В литературе имеются сведения о влиянии степени тяжести глаукомного процесса и уровня исходного внутриглазного давления на содержание цитокинов [14]. В нашем исследовании не было выявлено статистически достоверной разницы в степени тяжести глаукомного процесса и средних уровнях исходного внутриглазного давления между группами глаукомных пациентов, что увеличивает достоверность полученных результатов. В 1-й и 2-й группах с глаукомными пациентами показатели исходного уровня ВГД были выше в 1,7 и 1,8 раз, а показатели ЭД в 2,8 и 2,7 раз, чем у пациентов КГ, при этом разница являлась статистически достоверной (p<0,001). Как показал анализ, статистически достоверной разницы в средней продолжительности КТГ у глаукомных пациентов 1-й и 2-й групп не выявлено.

Как показал анализ, концентрация ИЛ-1β в ВПК у глаукомных пациентов 1-й и 2-й групп была значительно выше, чем у контрольных пациентов. Средняя концентрации ИЛ-1β в ВПК у пациентов группы ПГ, КТГ и КГ составили: 9,11±1,56 (5,83-12,38) пг/мл, 4,77±0,88 (2,93-6,61) пг/мл и 1,11±0,24 (0,61-1,62) пг/мл, соответственно. Полученные данные коррелируют с результатами других авторов, согласно которым концентрация ИЛ-1β в ВПК у пациентов с различными формами глаукомы (ПОУГ, ПЭГ, ПЗУГ) варьирует от 0,5 пг/мл до 67,7 пг/мл [2, 4, 18, 19].

Таким образом, у пациентов с ПОУГ, применяющих простагландины, концентрация ИЛ-1β в ВПК была в 8,2 раза выше, чем у контрольных пациентов (p<0,001) и на 47,6% (в 1,9 раз) выше, чем у пациентов с ПОУГ, не применяющих простагландины (p<0,05). У пациентов с ПОУГ, не применяющих простагландины, концентрация ИЛ-1β в ВПК была в 4,3 раза выше, чем у контрольных пациентов (p<0,01).

Проведённый корреляционный анализ в исследуемых группах не выявил наличия корреляционных взаимосвязей между уровнем исходного ВГД, а также между величиной ЭД и концентрацией ИЛ-1β в ВПК.

Однако, при проведении корреляционного анализа между продолжительностью гипотензивной терапии и концентрацией ИЛ-1 β в ВПК были выявлены определённые взаимосвязи. Так, у всех пациентов с ПОУГ, у пациентов с ПОУГ, применяющих простагландины, а также у пациентов с ПОУГ, не применяющих простагландины, определялась прямая корреляция между продолжительностью гипотензивной терапии и концентрацией ИЛ-1 β в ВПК (коэффициенты корреляции 0,89, 0,96 и 0,89, $p < 0,01$) (рис. 1).

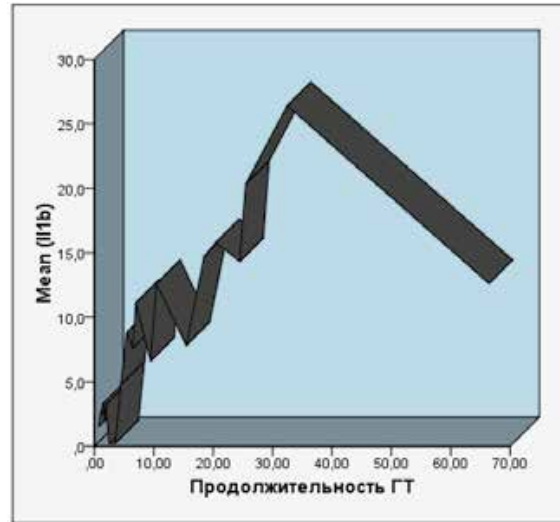


Рис. 1. Прямая корреляционная зависимость между продолжительностью гипотензивной терапии и концентрацией ИЛ-1 β в ВПК у пациентов с ПОУГ

Более высокие концентрации ИЛ-1 β в ВПК у пациентов, применяющих простагландины по сравнению с пациентами с ПОУГ на другом режиме КГТ являются подтверждением их активирующего влияния на экспрессию цитокинов, описанного в ряде исследований. Так, Russ Н.Н. с соавт. указывают на повышенную экспрессию интерлейкина 6 при использовании комбинации травопрост/тимолол 0,5% в сравнении с другими комбинациями гипотензивных препаратов [15]. Lopilly Park Н.У. с соавт. обнаружили повышенные уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, ММР-1, ММР-3 и ММР-9 и пониженные уровни TIMP-1 и TIMP-2 в слезе пациентов, применяющих простагландины по сравнению с контрольными пациентами и пациентами, применяющими тимолол [13].

