

УДК 617.736–005.98–02:616.379–008.64–097–092.18

Зміни загального імунного статусу при різних видах діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет II типу

О. В. Зборовська, д. мед. н., Н. І. Прейс, аспірант

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»
e-mail: nataliya_@bk.ru

Ключові слова: діабетичний макулярний набряк, імунологічний статус, клітинний імунітет, гуморальний імунітет

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, иммунологический статус, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет

В работе представлены изменения иммунного статуса при различных типах ДМО у больных СД II типа. В ходе работы всем пациентам проводились общеофтальмологические обследования, ОКТ, ФАГ и иммунологические исследования. Получены следующие результаты: при всех видах ДМО наблюдаются изменения иммунного статуса, а именно активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета и повышенная сенсibilизация к АГсетчатки. В дальнейшем планируется проведение необходимой иммунокоррекции.

Changes in the overall immune status of various types of diabetic macular edema in patients with diabetes mellitus type II

O. Zborowska, N. Preys

SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy NAMS of Ukraine», Odessa, Ukraine
e-mail: nataliya_@bk.ru

Key words: diabetic macular edema, immune status, cellular immunity, humoral immunity

The paper presents changes of immune system in different types of DME in patients with diabetes type II. During the work carried out in all patients general ophthalmic examination, PAH and immunological studies. Obtained the following results: for all types DME observed changes of immune status, namely the activation of cellular and humoral immunity and increased sensitization to AG-retinal. Future plans of the required immune.

Вступ. Діабетичний макулярний набряк (ДМН) є найбільш прогностично несприятливим і важким для лікування проявом діабетичної макулопатії (ДМ). Набряком сітківки вважається будь-яке підвищення вмісту рідини в сітківці, що викликає збільшення ретинального об'єму [5].

При цьому внаслідок структурних змін в ендотелії судин сітківки відбувається порушення гематоретинального бар'єру, підвищення проникності судинної стінки і накопичення рідини в міжклітинному просторі сітківки [4].

Здавлення клітин інtrarетинальною речовиною призводить до поступової загибелі нейронів і незворотного погіршення зору [3].

ДМН протягом тривалого періоду часу клінічно діагностувався і оцінювався шляхом біомікроскопії і флуоресцентної ангіографії, що є золотими стандартами клінічного тесту для виявлення макулярного набряку [4, 5, 6].

Доказана опосередкованість порушення імунологічних механізмів при різних видах ДМН. Досліджено послідовність розвитку структурних

змін капілярів та нещільності гематоретинального бар'єру із розвитком інtrarетинального аутоімунного процесу. Доведено, що спочатку в інтерстиціальний простір сітківки проникають моноцити та трансформуються в макрофаги. Паралельно з цим виникає адгезія лімфоцитів до ендотелію капілярів, а деякі з них залишають судинне русло через розширені міжендотеліальні щілини. Така міграція імунокомпетентних клітин епіретинальної неоваскуляризації характеризувалась діapedезом моноцитів з подальшим перетворенням на макрофаги та їх інtrarетинальною проліферацією. Макрофаги продукують деякі фактори хемотаксису для лімфоцитів і завдяки цьому у превенулярних капілярах виникає адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин. Макрофаги та лімфоцити, що проникли в інтерстиціальний простір сітківки, продукують велику кількість факторів росту та цитокінів, які впливають на ендотеліоцити та фібробласти, стимулюючи їх до проліферації та поділу [7].

© О. В. Зборовська, Н. І. Прейс, 2013

Як в Україні, так і за кордоном не існує єдиної клінічно орієнтованої класифікації ДМП. Існують класифікації ДМП Й. Р. Салдан (1985), А. Д. Семінової (1988), Ю. А. Іванішко На сьогоднішній день запропонована класифікація ДМН Пасечникової Н. В., Науменко В. О., (2009).

Клінічна класифікація макулярного набряку при ДМП.

I. Субклінічний макулярний набряк.

Критерії: не має зниження гостроти зору, не має ФАГ ознак макулярного набряку, товщина фовеолярної ділянки 195 мкм і більше, ФЦ коефіцієнт 0,8 і більше.

II. Фокальний макулярний набряк.

Критерії: зниження гостроти зору може бути відсутнім, якщо ФАГ ознаки макулярного набряку не ближче 500 мкм від фовеоли, товщина фовеолярної ділянки більше 195 мкм, ФЦ коефіцієнт більше 0,8.

