

Тезелашвили Теа Нодаровна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЕ**

14.01.07 – глазные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2014 г.

Работа выполнена на кафедре глазных болезней государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Петров Сергей Анатольевич**

Официальные оппоненты:

Куроедов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии им. академика А.П. Нестерова лечебного факультета государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Лебедев Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Защита диссертации состоится «__» _____ 2014 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.120.03 при ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России по адресу: 123098 Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России по адресу: 123098 Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

Автореферат разослан «__» _____ 2014 года

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук, профессор

Овечкин Игорь Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы

Последнее десятилетие в разных странах наблюдается значительный рост заболеваемости глаукомой. Так, по данным Н. Quigly за период 1996-2006 гг. число больных глаукомой в мире составила 66 млн человек, а к 2020 г. их количество, возможно, возрастет до 79,6 млн. К 2030 году число больных глаукомой может увеличиться в 2 раза (Либман Е.С., Чумаева Е.А., Елькина Я.Э., 2006). Первичная глаукома занимает ведущее место в нозологической структуре причин инвалидности вследствие офтальмопатологии (Либман Е.С., Шахова Е.В., 2000, 2006; Чумаева Е.А., 2000, 2006). Этиология первичной глаукомы по настоящее время остается неизвестной, а патогенез данного заболевания до конца не изучен (Волков В.В., 2001; Курышева Н.И., 2002; Нестеров А.П., 2008; Еричев В.П. 2008; Страхов В.В., Алексеев В.В., 2012; Quigley H.A., 1995; Tezel G, Wax M.B., 1999, 2000, 2004; Yang J., 2001, 2004; Schwartz M., 2003). Патологические изменения при глаукоме разнообразны и локализуются в различных структурах глаза, существуют противоречивые представления о взаимосвязи этих патофизиологических факторов и последовательности их развития (Нестеров А.П., 2008).

В последние годы накапливается все больше данных, указывающих на активное участие в развитии дистрофических процессов различных структур иммунной системы. Известно, что любая ткань, в том числе и в органе зрения, – это филогенетически сложившаяся система гистологических элементов, объединенных общей структурой, функцией и происхождением. Дисплазия соединительной ткани – генетически детерминированный системный процесс, который в период онтогенеза определяет межклеточные и межтканевые взаимодействия, формообразование тканей, органов, объемов, полостей, то есть геометрию и симметрию всего организма и его составляющих (Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В., 2005). Роль иммунной системы при глаукоме представлена нейропротекторными и нейродеструктивными процессами. Баланс между ними в конечном итоге может определить судьбу морфофункционального состояния практически всех структур глазного яблока (Стукалов С.Е., Захарова И.А., 1989; Журавлева А.Н., 2007; Yang J. et al., 2001; Tezel G. et al., 2004, 2007, 2009; Wax M.B. et al., 2009; Chua J. et al., 2012). По результатам проведенных ранее исследований было установлено, что у больных глаукомой выявлены те или иные иммунные нарушения на локальном и системном уровнях, при этом выявлена зависимость между характером иммунологических сдвигов и выраженностью глаукомного процесса (Стукалов С.Е., Захарова И.А., 1989; Балашова Л.М., 1997; Курышева Н.И., 2006; Еричев В.П., Ганковская Л.В., Дугина А.Е., 2008; Tezel G, Wax M.B., 1999, 2000, 2004; Yang J., 2001, 2004).

Разработка данного направления имеет не только научное, но и практическое значение для прогнозирования прогрессирующего функциональных и дистрофических процессов при первичной глаукоме и патогенетически обоснованного назначения иммуотропного лечения. Безусловно, новые факты, полученные в результате исследования иммунного звена патогенеза первичной глаукомы, могут открыть новые возможности для диагностики, профилактики и лечения этого заболевания.

Цель работы - изучение клинико-иммунологических характеристик дистрофических процессов в глазном яблоке в зависимости от формы и стадии первичной глаукомы.

Основные задачи работы:

1. Провести анализ клинико-иммунологических признаков вторичной иммунной недостаточности в зависимости от формы и стадии первичной глаукомы.
2. Оценить микроскопическое состояние формы, размера и количества эндотелиальных клеток роговицы при различных стадиях и формах первичной глаукомы.
3. Исследовать цитокиновый статус сыворотки крови при различных стадиях и формах первичной глаукомы и определить влияние провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на клинико-функциональные показатели при первичной глаукоме.
4. Исследовать влияние провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на термометрические характеристики глазного яблока при первичной глаукоме.

Основные положения выносимые на защиту:

1. Морфофункциональное состояние иммунной системы оказывает влияние на течение глаукомного процесса вне зависимости от формы первичной глаукомы. При наличии клинических признаков вторичной иммунной недостаточности и аллергических состояний достоверно чаще встречается сужение полей зрения с височной и нижневисочной стороны.
2. Первичная открытоугольная и закрытоугольная глаукома сопровождается повышением уровня цитокинов ИЛ-1, -2, -4 и -10 и снижением ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови. Рост содержания в сыворотке крови ИЛ-8 напрямую ассоциируется с выраженностью глаукомной экскавации диска зрительного нерва, а ИЛ-6 – с прогрессирующим глаукомным процессом.
3. При первичной глаукоме имеет место наличие дистрофических процессов роговой оболочки - уменьшается плотность эндотелиальных клеток с изменением их формы (полиморфизм) и размеров (полимегализм), выраженность которых усиливается при нарастании расстройства регуляции внутриглазного давления, прогрессирующего глаукомного процесса и наличия клинических признаков вторичной иммунной недостаточности.

Научная новизна работы

Впервые было установлено, что вторичная иммунная недостаточность и наличие аллергических состояний оказывают влияние на тяжесть течения глаукомного процесса как при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ), так и при первичной закрытоугольной глаукоме (ПЗУГ), вызывая сужение полей зрения с височной и нижневисочной стороны.

Впервые выявлено, что с прогрессированием глаукомного процесса, нарастанием расстройства регуляции внутриглазного давления появляются микроскопические признаки эндотелиальной дистрофии роговой оболочки (уменьшение количества клеток с изменением формы и увеличением их размеров), которые более выражены при вторичной иммунной недостаточности (ВИН).

Впервые у больных с первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукомой обнаружено повышение уровня цитокинов ИЛ-1, -2, -4 и -10. С ростом степени выраженности глаукомного процесса установлено повышение ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови.

Впервые сопоставлены термометрические характеристики глазного яблока с уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с первичной глаукомой и показано отсутствие у них признаков, указывающие на наличие воспалительных реакций.

Практическая значимость работы

Результаты проведенного клинико-иммунологического исследования расширяют представления об активном участии иммунной системы в патогенезе первичной глаукомы. Наличие клинических признаков вторичной иммунной недостаточности при первичной глаукоме обосновывают целесообразность использования иммунотропной терапии для коррекции дистрофических процессов, а также разработки методов контроля течения глаукомного процесса с целью достижения значительного позитивного терапевтического эффекта.

Выявленные изменения состояние формы, размера и количества эндотелиальных клеток роговицы при различных формах и стадиях первичной глаукомы являются дополнительной основой для интерпретации дистрофических изменений роговицы и клинических проявлений глаукомного процесса.

Методология и методы исследования

В работе применялся комплексный подход к оценке иммунологической характеристики прогрессирующих дистрофических процессов при первичной глаукоме. В программу диссертации включены исследования: клинико-anamnestические, офтальмологические, иммунологические. Проведено исследование уровня цитокинов в сыворотке крови при различных стадиях и формах первичной глаукомы. Сопоставлены термометрические характеристики глазного яблока с уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с первичной глаукомой.

Степень достоверности результатов и апробация работы

Материалы работы и основные положения диссертации доложены на следующих научно-практических конференциях: IX съезде офтальмологов России (Москва, 2010); 45-й Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации» (Тюмень, 2011); научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» (Уфа, 2011); XIX научно-практической конференции офтальмологов по вопросам хирургического и консервативного лечения заболеваний органа зрения (Екатеринбург, 2011); 46-й Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации» (Тюмень, 2012); научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» (Уфа, 2012); научно-практической конференции с международным участием «V Российский общенациональный офтальмологический форум» (Москва, 2012); XX научно-практической конференции офтальмологов по вопросам хирургического и консервативного лечения заболеваний органа зрения (Екатеринбург, 2012); VII терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (Тюмень, 2013); заседание ассоциации офтальмологов Тюменской области (Тюмень, 2013). Диссертация апробирована на заседании проблемной комиссии при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (11 декабря 2013г).