Заключение

Учитывая более высокую концентрацию ИЛ-1 β в ВПК у пациентов с ПОУГ на фоне применения простагландинов по сравнению с другим режимом КГТ, с целью снижения концентрации указанного цитокина и достижения максимального функционального эффекта проводимой антиглаукоматозной операции у этой категории пациентов является целесообразным применение краткосрочной противовоспалительной терапии в предоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Balaiya S., Edwards J., Tillis T. et al. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) levels in aqueous humor of primary open angle glaucoma // *Clin. Ophthalmol.*, 2011, v.5, p.553-556.
2. Chua J., Vania M., Cheung C.M. et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes // *Molecular Vision*, 2012, v.18, p.431-438.
3. Sawada H., Fukuchi T., Tanaka T. et al. Tumor necrosis factor-alpha concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma // *Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci.*, 2010, v.51(2), p.903-906.
4. Takai Y., Tanito M., Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract // *Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci.*, 2012, v.53(1), p.241-247.
5. Leinonen S., Kotaniemi K., Kivelä T. et al. Potential Effect of Tumor Necrosis Factor Inhibitors on Trabeculectomy With Mitomycin C for Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitic Glaucoma: A Retrospective Analysis // *JAMA Ophthalmology*, 2015, v.133(11), p.1323-1328.
6. Ohira S., Inoue T., Iwao K. et al. Factors Influencing Aqueous Proinflammatory Cytokines and Growth

- Factors in Uveitic Glaucoma // PLoS One, 2016, v.11(1), e0147080.
7. Seet L.F., Finger S.N., Chu S.W. et al. Novel insight into the inflammatory and cellular responses following experimental glaucoma surgery: a roadmap for inhibiting fibrosis // *Curr. Molec. Medicine*, 2013, v.13(6), p.911-928.
 8. Baudouin C., Hamard P., Liang H. et al. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term // *Ophthalmology*, 2004, v.111(12), p.2186-2192.
 9. Lin H.J., Tsai S.C., Tsai F.J. et al. Association of interleukin 1beta and receptor antagonist gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma // *Ophthalmologica*, 2003, v.217(5), p.358-364.
 10. Manni G., Centofanti M., Oddone F. et al. Interleukin-1beta tear concentration in glaucomatous and ocular hypertensive patients treated with preservative-free nonselective beta-blockers // *Am. J. Ophthalmol.*, 2005, v.139(1), p 72-77.
 11. Wang C.Y., Shen Y.C., Su C.H. et al. Investigation of the association between interleukin-1beta polymorphism and normal tension glaucoma // *Mol. Vis.*, 2007, v.14(13), p.719-723.
 12. Bensoussan L., Blondin C., Baudouin C. et al. Flow cytometric analysis of HLA-DR, IL-6 and IL-8 expression by conjunctival epithelial cells from patients with prolonged topical antiglaucoma treatments // *J. Français d'ophtalmologie*, 2003, v.26(8), p.782-789.
 13. Lopilly Park H.Y., Kim J.H., Lee K.M et al. Effect of prostaglandin analogues on tear proteomics and expression of cytokines and matrix metalloproteinases in the conjunctiva and cornea // *Exp. Eye Research*, 2012, v.94(1), p.13-21.
 14. Malvitte L., Montange T., Vejux A. et al. Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay in tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs // *British J. Ophthalmol.*, 2007, v.91(1), p.29-32.
 15. Russ H.H., Nogueira-Filho P.A., Barros J.N. et al. Ocular surface evaluation in patients treated with a fixed combination of prostaglandin analogues with 0.5% timolol maleate topical monotherapy: a randomized clinical trial // *Clin. (Sao Paulo)*, 2013, v.68(10), p.1318-1324.
 16. Engel L.A., Muether P.S., Fauser S. et al. The effect of previous surgery and topical eye drops for primary open-angle glaucoma on cytokine expression in aqueous humor // *Graef. Arch. for Clin. and Exp. Ophthalmol.*, 2014, v.252(5), p.791-799.
 17. Taylor S.R., Gurbaxani A., Sallam A. et al. Topical prostaglandin analogues and conjunctival inflammation in uveitic glaucoma // *Open Ophthalmol. J.*, 2012, v.6, p.75-78.
 18. Borkenstein A., Faschinger Ch., Maier R. et al. Measurement of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, Fas ligand, interleukin-1 α , and interleukin-1 β in the aqueous humor of patients with open angle glaucoma using multiplex bead analysis // *Mol. Vision*, 2013, v.19, p.2306-2311/
 19. Cvenkel B., Kopitar AN., Ihan A. Inflammatory Molecules in Aqueous Humour and on Ocular Surface and Glaucoma Surgery Outcome // *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation Volume*, 2010, Article ID 939602, 7 pages.
 20. Huang W., Chen S. Gao X. et al. Inflammation-related cytokines of aqueous humor in acute primary angle-closure eyes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2014, v. 55(2), p.1088-1094.

Qasimov E.M., İbadova N.T.*, Ağayeva F.Ə.

PROSTAQLANDİNLƏRİN TƏTBİQİ FONUNDA BİRİNCİLİ AÇIQBUCAQLI QLAUKOMASI OLAN PASİYENTLƏRİN ÖN KAMERA MAYESİNDƏ İNTERLEYKİN-1B SİTOKİNİN QATILIĞI

*Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., Azərbaycan
Mirqasimov adına Respublika Klinik Xəstəxanası, Bakı, Azərbaycan**

Açar sözlər: ön kamera mayesi, qlaukoma, interleykin-1 β , prostaqlandinlər, sitokinlər

XÜLASƏ

Məqsəd - Prostaqlandinlərin tətbiqi fonunda birincili açıq bucaqlı qlaukoması (BABQ) olan pasiyentlərin ön kamera mayesində (ÖKM) interleykin-1 β -nın (İL-1 β) qatılığını təyin etmək.