III. Дифузний макулярний набряк

– неоклюзійний (ішемічний)

Критерії: зниження гостроти зору, наявні ФАГ ознаки макулярного набряку ближче 500 мкм від фовеоли, товщина фовеолярної ділянки більше 195 мкм, ФЦ коефіцієнт більше 0,8.

– оклюзійний (ішемічний)

Критерії: зниження гостроти зору, наявні ФАГ ознаки макулярного набряку ближче 500 мкм від фовеоли, товщина фовеолярної ділянки більше 195 мкм, ФЦ коефіцієнт більше 0,8, по даним ФАГ — гостре порушення кровообігу в хоріоїдеї.

IV. Ускладнений макулярний набряк.

– неоклюзійний (ішемічний). Включає в себе критерії дифузного набряку і додатково одну або декілька наступних ознак: кістозний набряк, макулярна проліферація, макулярний розрив, геморагії в фовеа, спричинені оклюзією ЦВС чи її гілок, або розривом неоваскуляризації, поява серозних відшарувань ПЕС або нейроепітелія по типу початкової дисциформної макулопатії.

– оклюзійний (ішемічний). Включає в себе ознаки дифузного набряку і додатково одну або декілька наступних ознак: кістозний набряк, макулярна проліферація, макулярна тракція, макулярний розрив, геморагії в фовеа, спричинені оклюзією ЦВС або її гілок, або розривом неоваскуляризації, поява серозних відшарувань ПЕС або нейроепітелія по типу початкової дисциформної макулопатії, за даними ФАГ — гостре порушення кровообігу в хоріоїдеї.

За даними літератури, прогностично несприятливими і важкими для лікування являються дифузний і ускладнений макулярний набряк. В літературі відсутні дані про взаємозв'язок між окремими ланцюгами запального процесу і перебігом дифузного і ускладненого ДМН, що обумовлює актуальність дослідження.

Мета роботи: вивчити стан імунного статусу та рівень сенсibilізації до антигену сітківки (АГ сіт-

ківки) у хворих на ЦД II типу при різних видах діабетичного макулярного набряку.

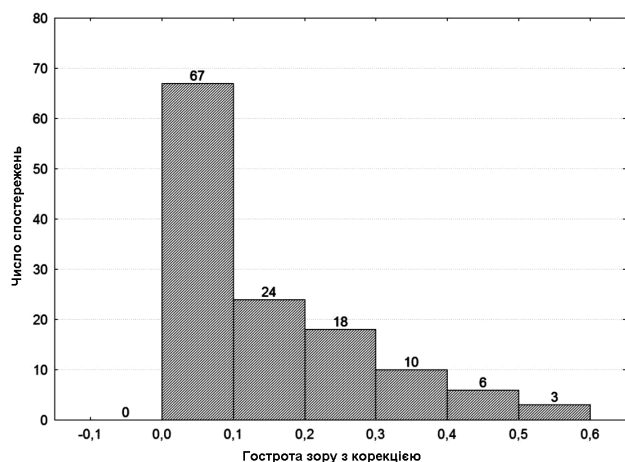
Матеріал і методи

В дослідженні приймали участь хворі цукровим діабетом II типу з діабетичним макулярним набряком різних видів. Всього 65 пацієнтів (130 очей), з них 29 жінок (43,8 %) і 36 чоловіків, (56,3 %), середній вік котрих склав 58 років (SD 10), від 24 до 78 років. Середній стаж ЦД II типу склав 9,3 років (SD 2,8), мінімальний стаж ЦД II типу склав 6 років, максимальний — 19 років. Гострота зору до лікування знаходилась в межах від 0,01 до 0,6, а саме: від 0,01 до 0,1 у 67 випадках (52,3 %), від 0,1 до 0,2 у 24 випадках (18,8 %), від 0,2 до 0,3 у 18 випадках (14,1 %), від 0,3 до 0,4 у 10 випадках (7,8 %), від 0,4 до 0,5 (4,7 %), від 0,5 до 0,6 у 3 випадках (2,3 %), що зображено на малюнку 1.

Всім пацієнтам проведено комплексне офтальмологічне обстеження, включаючи візіометрію, рефрактометрію, біомікроофтальмоскопію, оптичну когерентну томографію, флюоресцентну ангіографію, а також імунологічні обстеження згідно плану дослідження. Досліджували дифузний (оклюзійний та неоклюзійний) і ускладнений (оклюзійний та неоклюзійний) ДМН. Всього з дифузним оклюзійним ДМН 30 випадків, дифузним неоклюзійним ДМН 29 випадків, ускладненим оклюзійним 34 випадки, ускладненим неоклюзійним 36 випадків.

Для аналізу даних ОКТ використовувався протокол Macular Thickness Tabular. Для диференціації виду ДМН всім пацієнтам здійснено флюоресцентну ангіографію. Імунологічні обстеження хворих проведені в лабораторії інституту за допомогою моноклональних антитіл: СД-3; СД-4; СД-8 [3]. Визначали фагоцитарну активність нейтрофілів, вміст імуноглобулінів класу А, G, М, а також сенсibilізацію до АГ сітківки по Манчіні [1].

Статистична обробка даних проводилась в програмі Statistica 9.0. Для описової статистики представлені середнє арифметичне, 95 % довірчий інтервал, медіана та середньоквадратичне відхилення (SD). Порівняльний аналіз проводився з використанням однофакторного дисперсійного аналізу з наступним застосуванням критерія множинного порівняння Шеффе.



Мал. 1. Категорії гостроти зору у пацієнтів з ЦД II типу при різних видах ДМО

Таблиця 1. Показники клітинного і гуморального імунітету у хворих при ДМН різних типів (n=65)

Показники імунітету	Середнє	Довірчий інтервал 95 %		Медіана	SD стандартне відхилення
		нижня межа	верхня межа		
Абсолютна кількість Т-лімфоцитів — CD-3 (тис./мкл)	1203,4	1102,9	1303,9	1238,0	405,64
Відносна кількість Т-лімфоцитів CD-3 %	60,2	58,8	61,5	60,0	5,48
Відносна кількість Т-хелперів CD-4 %	46,7	45,3	48,2	48,0	5,78
Абсолютна кількість Т-хелперів CD-4 (тис./мкл)	936,7	851,7	1021,7	928,0	342,97
Відносна кількість цитотоксичних Т-лімфоцитів CD-8 %	13,9	13,0	14,8	14,0	3,67
Абсолютна кількість цитотоксичних Т-лімфоцитів CD8(тис./мкл)	267,1	240,5	293,6	235,0	107,28
Імунорегуляторний індекс CD-4/CD-8	3,7	3,4	4,0	3,4	1,20
Відносна фагоцитарна активність нейтрофілів %	62,4	58,9	65,8	62,0	13,90
Абсолютна фагоцитарна активність нейтрофілів (тис/мкл)	2521,0	2274,9	2767,1	2496,0	993,18
Імуноглобулін А(г/л)	3,0	2,8	3,3	3,2	0,90
Імуноглобулін М(г/л)	1,0	0,9	1,0	1,0	0,22
Імуноглобулін G (г/л)	14,1	13,4	14,7	14,2	2,68
Ступінь сенсibiliзації до АГ сітківки %	10,4	9,2	11,7	10,0	5,03

Результати та їх обговорення

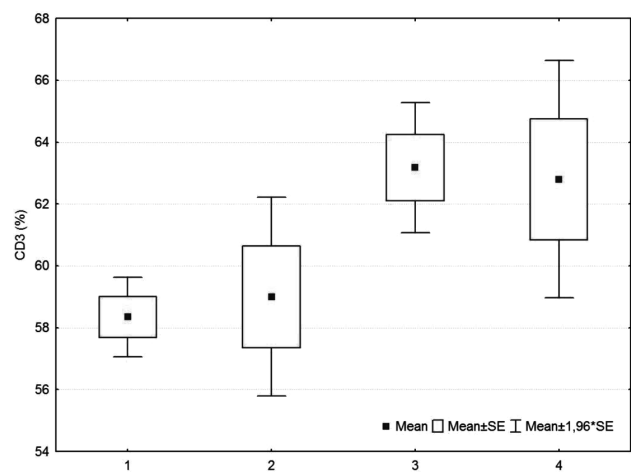
Аналізуючи зміни імунологічних показників у хворих з різними видами ДМН, ми визначили, що при всіх видах ДМН спостерігається підвищення концентрації Ig-A, а саме середні значення концентрації Ig-A 3,0 мг/мл (SD 0,9) вище верхньої межі норми (при нормі 1,2–2,0 г/л), медіана складає 3,2 тобто у половини пацієнтів з ДМН цей показник вище ніж 3,2, хоча статистично значимої різниці між різними видами ДМН не спостерігається (табл. 1).

Таблиця 2. Імунологічні показники в залежності від типу ДМН по результатам однофакторного дисперсійного аналізу

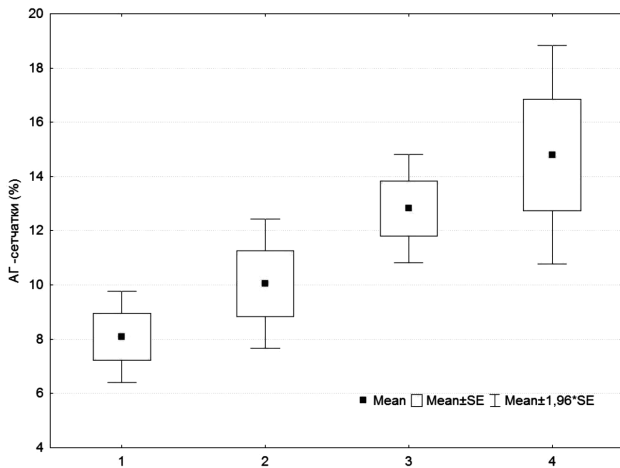
Імунологічні показники	F – критерій Фішера	p (рівень значимості)
Відносна кількість. Т-лімфоцитів CD-3 %	3,646	0,017
Абсолютна кількість Т-лімфоцитів-CD-3(тис./мкл)	0,692	0,560
Відносна кількість Т-хелперів CD-4 %	0,456	0,714
Абсолютна кількість Т-хелперів CD-4 (тис./мкл)	0,465	0,708
Відносна кількість цитотоксичних Т-лімфоцитів CD-8 %	1,894	0,140
Абсолютна кількість цитотоксичних Т-лімфоцитів CD8(тис./мкл)	1,121	0,348
Імунорегуляторний індекс CD-4/CD-8	0,081	0,970
Відносна фагоцитарна активність нейтрофілів, %	1,596	0,199
Абсолютна фагоцитарна активність нейтрофілів (тис/мкл)	0,235	0,872
Імуноглобулін А(г/л)	0,219	0,883
Імуноглобулін М(г/л)	1,666	0,184
Імуноглобулін G(г/л)	0,150	0,929
АГ сітківки (%)	5,060	0,003

Проведення однофакторного дисперсійного аналізу імунологічних показників при різних видах ДМН показало, що два імунологічних показники, а саме рівень Т-лімфоцитів (CD-3) та сенсibiliзація до АГ сітківки статистично значимо відрізняються в залежності від типу ДМН. В табл. 2 показані результати дисперсійного аналізу. З представлених даних бачимо, що достовірно відрізняється рівень Т-лімфоцитів (CD-3) (p=0,017) та сенсibiliзації до АГ сітківки (p=0,03).

На малюнку 2 показані середні значення відносного відсоткового рівня вмісту Т-лімфоцитів-CD-3 при різних типах ДМН. Так у хворих з дифузним неоклюзійним ДМН відмічається найменше значення відносного відсоткового рівня вмісту Т-лімфоцитів-CD-3, а саме 58,3 (SD 3,16). Однак при ускладненому неоклюзійному ДМН та усклад-



Мал. 2. Відносне відсоткове значення рівня вмісту Т-лімфоцитів-CD-3 при різних типах ДМН: 1 — дифузний неоклюзійний ДМН; 2 — дифузний оклюзійний ДМН; 3 — ускладнений неоклюзійний ДМН; 4 — ускладнений оклюзійний ДМН



Мал. 3. Відсоткове значення зростання сенсibiliзації до АГ сітківки при різних типах ДМН: 1 — дифузний неоклюзийний ДМН; 2 — дифузний оклюзийний ДМН; 3 — ускладнений неоклюзийний ДМН; 4 — ускладнений оклюзийний ДМН

неному оклюзийному ДМН відмічаються більш високі значення відносного відсоткового рівня вмісту Т-лімфоцитів-CD-3, а саме 63,2 (SD 4,42) та 62,8 (SD 4,38). Різниця при дифузному неоклюзийному ДМН та ускладненому неоклюзийному ДМН статистично значима ($p1-3=0,04$).

Більш високі відмінності в порівнювальних групах відмічаються при зростанні відсоткового значення зростання сенсibiliзації до АГ-сітківки при різних типах ДМН. Так, при дифузному неоклюзийному ДМН відсоткове значення зростання сенсibiliзації АГ сітківки складає 8,1 (SD 4,1), при дифузному оклюзийному ДМН відповідно 10,0 (SD 5,41), при ускладненому неоклюзийному ДМН — 12,8 (SD 4,19), при ускладненому оклюзийному ДМН відпо-

відно 14,8 (SD 4,6). При подальшому аналізі бачимо статистично значиму різницю сенсibiliзації до АГ сітківки між дифузним неоклюзийним та ускладненим неоклюзийним ДМН ($p1-3=0,02$), також відмічено статистично значиму різницю сенсibiliзації до АГ сітківки між дифузним неоклюзийним та ускладненим оклюзийним ДМН ($p1-4=0,04$), що зображено на мал. 3

