

А.М. Петруня, А.В. Спектор, Г.В. