

УДК 617.7–007.681–021.3–078.73:612.017.1

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Д.А. Рукина<sup>1</sup>, А.С. Хохлова<sup>2</sup>, В.А. Иванис<sup>2</sup>, Н.А. Шульгина<sup>2</sup>, Е.В. Маркелова<sup>2</sup><sup>1</sup> Краевая клиническая больница № 2, (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 55),<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)**Ключевые слова:** интерлейкин-17, миопия, сахарный диабет, ROC-анализ.

### ADDITIONAL IMMUNOLOGICAL CRITERION OF EARLY DIAGNOSIS OF PRIMARY OPENANGLE GLAUCOMA

D.A. Rukina<sup>1</sup>, A.S. Hohlova<sup>2</sup>, V.A. Ivanis<sup>2</sup>, N.A. Shulgina<sup>2</sup>, E.V. Markelova<sup>2</sup><sup>1</sup> Regional Clinical Hospital No. 2 (55 Russkaya St. Vladivostok 690105 Russian Federation), <sup>2</sup> Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

**Background.** System (blood) and local (lacrimal fluid) products of interleukin-17 (IL-17) were studied in patients with primary openangle glaucoma (POAG) and in patients at risk of developing glaucoma. **Methods.** 80 patients with POAG and 35 patients at risk group (myopia, hypertensive disease I–II stage, diabetes of II-type) were examined, control group – 30 apparently healthy volunteers.

**Results.** System and local hyperproduction of IL-17 at POAG was detected, which is an evidence of cytokine participation in chronic immune inflammation.

**Conclusions.** In patients with hypertension the production level of IL-17 does not relate to the risk development of glaucoma. At diabetes of II type IL-17, in lacrimal fluid more than 1,44 pg/ml, demonstrated a high risk development of POAG. In patients with myopic refraction with and without glaucoma there were registered the most significant increase of IL-17 concentration. Local level of IL-17 more than 3,22 pg/ml in patients with myopia may be considered as additional early marker of POAG diagnosis.

**Keywords:** interleukin-17, myopia, diabetes, ROC-analyses.

Pacific Medical Journal, 2015, No. 3, p. 29–31.

Выявление основных факторов риска в развитии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) имеет важное значение в ранней диагностике глаукоматозного процесса [1, 9]. Известна зависимость состояния зрительных функций от степени повышения артериального давления и от выраженности нарушения ауторегуляции системной, церебральной и глазной гемодинамики [6]. Сахарный диабет (СД) 2-го типа также относят к факторам риска повышения внутриглазного давления [2]. У пациентов с глаукомой в 5 раз чаще, чем в популяции, встречается миопия средней и высокой степени [3]. Ведущим патогенетическим фактором здесь считают изменения гемодинамики глаза с последующим нарушением метаболических процессов, а патология диска зрительного нерва, изначально присутствующая в миопическом глазу, часто маскируют ранние проявления первичной открытоугольной глаукомы [8].

Наименее изученной проблемой является роль иммунных процессов в патогенезе ПОУГ. Исследования ряда авторов свидетельствуют в пользу влияния клеточных и гуморальных факторов иммунитета на

механизмы деструкции, дегенерации и атрофии тканей глаза при глаукоме [7, 10, 11].

В последние годы установлено важное значение в патогенезе ПОУГ интерлейкина-17 (ИЛ-17). Было показано, что в присутствии интерлейкина-6 и трансформирующего фактора роста- $\beta$  происходит дифференцировка Т-хелперов 17, продуцирующих ИЛ-17 [13]. Так, выраженность избыточной коллагенизации после синустрабекулэктомии у пациентов с ПОУГ прямо коррелирует с уровнем ИЛ-17 в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза [5]. Получены данные о высоком содержании этого цитокина в сыворотке крови на всех стадиях глаукомы [14] (хотя в литературе встречаются и противоположные данные [6, 12]).

Целью настоящей работы стал анализ системного и локального уровней ИЛ-17 у пациентов с ПОУГ и лиц из групп риска развития этого заболевания и доказательство возможности использования этих данных в качестве прогностического критерия в офтальмологической клинике.

**Материал и методы.** Проведен анализ клинических и лабораторных данных 80 пациентов с ПОУГ и 35 пациентов из групп риска в возрасте от 35 до 75 лет – в среднем  $57,0 \pm 3,2$  года (78 женщин и 37 мужчин). Диагноз устанавливался согласно требованиям национального руководства по глаукоме [4]. Анализ проводился по следующим группам наблюдения:

- ♦ начальная и развития (I и II) стадии ПОУГ – 42 человека;
- ♦ далеко зашедшая и терминальная (III и IV) стадии ПОУГ – 38 человек;
- ♦ ПОУГ без сочетанной патологии – 38 человек;
- ♦ ПОУГ с сочетанной патологией – 42 человека, в т.ч.: миопия – 18 случаев, гипертоническая болезнь (ГБ) II–III ст. – 14 случаев, СД 2-го типа – 10 случаев;
- ♦ группа риска ПОУГ – 35 человек, в т.ч.: миопия – 14 случаев, ГБ II–III ст. – 11 случаев, СД 2-го типа – 10 случаев.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев, средний возраст  $51,4 \pm 3,0$  года.