Публикации и внедрение результатов исследования

Материалы диссертации представлены в 15-и научных работах, в том числе в 4-х статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналах. Результаты исследования внедрены в учебном процессе кафедры глазных болезней ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, а также в работе офтальмологического отделения и поликлиники ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» г. Тюмени.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста на русском языке, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 178 источников (68 – отечественных и 110 – иностранных). Работа иллюстрирована 26 таблицами и 10 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в период с 2010 по 2012 гг. во взрослом офтальмологическом отделении и поликлинике ГБУЗ ТО Областной клинической больницы №2 г. Тюмени. Обследовано 212 человек (419 глаз) в возрасте с 37 до 86 лет, средний возраст составил $71,3 \pm 0,64$ года. Женщин – 138 чел. (65, 1%), мужчин – 74 чел. (34,9 %). Для проведения анализа результатов были сформированы 2 группы: I группа – больные с I-IV стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) – 155 человека; II группа – больные с I-IV стадиями первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ) – 57 человек. Разделение больных глаукомой по стадиям осуществлялось по общепринятой классификации, основываясь на состоянии поля зрения и диска зрительного нерва (ДЗН) (Нестеров А.П., 2008). Группы обследованных больных с глаукомой были репрезентативные по полу и возрасту.

Критерии включения: в исследовании включаются пациенты с верифицированным диагнозом первичной глаукомы в различных формах и стадиях, поступающие в офтальмологическое отделение, а также находящиеся на диспансерном учете в поликлинике, с наличием или отсутствием признаков вторичных иммунодефицитных состояний. Дополнительными критериями отбора служило отсутствие какой-либо экстренной офтальмопатологии. Критерии исключения: наличие в анамнезе сахарного диабета, острая офтальмологическая или соматическая патология, декомпенсация сопутствующей патологии.

Контрольную группу составили 20 добровольцев, не имеющих офтальмологической патологии, возраст которых был сопоставим с контингентом больных глаукомой – $69 \pm 1,8$ года. Сопутствующая общесоматическая патология во всех группах имела преимущественно возрастной характер и была представлена, в основном, ишемической болезнью сердца, атеросклеротическими поражениями, гипертонической болезнью I–III стадий, остеохондрозом. У всех обследуемых лиц сопутствующая патология находилась в стадии компенсации.

Обследованным лицам проводились клиничко-анамнестическое обследование, в том числе: установление даты диагноза, течение заболевания, динамика режима гипотоников, перенесенные операции; выявление наличия аллергических реакции, вирусных инфекции (острые респираторные заболевания (ОРЗ), герпетические поражения кожи и слизистых), хронических неспецифических заболеваний (тонзиллит, отит, синусит, ларингит, фарингит, бронхит, трахеит, пиелонефрит, цистит, остеомиелит, рожа), гнойных заболеваний (фурункулы, карбункулы, стрептодермия, пиодермия, панариции, ячмени), частоты их встречаемости и обострения, характера и длительности их течения. Анкета для выявления клинических признаков ВИН разработана в НИИ клинической иммунологии СО РАМН (программный пакет «Сове-

тующая экспертная система: вторичные иммунодефициты» 1992 (версия 1,2) – НИИ КИ СО РАМН).

Офтальмологическое обследование включало визометрию, периметрию, термометрию глазного яблока в области проекции цилиарного тела, офтальмотонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, исследование состояния эндотелиальных клеток роговицы методом зеркальной микроскопии с помощью эндотелиального микроскопа EM-3000 (Tomey, Япония). В зависимости от компенсации внутриглазного давления (ВГД) пациенты распределились следующим образом (по классификации приведенной в национальном руководстве по глаукоме под редакцией Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко, 2008): 1) ВГД в пределах нормальных значений (до 25 мм рт.ст.) – 77,5%; 2) умеренно повышенное ВГД (от 26 до 32 мм рт.ст.) – 16,3 %; 3) высокое ВГД (от 33 мм рт.ст.) – 6,2 %.

Иммунологическое исследование включало определение содержания в сыворотке крови цитокинов (ИЛ-1, -2, -4, -6, -8, -10 и TNF- α) ИФА-методом с использованием набора реагентов «PrCon IFgamma» (С.-Петербург). Полученные данные обрабатывались на ПЭВМ IBM/PC при помощи стандартных статистических пакетов «SPSS 11,5 for Windows» (среднее значение, дисперсия средних, параметрическое сравнение по критерию Стьюдента, коэффициента корреляций Спирмена с определением коэффициентов ранговой корреляции, частотный анализ, многофакторный регрессионный анализ).

Результаты работы и обсуждение

Анализ клинико-иммунологических характеристик у больных первичной глаукомой

Анализ клинических проявлений ВИН у пациентов с различными формами и стадиями первичной глаукомы проведен в сравнении с контрольной группой. В таблице 1 приведена характеристика частоты, тяжести и течения острых респираторных заболеваний у больных с ПОУГ.

Таблица 1.

Характеристика частоты, тяжести и течения ОРЗ у больных с ПОУГ, %

Признак ВИН	ПОУГ (n=155 чел)				Контрольная группа n=20
	I n=66	II n=34	III n=27	IV n=28	
Наличие ОРЗ, в т.ч. с частотой:	83,3 \pm 4,59	85,3 \pm 6,07	85,2 \pm 6,83	100,0	95,0 \pm 4,87
1 раз в несколько лет	40,9 \pm 6,05	58,8 \pm 8,44*	48,1 \pm 9,62	67,9 \pm 8,82**	25,0 \pm 9,68
1-2 раза в год	40,9 \pm 6,05*	23,5 \pm 7,27**	33,4 \pm 9,08*	32,1 \pm 8,82*	65,0 \pm 10,67
3-4 раза в год	1,5 \pm 1,49	3 \pm 2,93	3,7 \pm 3,63	0	5,0 \pm 4,87
Тяжелое течение ОРЗ	32,7 \pm 6,32	3,4 \pm 3,36	39,1 \pm 10,17*	7,2 \pm 4,88	15,8 \pm 8,37
Длительность ОРЗ более недели	9,1 \pm 3,88	3,4 \pm 3,36	0*	35,7 \pm 9,05	15,8 \pm 8,37

Примечание: * - достоверность различия по сравнению с контролем: * p<0,05; ** p<0,01.

Установлено, что больные ПОУГ реже (менее 3 раз в год) болеют ОРЗ по сравнению с контролем. У них при I стадии ОРЗ 1-2 раза в год протекает в $40,9 \pm 6,05$ % случаев, при II стадии – в $23,5 \pm 7,27$ %, при III стадии в $33,4 \pm 9,08$ %, а при IV стадии в $32,1 \pm 8,82$ % по сравнению с контролем. Тем не менее, у больных с ПОУГ I и III стадии ОРЗ протекает в более тяжелой форме ($p < 0,05$), но без характерных для лиц с ВИН длительных остаточных явлений.