Material və metodlar

ÖKM-də interleykin-1β-nin təyin edilməsi orta yaş həddi $55,24 \pm 1,35$ ($52,51 - 57,97$) olan 46 pasiyent arasında aparılmışdır ki, onlardan 25 ($54,3 \pm 7,3\%$) nəfər – kişi, 21 ($45,7 \pm 7,3\%$) – qadıdır. Pasientlərin hamısı 3 qrupa bölünmüşlər: 1-ci qrupu – BABQ olan 16 pasiyent (23 göz) təşkil edir ki, onlara prostaqlandinlərlə birlikdə KHT aparılmışdır; 2-ci qrupu – BABQ olan 16 pasiyent (21 göz) təşkil edir ki, onlara prostaqlandinlərdən istifadə etməməklə KHT aparılmışdır; 3-cü kontrol qrup (KQ) - kataraktası olan 14 pasiyent (18 göz).

Nəticələr

Üç qrupdakı pasiyentlərin ÖKM-də İL-1β-nin orta qatılığı $9,11 \pm 1,56$ ($5,83-12,38$) pq/ml, $4,77 \pm 0,88$ ($2,93-6,61$) pq/ml и $1,11 \pm 0,24$ ($0,61-1,62$) pq/ml təşkil etmişdir. Beləliklə, prostaqlandinlər tətbiq edilən, BABQ olan pasiyentlərin ÖKM-də İL-1β-nin qatılığı prostaqlandinlər almayan BABQ olan pasiyentlərə nisbətən $47,6\%$ -ə qədər (1,9 dəfə) yüksəkdir ($p < 0,05$).

Yekun

BABQ olan pasiyentlərin ÖKM-də prostaqlandinlərin tətbiqi fonunda KHT-nin digər rejimi ilə müqayisədə İL-1β-nin daha yüksək qatılığını nəzərə alaraq, pasiyentlərin bu qrupunda yuxarıda göstərilən sitokinin qatılığının azaldılması və qlaukoma əleyhinə aparılan əməliyyatların maksimal funksional effektivliyinin əldə edilməsi məqsədilə əməliyyatönu dövrdə qısamüddətli iltihabəleyhinə terapiyanın aparılması məqsəduyğundur.

Kasimov E.M., Ibadova N.T.*, Aghayeva F.A.

INTERLEUKIN-1B LEVEL IN AQUEOUS HUMOUR OF PATIENTS WITH OPEN ANGLE GLAUCOMA TREATED WITH PROSTAGLANDINS

National centre of Ophthalmology named after academician Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan
Republic Clinical Hospital named after Mirkasimov, Baku, Azerbaijan*

Key words: aqueous humour, cytokines, glaucoma, interleukin-1β, prostaglandins

SUMMARY

Aim - to define interleukin-1β (IL-1β) concentration in aqueous humour of patients with primary open angle glaucoma (POAG) treated with prostaglandins.

Material and methods

Analysis of IL-1β levels in aqueous humour of 46 patients was performed. All the patients were divided into 3 groups: 1st group consisted of 16 patients (23 eyes) with POAG treated with combined hypotensive therapy (CHT) included prostaglandins; 2nd group included 16 patients (21 eyes) with POAG treated with CHT without prostaglandins, 3rd group included 14 patients (18 eyes) with cataract.

Results

The mean levels of IL-1β in aqueous humour were: in patients with POAG treated with prostaglandins - $9,11 \pm 1,56$ ($5,83-12,38$) pq/ml; in patients with POAG treated without prostaglandins - $4,77 \pm 0,88$ ($2,93-6,61$) pq/ml, in control patients - $1,11 \pm 0,24$ ($0,61-1,62$) pq/ml. In patients with POAG treated with prostaglandins IL-1β level in aqueous humour was $47,6\%$ higher than in patients with POAG treated without prostaglandins. ($p < 0,05$).

Conclusion

Taking into account the fact of higher IL-1β levels in aqueous humour of patients with POAG treated with prostaglandins it is recommended to use short-term anti-inflammatory therapy preoperatively in this type of patients to reduce its concentration in aqueous humour and to obtain maximal efficacy of performed antiglaucomatous surgery.

Для корреспонденции:

Касимов Эльмар Мустафа оглы, доктор наук по медицине, профессор, директор Национального Центра Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой

Ибадова Наида Тельман кызы, врач-офтальмолог Отделения Офтальмологии Республиканской Клинической Больницы им. Миркасимова

Агаева Фидан Акбар кызы, доктор философии по медицине, врач-офтальмолог Национального Центра Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой

Тел.: (99412) 569-91-36, (99412) 569-91-37

Адрес: AZ1114, г. Баку, ул. Джавадхана, 32/15

Email: administrator@eye.az