В качестве биологических материалов для иммунологических исследований использовались слезная жидкость и венозная кровь. Забор слезной жидкости проводился после раздражения парами аммиака, инсулиновым шприцем из внутреннего угла глаза. Уровень

Таблица

Содержание ИЛ-17 в сыворотке крови у пациентов с ПОУГ и в группах риска ее развития

Группа	Уровень ИЛ-17, пг/мл							
	Сыворотка крови				Слезная жидкость			
	M±m	Me	min-max	LQ-UQ	M±m	Me	min-max	LQ-UQ
Контроль	0,76±0,19	1,21	0,09–2,16	0,10–1,21	6,3±1,5	5,0	0,8–24,2	1,0–7,9
ПОУГ, все пациенты	3,35±0,72 <sup>1</sup>	2,10	0,78–21,68	0,80–4,07	34,0±6,6 <sup>1,2</sup>	26,8	0,8–253,5	16,7–35,0
ПОУГ I и II ст.	2,97±0,85 <sup>1</sup>	0,90	0,80–13,3	0,80–4,88	28,2±6,2 <sup>1</sup>	26,8	0,8–98,9	7,9–35,0
ПОУГ III и IV ст.	3,61±1,07 <sup>1</sup>	2,10	0,78–21,68	0,90–4,07	39,6±11,5 <sup>1,2</sup>	26,8	16,7–253,5	17,9–39,2
ПОУГ без сочетанной патологии	1,46±0,41 <sup>2</sup>	0,85	0,78–8,85	0,80–1,54	35,2±12,4 <sup>1,2</sup>	22,9	0,8–253,5	10,0–32,2
ПОУГ с сочетанной патологией	4,97±1,51 <sup>1</sup>	2,13	0,10–21,68	0,90–4,58	29,9±2,8 <sup>1</sup>	29,5	7,9–49,6	19,1–40,7
ПОУГ и миопия	8,71±2,96 <sup>1,2</sup>	4,73	4,07–21,68	4,08–13,36	41,7±2,6 <sup>1,2</sup>	40,7	35,0–49,6	35,0–49,6
ПОУГ и ГБ	5,04±2,84	2,10	0,80–21,68	0,90–4,88	26,1±4,4 <sup>1,2</sup>	26,8	16,7–49,6	16,7–29,5
ПОУГ и СД	2,06±0,13	2,13	1,67–2,40	1,67–2,40	22,4±3,8 <sup>1,2</sup>	21,6	7,9–35,0	19,1–29,5
Группы риска, все пациенты	3,86±0,83 <sup>1</sup>	2,10	0,24–19,16	1,65–6,74	13,2±1,9 <sup>1</sup>	12,1	0,7–37,8	7,9–14,4
Миопия	2,74±0,92	2,10	0,24–6,74	0,69–4,56	17,9±4,6 <sup>1</sup>	14,4	2,2–32,2	14,4–30,2
ГБ	5,21±2,50	2,10	0,90–19,16	0,90–8,05	12,8±3,4 <sup>1</sup>	12,1	0,8–37,6	7,9–14,4
СД	4,69±2,64	2,10	0,90–8,05	2,10–2,10	9,6±1,6	10,0	0,7–14,4	7,9–13,2

<sup>1</sup> Разница с контролем статистически значима.<sup>2</sup> Разница с группой риска статистически значима.

ИЛ-17 определяли методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специфических тест-систем R&D Diagnostics Inc. (США) на иммуноферментном анализаторе Multiscan (Финляндия).

Обработка цифровых данных выполнялась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики с вычислением средней арифметической (M), ее средней ошибки (m) и коэффициента корреляции (r). Рассчитывались медиана (Me), минимальное (min) и максимальное (max) значения показателей, нижний и верхний квантили (LQ и UQ). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95 %. Для оценки диагностической значимости обнаруженных изменений применены логистическая регрессия и ROC-анализ.

**Результаты исследования.** У пациентов с ПОУГ уровень ИЛ-17 в сыворотке крови в 4 раза превышал контрольные значения и не зависел от тяжести заболевания (разница показателей при глаукоме I–II и III–IV ст. статистически недостоверна). Тем не менее при ПОУГ с сочетанной патологией концентрация ИЛ-17 в сыворотке крови превышала таковую в контрольной группе в 6 раз за счет наиболее высоких показателей, зарегистрированных при сочетании с миопией (при сочетании глаукомы с ГБ и СД показатели не отличались от контрольных). В группе риска определены аналогичные изменения: статистически значимые различия с контролем продемонстрировали пациенты с миопией (табл.).

Исследование локальной секреции ИЛ-17 оказалось гораздо информативнее и продемонстрировало более высокие его концентрации по сравнению

с сывороточными показателями. В целом, у пациентов с ПОУГ уровень ИЛ-17 в 5 раз превышал нормальные показатели. Локальные концентрации при разной тяжести глаукомы и при сочетании ее с другими заболеваниями между собой значимо не различались. Важно отметить статистическую значимость различий уровня продукции ИЛ-17 у пациентов с ПОУГ и в группах риска. Статистически значимые различия выявлены также при сравнении ПОУГ в сочетании с ГБ и без нее, а также у пациентов с СД и близорукостью (табл.).

**Обсуждение полученных данных.** Системная и локальная гиперпродукция ИЛ-17 у пациентов с ПОУГ свидетельствует об участии этого цитокина в механизмах хронического иммунного воспаления. При ROC-анализе локальной продукции ИЛ-17 в группах риска и у пациентов с ПОУГ и сочетанной патологией обнаружено независимое влияние уровня ИЛ-17 при СД и миопии. Так, у пациентов с СД критерий для ИЛ-17 в слезной жидкости, превышающий 1,44 пг/мл, был статистически значимым: чувствительность – 83,3 %, специфичность – 100 % (рис. 1). ROC-анализ локальной продукции цитокина ИЛ-17 у пациентов с миопической рефракцией в сочетании с ПОУГ и без нее выявил максимально высокую степень специфичности (100 %) и чувствительности (100 %) для величины, превышающей 3,22 пг/мл (рис. 2).

Учитывая эти данные, следует считать дополнительным критерием диагностики риска развития ПОУГ у пациентов с миопией концентрацию ИЛ-17 в слезной жидкости более 3,22 пг/мл. При более высоком локальном уровне ИЛ-17 риск возникновения глаукомы при миопии значительно увеличивается.

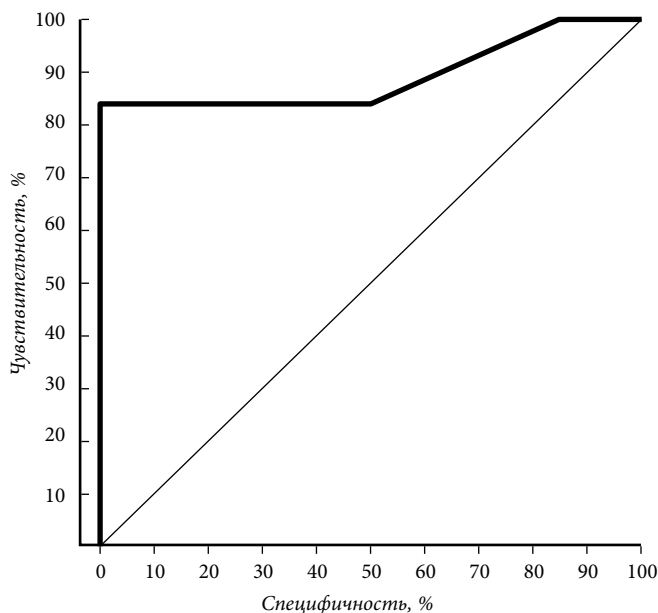


Рис. 1. ROC-кривая оценки локальной продукции ИЛ-17 у пациентов с СД и у пациентов с ПОУГ и СД.

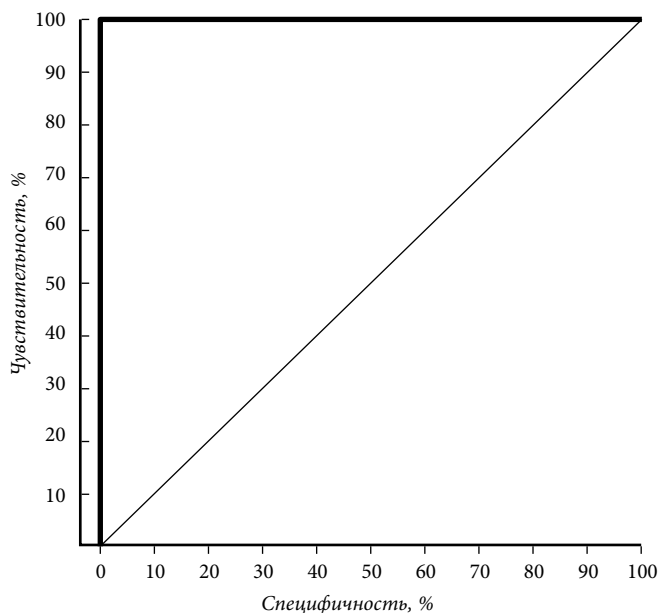


Рис. 2. ROC-кривая оценки локальной продукции ИЛ-17 у пациентов с миопией и у пациентов с ПОУГ и миопией.