При анализе частоты герпетических проявлений выявлено, что у пациентов с ПОУГ герпес встречается примерно на 10% чаще, чем у лиц контрольной группы. У пациентов с IV стадией ПОУГ герпес кожи и слизистых с частотой 1 раз в несколько лет отмечается в $42,9 \pm 9,35$ % случаев, у больных I стадией ПОУГ частота герпетических проявлений более 3 раз в год отмечается в 9,1% случаев по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Другим клиническим признаком ВИН являются воспалительные процессы внутренних органов. Хронические неспецифические воспалительные заболевания (ХНВЗ) при всех стадиях ПОУГ встречаются реже (от $28,6 \pm 8,53$ до $58,8 \pm 8,44$ % случаев), чем в контрольной группе ($80,0 \pm 8,94$ при $p < 0,05$). При I стадии ПОУГ в $81,8 \pm 6,71$ % ХНВЗ протекают вяло, при других стадиях ПОУГ течение ХНВЗ практически одинаковое с контрольной группой ($56,25 \pm 11,09$). Установлено, что у лиц с ПОУГ достоверно чаще встречаются различные аллергические реакции. При этом у больных с I стадией в $19,7 \pm 4,89$ % при $p < 0,001$, а при II стадии – в $23,5 \pm 7,27$ % случаев при $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Кроме того, с целью изучения клинико-иммунологической характеристики глаукомного процесса проведен анализ инфекционно-воспалительных и аллергических проявлений у пациентов с различными стадиями ПЗУГ. Среди пациентов с первичной закрытоугольной глаукомой ОРЗ в анамнезе встречается у всех обследованных пациентов. Но при этом частота повторяющихся ОРЗ была меньше у пациентов с ПЗУГ по сравнению с контролем. При I стадии ПЗУГ ОРЗ 1 раз в несколько лет протекает у $60,0 \pm 12,65$ % больных, при II стадии у $62,5 \pm 12,10$ %, при III стадии у $64,3 \pm 12,8$ %, а при IV стадии у $66,7 \pm 13,6$ % ($p < 0,05$) больных по сравнению с контролем ($25,0 \pm 9,68$). С частотой 1-2 раза в год ОРЗ у больных ПЗУГ I и II стадии встречается в 2 раза реже ($26,7 \pm 11,42$ и $31,3 \pm 11,59$ соответственно), а при IV стадии почти в 4 раза реже ($16,7 \pm 10,77$) по сравнению с контрольной группой ($65,0 \pm 10,67$ при $p < 0,05$). Течение ОРЗ преимущественно легкое и длительность не более одной недели в обеих группах. Анализ частоты герпетических поражений кожи и слизистых показал, что при всех стадиях ПЗУГ герпес кожи и слизистых встречается реже по сравнению с контролем, а при II стадии ПЗУГ частота герпеса в 3,5 раза меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Частота рецидивов в течение года в контрольной группе больше по сравнению с пациентами ПЗУГ. В таблице 2 приведена характеристика частоты и течения ХНВЗ у пациентов с разными стадиями ПЗУГ.

Таблица 2.

Характеристика частоты и течения ХНВЗ у больных с ПЗУГ, %

Признак ВИН	ПЗУГ (n=57 чел)				Контрольная группа n=20
	I n=15	II n=16	III n=14	IV n=12	
Наличие ХНВЗ , в т.ч. с частотой:	66,7±12,16	68,7±11,59	71,4±12,07	83,3±10,77	80,0±8,94
- 1 раз в несколько лет	40,0±12,65	37,5±12,10	71,4±12,07*	50,0±14,43	35,0±10,67
- 1-2 раза в год	26,7±11,42	31,3±11,59	0**	33,3±13,6	35,0±10,67
- более 3 раз в год	0	0	0	0	10,0±6,71
Вялое течение ХНВЗ	30,0±14,49	72,7±13,43	40,0±15,5	40,0±15,5	56,25±11,09

Примечание: *- достоверность различия по сравнению с контролем: * p<0,05; ** p<0,01.

Установлено, что ростом тяжести ПЗУГ количество больных с наличием ХНВЗ также увеличивается (с 66,7±12,16 до 83,3±10,77%). Тем не менее, статистически значимых различий в частоте встречаемости клинических признаков, характеризующих наличие вторичной иммунной недостаточности, у больных с ПЗУГ по сравнению с контрольной группой обнаружено не было. У пациентов с ПЗУГ воспалительные процессы внутренних органов повторяются в течение года с меньшей частотой, при I стадии ХНВЗ 1 раз в несколько лет протекает у 40,0±12,65% пациентов, при II стадии у 37,5±12,10%, а при III стадии у 71,4±12,07% больных по сравнению с контролем (p<0,05). При анализе течения ХНВЗ закономерностей по стадиям и достоверных отличий от контрольной группы не выявлено, так при I, III и IV стадиях ПЗУГ у большинства пациентов ХНВЗ протекает остро, а при II стадии чаще имеет место вялотекущий процесс. Установлено также, что у лиц с ПЗУГ чаще встречаются различные аллергические реакции. При этом у больных со II стадией аллергические реакции имеют место в 25,0±10,83% случаев при p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

Сравнительная характеристика клинко-иммунологических признаков при первичной открытоугольной глаукоме и первичной закрытоугольной глаукоме

При изучении клинических проявлений ВИН у больных первичной глаукомой в зависимости от формы и стадии заболевания было установлено следующее. При анализе частоты встречаемости ОРЗ выявлено, что при I-III стадиях ПЗУГ острые респираторные заболевания встречаются чаще по сравнению с ПОУГ (p<0,05) (рисунк 1).

При построении кривой тренда (аппроксимации и сглаживания) с использованием линейного уравнения $y = 5x \pm 75,95$ было установлено, что с увеличением стадии ПОУГ имеет тенденция к росту частоты встречаемости ОРЗ. При этом величина достоверности аппроксимации составила – $R^2=0,6929$.

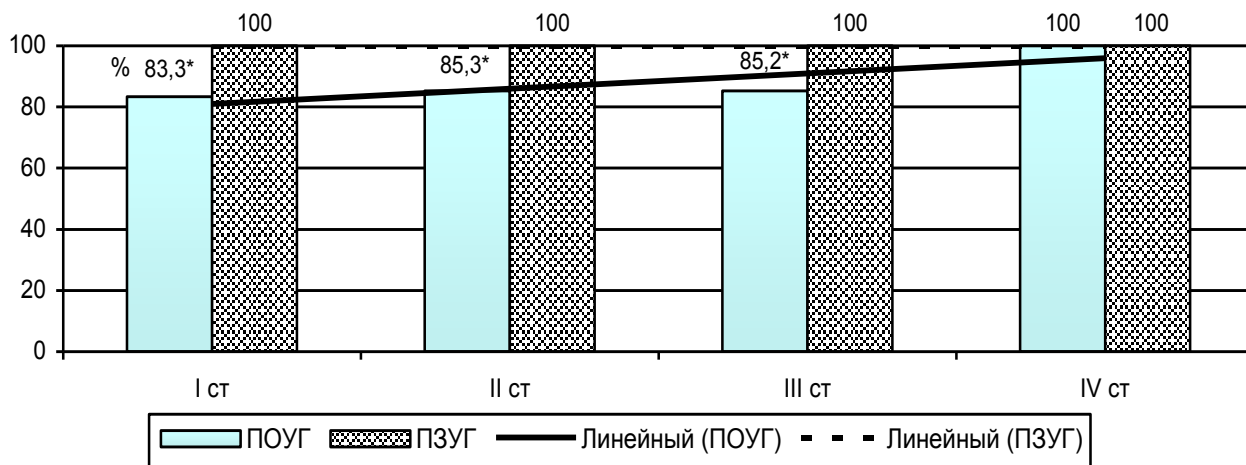


Рисунок 1. Частота встречаемости ОРЗ у больных с ПОУГ и ПЗУГ (* - $p < 0,05$).
(ПОУГ $y = 5x + 75,95$ $R^2 = 0,6929$; ПЗУГ $y = 100$)

На рисунке 2 приведены данные по характеру течения ОРЗ, где видно, что при II и IV стадиях ПОУГ течение ОРЗ легкое, по сравнению с теми же стадиями ПЗУГ ($p < 0,05$).

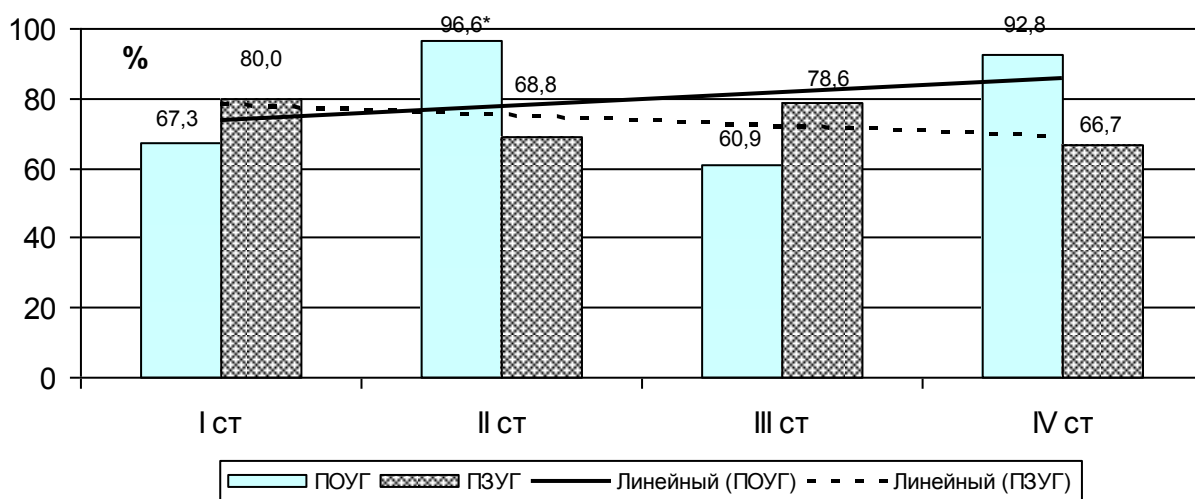


Рисунок 2. Сравнительная характеристика легкости течения ОРЗ у больных с ПОУГ и ПЗУГ
(ПОУГ $y = 4,08x + 69,2$ $R^2 = 0,0863$; ПЗУГ $y = -3,01x + 81,05$ $R^2 = 0,3317$; * - $p < 0,05$)

При сравнительном анализе данных, характеризующих длительность течения ОРЗ у больных с ПОУГ и ПЗУГ, статистически значимых различий между этими двумя формами глаукомы не выявлено (рисунок 3).