Підвищений рівень Ig-A при даних видах ДМН у хворих ЦД II типу свідчить про те, що при цих видах ДМН присутній компонент запалення. В міру зростання важкості набряку — від дифузного до ускладненого — відмічається наростання сенсibiliзації до АГ сітківки, запускаються додаткові імунологічні механізми. Імунні механізми відіграють суттєву роль в патогенезі і прогресуванні ДМН. Отримані дані про залежність між різними видами ДМН і змінами імунологічного статусу дозволяють зробити деякі висновки.

Висновки

1. Вивчення гуморального імунітету у хворих з ЦД II типу, при всіх видах ДМН виявляє підвищення концентрації Ig-A.

2. Вивчення Т-клітинного імунітету при різних видах ДМН у хворих з ЦД II типу показало, що рівень CD-3 статистично значимо відрізняється при дифузному неоклюзийному ДМН та ускладненому неоклюзийному ДМН ($p1-3=0,04$).

3. При подальшому аналізі отримано статистично значиму різницю сенсibiliзації до АГ сітківки між дифузним неоклюзийним та ускладненим неоклюзийним ДМН ($p1-3=0,02$), також відмічено статистично значиму різницю сенсibiliзації до АГ сітківки між дифузним неоклюзийним та ускладненим оклюзийним ДМН ($p1-4=0,04$) у хворих з ЦД II типу.

Література

1. **Ваничкин А. А.** Методические рекомендации. Ускоренная первичная оценка иммунологического статуса человека / Ваничкин А. А., Бушуева Н. Н., Дегтяренко Т. В. — Одесса, 1990. — С. 23.
2. **Водовозов А. М.** Исследование глазного дна в трансформированном свете // А. М. Водовозов. — М.: Медицина, 1986. — С. 255.
3. **Глузман Д. Ф.**, Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Глузман Д. Ф., Скляренко Л. М., Надгорная В. А. Крячок И. А. — Киев: «Морион», 2003. — С. 6–15.
4. **Antcliff R. J.** The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy / R. J. Antcliff, J. Marshall // Semin. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 14. — P.223–232.
5. **Ferris F. L.** Macular edema. A complication of diabetic retinopathy / F. L. Ferris, A. Patz // Survey of Ophthalmology. — 1984. — Vol. 28. — P.14.
6. Focus on macular diseases. Edited by Sandeep Saxena. / Jaypee Brothers Medical Publishes (P) Ltd., New Delhi. — 2007. — P. 490.
7. **Michaelson I. C.** The mode of development of the retina vessels / I. C. Michaelson // Trans Ophthalmol Soc UK. — 1948. — № 68. — P. 137–138.
8. **Negi A.** Macular oedema / A. Negi, S. A. Vemon, M. S. Islam // Identifying and quantification// Eye News. — 2004. — Vol. 11. — № 1. — P. 13–18.
9. **Nguyen Q. D.** Vascular endothelium growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema / Q. D. Nguyen, S. M. Shah, J. S. Heier [et al] // Am. J. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 142. — P. 961–969.

Поступила 28.03.2013

References

1. **Vanichkin AA, Bushuyeva NN, Degtyarenko TV.** Methodological recommendations. Express initial assessment of immunological status of the individual. Odessa; 1990. 23 p.
2. **Vodovozov AM.** Fundus examination in the transformed light. M.: Meditsina; 1986. 255 p.
3. **Gluzman DF, Sklyarenko LM, Nagornaya VA, Kryachok IA.** Diagnostic immunocytochemistry of tumors. Kiev: Morion; 2003. 6–15.
4. **Antcliff RJ, Marshall J.** The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin. Ophthalmol.* 1999; 14: 223–32.
5. **Ferris FL, Patz A.** Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Survey of Ophthalmology.* 1984; 28: 14.
6. Focus on macular diseases. Sandeep Saxena, editor. Jaypee Brothers Medical Publishes (P) Ltd.: New Delhi; 2007. 490 p.
7. **Michaelson IC.** The mode of development of the retina vessels. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1948; 68: 137–8.
8. **Negi A, Vemon SA, Islam MS.** Macular oedema. Identifying and quantification. *Eye News.* 2004; 11(1): 13–8.
9. **Nguyen QD, Shah SM, Heier JS et al.** Vascular endothelium growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2006; 142: 961–9.

Received 28.03.2013