Результаты исследования дают право отнести СД и миопию к факторам риска развития ПОУГ. У лиц, страдавших ПОУГ и миопией, зарегистрированы самые высокие показатели ИЛ-17, существенно отличавшиеся от данных у пациентов с миопией в группе риска. Установлена сопряженность глаукоматозного процесса с высокой локальной концентрацией ИЛ-17 при миопии. При СД 2-го типа уровень ИЛ-17 более 1,44 пг/мл также был сопряжен с высоким риском развития ПОУГ. У пациентов с ГБ локальная и системная продукция этого цитокина не оказалась значимым фактором риска повышения внутриглазного давления. Таким образом, определение ИЛ-17 в слезной жидкости может служить дополнительным критерием ранней диагностики ПОУГ, особенно у пациентов с миопией.

#### Литература

1. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. [и др.] Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы // Национальный журнал глаукома. 2014. Т. 13, № 2. С. 60–70.
2. Астахов Ю.С. Является ли сахарный диабет фактором риска развития первичной открытоугольной глаукомы? // Клиническая офтальмология. 2006. Т. 7, № 3. С. 91–95.
3. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. М.: МИА, 2008. 352 с.
4. Егоров Е.А. Национальное руководство по глаукоме (путь-водитель): руководство для поликлинических врачей // М.: Дом печати, 2013. 135 с.
5. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. [и др.] Интерлейкин-17 и его возможное участие в репаративных процессах при глаукоме // Глаукома. 2009. № 1. С. 23–25.
6. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия // М.: МЕДпресс-информ, 2006. 136 с.
7. Лихванцева В.Г., Габитов А.Г., Соломатина М.В. Роль иммунных реакций в патогенезе оптической нейропатии при нормотензивной глаукоме // Национальный журнал глаукома. 2014. Т. 13, № 2. С. 17–28.
8. Макашова Н.В. Взаимосвязь изменений зрительных функций и диска зрительного нерва у больных глаукомой в сочетании с миопией // Вестн. офтальмол. 2007. № 1. С. 9–12.
9. Пестрякова Я.Ф., Шабанов Г.А., Мельников В.Я. [и др.] Скрининговая диагностика первичной открытоугольной глаукомы // Тихоокеанский мед. журнал. 2012. № 1. С. 80–83.
10. Соколов В.А., Мкхинини Науфель, Никифоров А.А. Цитокины при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. 2011. № 3. С. 17–19.
11. Grus F.H., Joachim S.C., Wuenschig D. [et al.] Autoimmunity and glaucoma // J. Glaucoma. 2008. Vol. 17, No. 1. P. 79–84.
12. Huang P., Qi Y., Xu Y.S. [et al.] Serum cytokine alteration is associated with optic neuropathy in human primary open angle glaucoma // J. Glaucoma. 2010. Vol. 19, No. 5. P. 324–330.
13. Shifera A., Trivedi S., Chau P. [et al.] Constitutive secretion of chemokines by cultured human trabecular meshwork cells // Exp. Eye Res. 2010. Vol. 91, No. 1. P. 42–47.
14. Kato T., Nishikawa H., Wang L. [et al.] Distinct roles of IL-17A in inflammation – induced tumor development and tumor immuno-surveillance // Int. Immunol. 2010. Vol. 22, No. 1. P. 142.

Поступила в редакцию 20.10.2014.

#### Дополнительный иммунологический критерий ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы

Д.А. Рукина<sup>1</sup>, А.С. Хохлова<sup>2</sup>, В.А. Иванис<sup>2</sup>, Н.А. Шульгина<sup>2</sup>, Е.В. Маркелова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Краевая клиническая больница № 2, (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 55), <sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

**Резюме.** Выявлена системная и локальная гиперпродукция интерлейкина-17 (ИЛ-17) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), свидетельствующая об участии этого цитокина в механизмах хронического иммунного воспаления. У пациентов с гипертонической болезнью уровень продукции ИЛ-17 не является статистически значимым фактором риска развития глаукомы. При сахарном диабете 2-го типа ИЛ-17 в слезной жидкости более 1,44 пг/мл демонстрировал высокий риск развития ПОУГ. У пациентов с миопической рефракцией в сочетании с глаукомой и без нее зарегистрированы наиболее значимые повышения концентрации ИЛ-17. Локальный уровень ИЛ-17 более 3,22 пг/мл у больных миопией можно считать дополнительным ранним маркером диагностики ПОУГ.

**Ключевые слова:** интерлейкин-17, миопия, сахарный диабет, ROC-анализ.