При рассмотрении линии тренда на 2 и 3 рисунках видно, что с прогрессированием ПОУГ отмечается более легкое течение ОРЗ и уменьшение длительности процесса, при ПЗУГ отмечается противоположное направление линии тренда, указывающие на более тяжелое и длительное течение ОРЗ с увеличением стадии глаукомы.

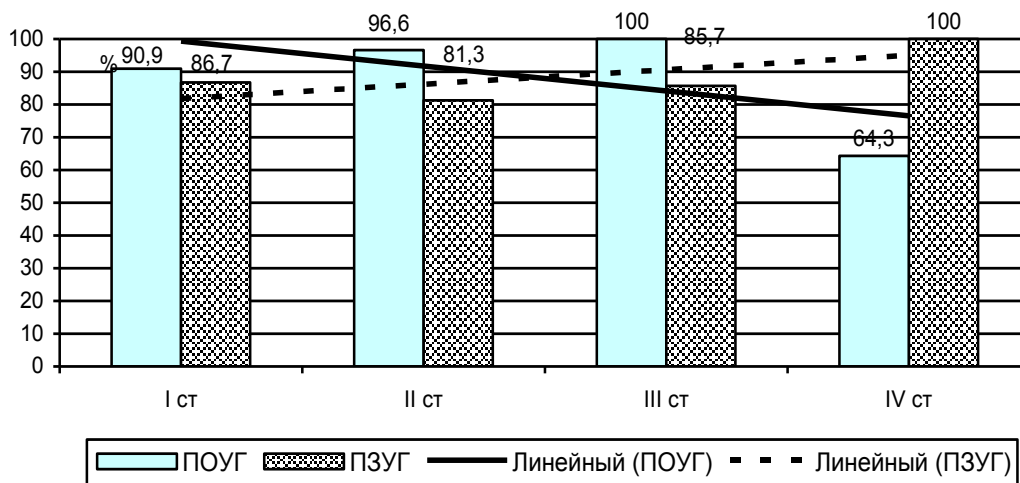


Рисунок 3. Сравнительная характеристика длительности течения ОРЗ у больных с ПОУГ и ПЗУГ.
 (ПОУГ $y=7,64x+107,05$ $R^2=0,3703$; ПЗУГ $y=4,43x+77,35$ $R^2=0,5028$).

Выявлено, что при I-IV стадиях ПОУГ герпес кожи и слизистых встречается чаще по сравнению со стадиями ПЗУГ, при этом у больных II стадией ПОУГ частота встречаемости герпеса в 4,5 раза преобладает по сравнению со II стадией ПЗУГ при $p<0,01$ (рисунок 4).

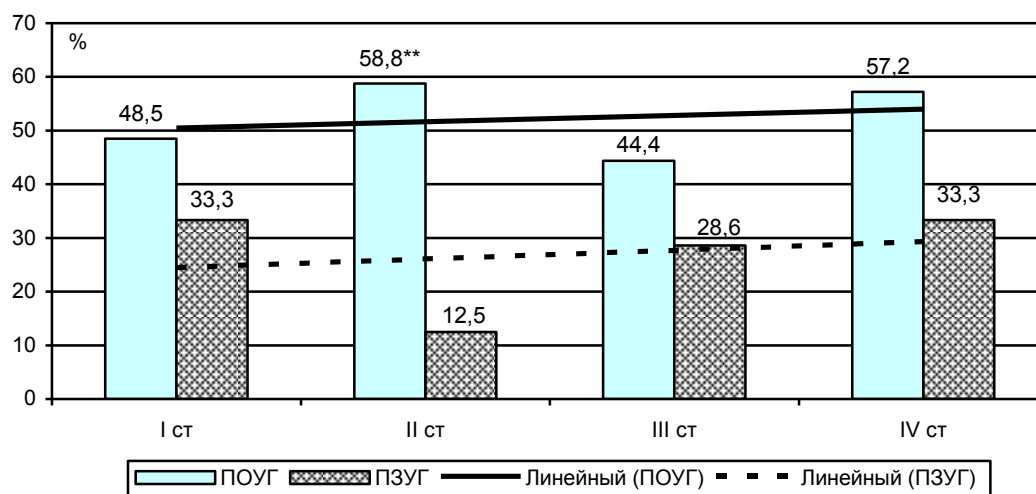


Рисунок 4. Частота встречаемости герпеса кожи у больных с ПОУГ и ПЗУГ (** - $p<0,01$). (ПОУГ $y=1,17x+49,3$ $R^2=0,0478$; ПЗУГ $y=1,61x+22,9$ $R^2=0,044$)

Как показывают данные, ХНВЗ чаще встречается у пациентов с ПЗУГ по сравнению с пациентами ПОУГ. При начальной и развитой стадии глаукомы разница в частоте встречаемости ХНВЗ не выражена, при III стадии у пациентов с ПЗУГ ХНВЗ преобладает в 1,4 раза, а при IV стадии – в 3 раза по сравнению с соответствующими стадиями ПОУГ (рисунок 5). Линии тренда при ПОУГ и ПЗУГ ориентированы разнонаправлено, при ПОУГ с прогрессированием глаукомного процесса частота встречаемости ХНВЗ уменьшается с 50,0% до 28,6%, при ПЗУГ с ростом стадии глаукомы видим увеличение случаев ХНВЗ с 66,7% до 83,3%.

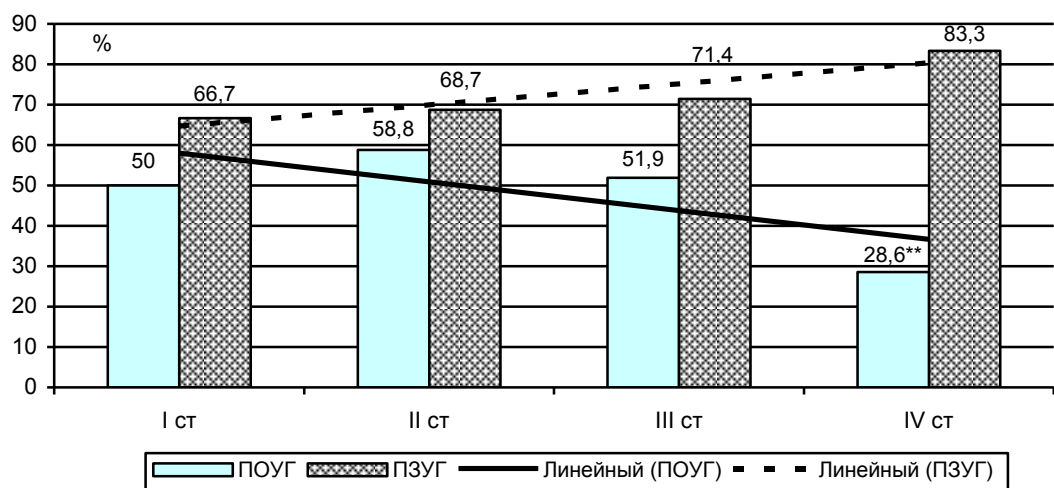


Рисунок 5. Частота встречаемости ХНВЗ у больных с ПОУГ и ПЗУГ (ПОУГ $y = -7,11x + 65,1$ $R^2 = 0,4952$; ПЗУГ $y = 5,25x + 59,4$ $R^2 = 0,8306$; ** - $p < 0,01$).

Полученные результаты при сравнении частоты повторяющихся рецидивов ХНВЗ показывают, что у пациентов с I-III стадиями ПОУГ ХНВЗ с частотой 3 и более раз в год встречается в 3,7-11,8% случаев. При этом у больных с ПЗУГ частота ХНВЗ во всех стадиях отмечается в большинстве случаев 1 раз в несколько лет (37,5-71,4%), а в остальных случаях – 1-2 раза в год.

Как показывают результаты исследования (рисунок 6) ХНВЗ протекают остро у больных начальной стадией ПЗУГ в $70,0 \pm 14,49\%$ случаев, по сравнению с той же стадией ПОУГ, где острое течение заболевания встречается в $18,2 \pm 6,71\%$ ($p < 0,01$). При II-IV стадиях статистически значимых различий в течение ХНВЗ между формами глаукомы не выявлены.

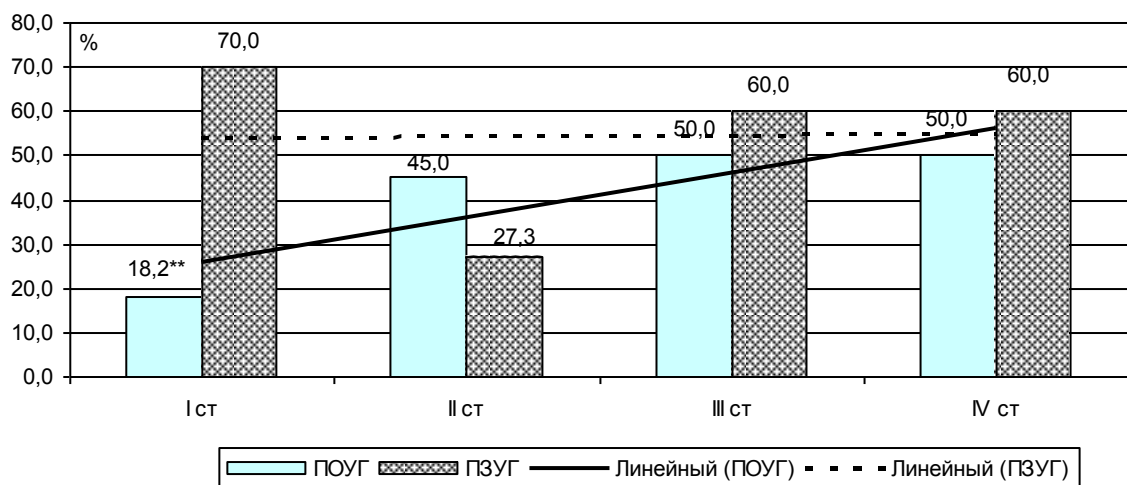


Рисунок 6. Сравнительная характеристика течения ХНВЗ у больных с ПОУГ и ПЗУГ (ПОУГ $y = 10,04x + 15,7$ $R^2 = 0,7224$; ПЗУГ $y = 0,27x + 53,65$ $R^2 = 0,0004$; ** - $p < 0,01$).

Аллергические реакции встречаются у пациентов с I-III стадиями глаукомы в обеих группах, при этом в частоте встречаемости между пациентами с ПОУГ и ПЗУГ статистически значимых различий не выявлены.

Полученные результаты сравнительного анализа подтверждает и проведенный корреляционный анализ, в результате которого было обнаружено, что наличие клинических признаков ВИН сопряжено с сужением полей зрения с носовой (КК=-0,24 при $p<0,02$), нижненокосовой (КК=-0,21 при $p<0,04$), нижней (КК=-0,24 при $p<0,02$), верхневисочной стороны (КК=-0,23 при $p<0,02$) и соответственно суммарного (КК=-0,27 при $p<0,007$) поля зрения.

Сравнительная характеристика дистрофических изменений при первичной глаукоме

Глаукомное поражение ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов играет важную роль в возникновении слепоты от первичной глаукомы. Известно, что патологические изменения при глаукоме затрагивают также все структуры глазного яблока, одной из важных точек приложения патологического воздействия является передний отрезок глазного яблока. В результате проведения сравнительного анализа дистрофических изменений в структурах глазного яблока в зависимости от формы первичной глаукомы мы обнаружили, что при открытоугольной глаукоме катаракта встречается в $95,49 \pm 1,80\%$ случаев, что достоверно превышает количество случаев выявления катаракты при закрытоугольной глаукоме – $82,5 \pm 6,0\%$ при $p<0,05$. При этом дистрофические процессы радужной оболочки выявляются при ПОУГ достоверно чаще по сравнению с ПЗУГ при $p<0,05$ ($92,0 \pm 3,84$ и $73,3 \pm 8,08\%$ случаев соответственно).

Дистрофические изменения сетчатки, такие как центральная и периферическая хориоретинальная дистрофия, в обследованной группе больных ПОУГ выявляются у $6,02 \pm 2,06\%$ и $4,51 \pm 1,80\%$ больных ПОУГ. При ПЗУГ у обследованных пациентов дистрофические изменения сетчатки не обнаружены.

У больных с первичной глаукомой наблюдаются признаки, указывающие на наличие дистрофических процессов клеток эндотелия роговицы (таблица 3).

Таблица 3.

Морфологическая характеристика эндотелиальных клеток роговицы при первичной глаукоме, $M \pm m$

Показатели	cd/mm^2	$avg/\mu m^2$	Sd	cv	$max/\mu m^2$	$min/\mu m^2$	cd/mm^2
Контрольная группа, n=24 глаза	$2868,1 \pm 34,92$	$349,83 \pm 4,13$	$140,8 \pm 4,32$	$40,25 \pm 0,97$	$984,92 \pm 39,05$	$117,67 \pm 3,95$	$2868,1 \pm 34,92$
Первичная глаукома, n=57 глаз	$2234,59 \pm 53,53$ **	$459,34 \pm 14,70$ **	$225,82 \pm 13,41$ **	$49,58 \pm 2,24$ *	$1230,34 \pm 59,19$ *	$145,21 \pm 5,89$ *	$2234,59 \pm 53,53$ **

Примечание: M – среднее значение; m – стандартная ошибка среднего; cd/mm^2 – плотность проанализированных клеток эндотелия (количество клеток на 1 мм^2); $avg/\mu m^2$ – средняя величина проанализированных клеток эндотелия; sd – стандартное отклонение в размерах проанализированных клеток эндотелия; cv - коэффициент изменения проанализированных клеток эндотелия. * - достоверность различия по сравнению с контролем: * $p<0,01$; ** $p<0,001$.

Установлено уменьшение плотности эндотелиальных клеток в 1 мм^2 (cd/mm^2 : $2295,6 \pm 67,1$ по сравнению с $2868,1 \pm 34,92$ в контроле). При этом средний размер анализируемых клеток был достоверно больше ($avg/\mu m^2$: $447,82 \pm 14,45$ по сравне-

нию с $349,83 \pm 4,13$ в контроле). Кроме этого коэффициент вариации (cv) анализируемых эндотелиальных клеток, определяемый делением стандартного отклонения (sd) на средний размер ($avg\ \mu m^2$), также был значительно больше ($52,63 \pm 3,92$ по сравнению с $40,25 \pm 0,97$ в контроле).

При наличии признаков ВИН у лиц с первичной глаукомой наблюдается более выраженный полиморфизм и полимегатизм эндотелиальных клеток роговицы (КК= при $p<0,05$). Средний размер эндотелиоцитов преимущественно (в 71,75%) составляет от 200 до 600 μm^2 . По форме преобладают 5 и 6 угольные клетки ($29,28 \pm 2,22$ и $32,28 \pm 2,6$ процентов соответственно). Проведенный корреляционный анализ показал, что увеличение клеток, имеющие размер 400-500 μm^2 , сопряжено с увеличением внутриглазного давления (КК=0,58 при $p<0,05$).

Установлено, что с прогрессированием глаукомного процесса уменьшается плотность эндотелиальных клеток, нарастают признаки полиморфизма (изменение формы) и полимегатизма (изменение размера) клеток эндотелия. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Характеристика эндотелиальных клеток роговицы в зависимости от стадии глаукомы, $M \pm m$

Стадия глаукомы	Кол-во глаз	cd\mm ²	avg\um ²	Sd	cv	max\um ²	min\um ²
I	23	2290,29± 71,92	446,15± 15,84*	197,70± 13,75*	46,30± 3,22	1107,60± 51,03*	142,20± 8,28
II	23	2236,55± 101,50	451,55± 31,96	235,91± 27,19	51,95± 4,33	1333,65± 121,08*	142,15± 8,92
III	11	2081,80± 112,01	507,10± 26,90*	276,70± 27,26*	53,90± 3,89	1324,60± 161,32	148,60± 19,19

Примечание: М – среднее значение; m – стандартная ошибка среднего; cd\mm² – плотность проанализированных клеток эндотелия (количество клеток на 1 мм²); avg\um² – средняя величина проанализированных клеток эндотелия; sd – стандартное отклонение в размерах проанализированных клеток эндотелия; cv – коэффициент изменения проанализированных клеток эндотелия. Достоверность различия по сравнению с первой стадией глаукомы * – $p<0,05$

При I стадии глаукомы среднее количество эндотелиальных клеток на 1 мм² (cd\mm²) составляет $2290,29 \pm 71,92$, при II стадии – $2236,55 \pm 101,50$, а при III стадии уменьшается до $2081,80 \pm 112,01$. При III стадии глаукомы средний размер (avg\um² $507,10 \pm 26,90$) и стандартное отклонение в размерах эндотелиальных клеток (sd $276,70 \pm 27,26$) достоверно больше по сравнению с I стадией (avg\um² $446,15 \pm 15,84$; sd $197,70 \pm 13,75$) при $p<0,05$. Кроме того, средний размер самой большой эндотелиальной клетки при II стадии глаукомы достоверно больше по сравнению с аналогичными клетками у больных I стадией глаукомы ($p<0,05$). При сравнительном анализе по формам глаукомы выявлено, что средний размер самой маленькой клетки при ПОУГ ($151,56 \pm 7,76 \mu m^2$) достоверно больше по сравнению с ЗУГ ($131,76 \pm 7,50 \mu m^2$) при $p<0,05$. Количество клеток до 200 μm^2 при ЗУГ преобладает по сравнению с ПОУГ ($p<0,05$).

В группе лиц с глаукомой, у которых имелись различные хирургические вмешательства (антиглаукоматозные операции, экстракция катаракты) выраженных признаков изменения эндотелиальных клеток не выявлено по сравнению с пациентами первичной глаукомой без хирургических вмешательств. Корреляционный анализ показал, что состояния полей зрения и плотность эндотелиальных клеток находятся в прямой взаимосвязи, при сужении верхней, верхне-носовой, носовой и суммарной границ полей зрения уменьшается плотность эндотелиальных клеток роговицы ($p < 0,05$). При этом выявлены обратные корреляционные связи с вышеуказанными границами полей зрения и средним размером эндотелиальной клетки, коэффициентом вариации (cv) и стандартным отклонением в размерах проанализированных эндотелиальных клеток (sd) ($p < 0,05$).

Характеристика содержания цитокинов в сыворотке крови у больных с первичной глаукомой

Уровень содержания про- и противовоспалительных цитокинов в организме может служить одним из критериев участия иммунной системы в патогенезе того или иного заболевания. Как видно из таблицы 5, у больных с ПОУГ, как и с ПЗУГ отмечается значительное повышение уровня ИЛ-2 и ИЛ-4 по сравнению с нормативными значениями.

Таблица 5.

Содержание интерлейкинов в периферической крови при ПОУГ и ПЗУГ

Показатели	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-2 МЕ/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-6, МЕ/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНО- α , пг/мл
	Нормативные значения						
Mean (M)	33	2	0,1	215	1820	21	25
Minimum	0	0	0	0	350	0	0
Maximum	290	30	2	900	8650	50	90
	Контрольная группа, n=20						
Mean (M)	0,35	1,98	0,53	26,12	52,7	0,5	6,98
Std. Error of Mean (m)	0,04	0,43	0,03	2,15	6,1	0,05	1,03
	ПОУГ, n=28 чел						
Mean (M)	4,379**	34,893***/#	1,452**	6,039***	18,879***	7,343***/#	10,607
Std. Error of Mean (m)	1,164	6,861	0,281	0,512	3,629	0,866	5,365
	ПЗУГ, n=14 чел						
Mean (M)	5,171*	97,00**	1,629**	7,871***	16,657***	14,886**	29,329
Std. Error of Mean (m)	2,568	28,993	0,425	1,536	3,777	3,415	12,311

Примечание: Mean (M) – среднее значение; Std. Error of Mean (m) – стандартная ошибка среднего; *- достоверность различия ПОУГ и ПЗУГ по сравнению с контролем (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$); # - достоверность различия по сравнению с ПЗУГ ($p < 0,05$).

Уровень таких интерлейкинов, как ИЛ-1, -6, -8 и -10 при обеих формах первичной глаукомы ниже по сравнению с нормативными данными производителя набора реагентов «PrCon IFgamma» (С.-Петербург). При ПОУГ уровень ФНО- α в 2

раза ниже чем в норме, при ПЗУГ существенной разницы в содержании ФНО- α по сравнению с нормативными значениями не выявлено. По сравнению с контрольной группой у больных с ПОУГ, как и с ПЗУГ, отмечается статистически достоверное повышение ИЛ-1, -2, -4 и -10. Уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 при обеих формах глаукомы значительно ниже по сравнению с контролем. Таким образом, при первичной глаукоме наблюдается стресс-реакция, сопровождающаяся включением специфических механизмов клеточной и гуморальной защиты и звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, на что указывает явное повышение в сыворотке крови ИЛ-1.

Известно, что под действием ИЛ-1 активируется экспрессия генов около 100 цитокинов, гормонов, ферментов, ростовых факторов и других биологических активных веществ. В частности мы наблюдаем достоверное повышение в сыворотке крови ИЛ-2, который продуцируется в основном Th1 клоном лимфоцитов и стимулирует тканевые макрофагальные клетки, в каждом случае при первичной глаукоме направленную на выполнение их главных функций в защитных реакциях органа зрения. Уникальная роль ИЛ-2 связана с контролем за гиперактивацией иммунной системы и индукцией толерантности за счет стимуляции дифференцировки T-регуляторных лимфоцитов *in vivo* (Кетлинский С. А., Симбирцев А.С., 2008). Другим ключевым регулятором иммунного ответа, способным подавлять продукцию цитокинов макрофагами и лимфоцитами, является ИЛ-10. Он является, в первую очередь, иммуносупрессорным цитокином (Кетлинский С. А., Симбирцев А.С., 2008).

Регулируя функцию макрофагов, ИЛ-10 репрессирует Th1 и Th2 лимфоциты, но Th1 лимфоциты репрессирует гораздо сильнее и тем самым может вызвать изменения направленности иммунитета, выводя его из Th1 в Th2-зависимый иммунный ответ, что мы и видим при анализе результатов исследования – достоверное повышение в сыворотке крови ИЛ-4, который является репертурным цитокином Th2-зависимого иммунного ответа. Его действие существенно возрастает при совместном использовании с ИЛ-2. ИЛ-4 подавляет продукцию ИЛ-8, усиливает продукцию кислородных радикалов, стимулирует пролиферацию фибробластов и гуморальное звено специфического иммунитета. Совместно с ИЛ-10, ИЛ-4 индуцирует IgG4, но ингибирует синтез IgE. Важность подавления ИЛ-8 в первую очередь связана с тем, что ИЛ-8 обладает ангиогенными свойствами (Кетлинский С. А., Симбирцев А.С., 2008) и может способствовать развитию псевдоэкзофалиативной глаукомы. Достоверное снижение ИЛ-6 у больных с первичной глаукомой, который является репертурным цитокином Th2, на первый взгляд является парадоксальным, если при этом учитывать все вышеперечисленные факты, указывающие на активацию Th2-зависимого иммунного ответа. Однако известно, что подключение ИЛ-6 представляет собой своеобразную и аварийную регуляцию (Черешнев В.А. с соавт., 2002), до

которой, по-видимому, дело не дошло у обследованных нами пациентов с первичной глаукомой.

При оценке уровня интерлейкинов в периферической крови у больных с ПОУГ по сравнению ПЗУГ выявлено, что уровень ИЛ-2 почти в 2,8 раз больше при ПЗУГ ($34,893 \pm 6,861$ и $97,0 \pm 28,993$ соответственно при $p < 0,05$), а содержание ИЛ-10 в 2 раза преобладает по сравнению с ПОУГ ($7,343 \pm 0,866$ и $14,886 \pm 3,415$ соответственно при $p < 0,05$).

При сравнении уровня интерлейкинов в группах пациентов с I, II и III стадиями первичной глаукомы выявлено, что при прогрессировании глаукомного процесса повышается уровень ИЛ-6 (таблица 6).

Вышеперечисленные эндогенные полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия активно участвуют в развитии и поддержании нарушенного гомеостаза при глаукоме и соответственно должны оказывать влияние на такой патогномичный признак первичной глаукомы как состояние границ поля зрения. Для решения данной задачи был проведен корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена и коэффициентов ранговой корреляции. Полученные результаты показали, что сужение поля зрения с носовой и верхненокосовой сторон тесно связано с повышением уровня содержания в сыворотке крови ИЛ-1 ($КК = -0,45$ при $p < 0,05$ и $КК = -0,42$ при $p < 0,05$ соответственно) и ИЛ-6 ($КК = -0,6$ при $p < 0,001$ и $КК = -0,5$ при $p < 0,001$ соответственно).

Таблица 6.

Сравнительная характеристика содержания интерлейкинов в периферической крови у больных с I, II и III стадиями глаукомы, $M \pm m$

Стадия глаукомы	Кол-во глаз	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-2 МЕ/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-6, МЕ/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНО- α , пг/мл
I	13	$6,25 \pm 1,78$	$55,31 \pm 18,11$	$1,92 \pm 0,47$	$5,1 \pm 0,32$	$12,38 \pm 3,29$	$9,88 \pm 2,53$	$15,74 \pm 9,71$
II	14	$4,08 \pm 2,16$	$71,31 \pm 27,16$	$1,322 \pm 0,38$	$7,58 \pm 1,28^*$	$22,98 \pm 5,49$	$9,72 \pm 2,77$	$23,4 \pm 11,76$
III	14	$3,33 \pm 2,32$	$47,61 \pm 18,11$	$1,14 \pm 0,37$	$7,66 \pm 1,23^*$	$16,33 \pm 5,42$	$9,27 \pm 2,42$	$15,23 \pm 9,77$

Примечание: Mean (M) – среднее значение; Std. Error of Mean (m) – стандартная ошибка среднего; Std. Deviation – среднее квадратное отклонение; *- достоверность различия содержания интерлейкинов в периферической крови у больных по сравнению I стадией глаукомы ($p < 0,05$).

Кроме того, повышение количества данных сывороточных молекул сочетается также с сужением поля зрения с височной и верхневисочной сторон. Известно, что ИЛ-1 и ИЛ-6 – это провоспалительные цитокины, которые активируются при повреждении тканей острой инфекцией и играют важную патогенную роль. Тем не менее, исследование цитокинового статуса у больных первичной глаукомой проводилось в период отсутствия каких либо острых проявлений воспалительных процессов в организме.

Для исключения наличия воспаления органа зрения при первичной глаукоме была проведена термометрия глазного яблока в 4-х точках лимба при различных

формах и стадиях первичной глаукомы. При анализе полученных данных нами не было обнаружено явных различий температурных характеристик у больных первичной глаукомой в зависимости от формы патологического процесса. Из литературных источников (Антончик С.Л., 2005) известно, что средние показатели температуры глазного яблока в исследуемом нами возрастном промежутке составляет $32,7 \pm 0,05^\circ\text{C}$ с размахом от 32,41 до 32,86 $^\circ\text{C}$. При этом у обследованных больных с первичной глаукомой средние показатели температуры глазного яблока в области проекции цилиарного тела были несколько выше – $33,15 \pm 0,05^\circ\text{C}$ (при сигмальном отклонении 0,3 $^\circ\text{C}$). Поэтому все пациенты, в зависимости от средней температуры глазного яблока ($t^\circ\text{cp}$) были разделены на 3 группы: в 1-ую группу были включены больные глаукомой со средней температурой глазного яблока менее $t^\circ\text{cp}-1\sigma$; во 2-ую группу – со средней температурой глазного яблока равной $t^\circ\text{cp}\pm 1\sigma$; в 3-ю группу – со средней температурой глазного яблока больше $t^\circ\text{cp}+1\sigma$ (таблица 7).

Таблица 7.

Содержание цитокинов в сыворотке периферической крови у больных с первичной глаукомой в зависимости от средней температуры глазного яблока

Показатели	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-2 МЕ/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-6, МЕ/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНО- α , пг/мл
Нормативные значения							
Mean (M)	33	2	0,1	215	1820	21	25
Minimum	0	0	0	0	350	0	0
Maximum	290	30	2	900	8650	50	90
Контрольная группа, n=20							
Mean (M)	0,35	1,98	0,53	26,12	52,7	0,5	6,98
Std. Error of Mean (m)	0,04	0,43	0,03	2,15	6,1	0,05	1,03
1 группа, n=8 глаз							
Mean (M)	0*	22,67*	0,53**	5,43	18,77	9,5	1,87*
Std. Error of Mean (m)	0	1,87	0,09	0,75	5,95	2,33	0,73
2 группа, n=16 глаз							
Mean (M)	2,77	74,19	1,38	6,6	25,22	10,59	24,82
Std. Error of Mean (m)	1,17	22,31	0,28	0,93	5,74	2,18	10,63
3 группа, n=20 глаз							
Mean (M)	8,33*	44,8	1,84	7,37	12,13*	9,25	10,41
Std. Error of Mean (m)	2,02	14,98	0,41	1,05	2,37	2,25	6,7

Примечание: Mean (M) – среднее значение; Std. Error of Mean (m) – стандартная ошибка среднего.
- достоверность различия 1 и 3 групп по сравнению со 2-й группой (- $p<0,05$; ** - $p<0,01$);

Проведенный корреляционный анализ показал, что повышение температуры глаза в проекции цилиарного тела связано в первую очередь с высоким содержанием в сыворотке крови таких цитокинов как ИЛ-1 (КК=0,34 при $p<0,05$) и ИЛ-6 (КК=0,43 при $p<0,01$). У больных первичной глаукомой содержание ИЛ-1 в сыворотке крови было следующее: в первой группе (при $t^\circ\text{cp}$ менее 32,8 $^\circ\text{C}$) – 0 пг/мл, во второй группе – $2,77 \pm 1,17$ пг/мл. Содержание сывороточного ИЛ-2 составило у больных в 1-ой и 2-ой группах $22,67 \pm 1,87$ МЕ/мл и $74,19 \pm 22,31$ МЕ/мл соответ-

венно при $p < 0,05$; ИЛ-4 – $0,53 \pm 0,09$ пг/мл и $1,38 \pm 0,28$ пг/мл соответственно при $p < 0,01$; TNF- α – $1,87 \pm 0,73$ пг/мл и $24,82 \pm 10,63$ пг/мл соответственно при $p < 0,05$. В третьей группе больных первичной глаукомой (при $t^{\circ}\text{ср}$ более $33,17^{\circ}\text{C}$) наблюдается повышение в сыворотке крови по сравнению со 2-ой группой ИЛ-1 и снижение ИЛ-8. Но по сравнению с контролем уровень цитокинов ИЛ-1 ($p < 0,001$) и ИЛ-6 ($p < 0,001$) остается значительно низким во всех группах. Поэтому можно сделать вывод, что повышение температуры в проекции цилиарного тела при глаукоме не связано с воспалительной реакцией. Очевидно, в патогенезе данных больных ведущее место занимают дистрофические процессы, а цитокины играют важную роль в биохимических и функциональных характеристиках органа зрения при первичной глаукоме.

ВЫВОДЫ

1. Вторичная иммунная недостаточность и наличие аллергических состояний оказывают влияние на тяжесть течения глаукомного процесса и зрительные функции – сужение полей зрения с носовой (КК=-0,24 при $p < 0,02$), нижненосовой (КК=-0,21 при $p < 0,04$), нижней (КК=-0,24 при $p < 0,02$), верхневисочной стороны (КК=-0,23 при $p < 0,02$) и соответственно суммарного (КК=-0,27 при $p < 0,007$) поля зрения. Для больных первичной открытоугольной глаукомой характерны вялое затяжное течение воспалительных процессов внутренних органов и частые рецидивы герпетических высыпаний, которые не зависели от стадии глаукомного процесса. При открытоугольной глаукоме частота встречаемости острых респираторных инфекций практически при всех стадиях заболевания значительно ниже, чем при первичной закрытоугольной глаукоме. Тяжесть течения глаукомного процесса при закрытоугольной глаукоме напрямую ассоциировалась с тяжестью течения хронических неспецифических воспалительных заболеваний.
2. При первичной открытоугольной глаукоме по сравнению с закрытоугольной глаукомой в 1,2-2,5 раза чаще регистрируются дистрофические изменения во всех структурах глазного яблока (хрусталика, радужки и сетчатки). У больных с первичной глаукомой имеет место также наличие дистрофических процессов роговой оболочки – уменьшается количество эндотелиальных клеток (до $2295,6 \pm 67,1$ по сравнению с $2868,1 \pm 34,92$ в контроле) с изменением их формы и размеров, выраженность которых усиливается при наличии клинических признаков вторичных иммунодефицитных состояний.
3. Морфофункциональное состояние иммунной системы оказывает влияние на течение глаукомного процесса при различных формах первичной глаукомы. У больных с первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукомой отмеча-

ется значительное снижение в сыворотке крови уровня ИЛ-6 и -8 и повышение ИЛ-1, -2, -4 и -10. При этом рост уровня ИЛ-8 в сыворотке крови напрямую ассоциируется с выраженностью глаукомной экскавации диска зрительного нерва (КК=0,37 при $p<0,05$), а ИЛ-6 – с прогрессирование глаукомного процесса (при III стадии 7,66 МЕ/мл, а при I стадии 5,1 МЕ/мл ($p<0,05$)).

4. Повышение температуры глаза в проекции цилиарного тела коррелирует в первую очередь с высоким содержанием в сыворотке крови таких цитокинов как ИЛ-1 (КК=0,34 при $p<0,05$) и ИЛ-6 (КК=0,43 при $p<0,01$). У больных первичной глаукомой вне зависимости от формы патологического процесса отсутствуют термометрические и иммунные признаки (повышение провоспалительных цитокинов), указывающие на наличие воспалительных реакций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для комплексной оценки выраженности дистрофических изменений структур глазного яблока при первичной глаукоме необходимо в комплекс клинικο-диагностического исследования больных включать эндотелиальную микроскопию роговицы наряду с объективными методами обследования больных.
2. При наличии клинических признаков вторичной иммунной недостаточности (часто рецидивирующих бактериальных, грибковых, вирусных инфекций с длительным и вялым течением, плохо поддающимся традиционным методам лечения) необходимо консультация иммунолога, проведение обследования с целью определения иммунного статуса пациента с первичной глаукомой и решение вопроса о проведении соответствующей иммулотропной терапии для профилактики дистрофических изменений при первичной глаукоме.
3. С целью контроля прогрессирования глаукомного процесса целесообразно определять в динамике содержание в сыворотке крови ИЛ-6.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Тезелашвили Т.Н.,** Петров С.А. Рефракционный статус больных с первичной глаукомой при различных состояниях иммунной системы // Тезисы докладов IX съезда офтальмологов России. – Москва, 16-18 июня 2010. – С. 178
2. Казакова А.А., Васильев В.А., **Тезелашвили Т.Н.** Хронические фолликулярные конъюнктивиты при вторичных иммунодефицитных состояниях и патологии рефракции // Материалы 45-й Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации». – Тюмень: ООО «Печатник». – 2011. – С. 119-120

3. Клиндюк Т.С., Тезелашвили Т.Н. Состояние эндотелия роговицы при открытоугольной глаукоме // *Материалы 45-й Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации»*. – Тюмень: ООО «Печатник». – 2011. – С. 120-121
4. Петров С.А., Тезелашвили Т.Н., Рухлова С.А., Клиндюк Т.С. Дистрофические изменения роговицы при первичной открытоугольной глаукоме // *Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием*. – Уфа, 2011. – С. 194-197
5. Петров С.А., Тезелашвили Т.Н., Рухлова С.А. Особенности цитокиновой регуляции внутриглазного давления у больных с гипертонической болезнью // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2011. - № 3(67), вып., Т. 12. – С. 67-69
6. Петров С.А., Тезелашвили Т.Н. Цитокиновая регуляция внутриглазного давления у больных с гипертонической болезнью // *Сборник статей XIX научно-практической конференции офтальмологов по вопросам хирургического и консервативного лечения заболеваний органа зрения (г. Екатеринбург, 23.12.2011 г.)*. – Екатеринбург, Издательский дом «Автограф», 2011. – С. 74-76
7. Петров С.А., Тезелашвили Т.Н., Рухлова С.А., Антончик С.Л. Влияние цитокинов на термотопографическую картину органа зрения при первичной глаукоме // *Вестник уральской медицинской академической науки*. – 2012. - № 2(39). – С. 26-27
8. Петров С.А., Тезелашвили Т.Н. Роль медиаторов межклеточного взаимодействия при первичной глаукоме в сочетании с артериальной гипертонией // *Сб. научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад»*. – Уфа, 7-8 июня 2012. – С. 236-238
9. Петров С.А., Тезелашвили Т.Н., Костоломова Е.Г. Влияние цитокинов сыворотки крови на термометрические характеристики глаза при первичной глаукоме // *Российский иммунологический журнал*. – 2012. – Т. 6(14), № 3(1). – С. 126-129
10. Петров С.А., Тезелашвили Т.Н., Костоломова Е.Г., Рухлова С.А. Цитокины в терморегуляции глаза при первичной глаукоме // *Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием «V Российский общенациональный офтальмологический форум» /Под ред. В.В. Нероева*. – М.: Апрель, 2012. – Т. 1. – С.98-102
11. Петров С.А., Корнева О.В., Воробьев И.А., Васильев В.А., Тезелашвили Т.Н. Влияние потребления витаминов, макро- и микроэлементов на рефракционный и иммунный статус // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2012. - № 4(72). – С. 36-39

12. Пат. 2471185 С 1 Российская Федерация Способ получения тест-объекта из клеток роговицы цыплят для оценки цитотоксичности лекарственных средств / Суховей Ю.Г., Петров С.А., Костоломова Е.Г., **Тезелашвили Т.Н.**, Шуман А.А., Гизатулина Г.М., Васильев В.А. - № 2011138429/15; заявл. 19.09.2011; опубл. 27.12.2012, Бюл. № 36. – 8 с.
13. Петров С.А., **Тезелашвили Т.Н.**, Рухлова С.А., Петров Е.Б. Особенности диспансерного ведения пациентов с первичной глаукомой в сельской местности Тюменской области //Сборник статей XX научно-практической конференции офтальмологов по вопросам хирургического и консервативного лечения заболеваний органа зрения, г. Екатеринбург, 25 дек. 2012 г. – Екатеринбург: Издательский дом «Автограф», 2012. – С. 84-87
14. Щукина М.Ю., Ложникова И.Е., **Тезелашвили Т.Н.** Возможности эндотелиальной микроскопии роговицы при обследовании больных первичной глаукомой //Материалы 46-й Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации», Тюмень, 12-13 апреля 2012. – Тюмень: ООО «Печатник», 2012. – С. 128
15. **Тезелашвили Т.Н.** Цитокиновые показатели у больных первичной глаукомой // Материалы VII Терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов». – Тюмень: РИЦ «Айвек», 2013. – С.81-82

Список сокращений

ВГД – внутриглазное давление

ВИН – вторичная иммунная недостаточность

ДЗН – диск зрительного нерва

ИЛ - интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

КК – коэффициент корреляции

ОРЗ - острое респираторное заболевание

ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома

ПЗВ – параметры зрительного восприятия

ПЗУГ – первичная закрытоугольная глаукома

ПЭВМ – персональная электронная вычислительная машина

ФНО – фактор некроза опухоли

ХНВЗ – хронические неспецифические воспалительные заболевания

Th – Т-хелпер

Тезелашвили Теа Нодаровна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЕ**

14.01.07 – глазные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук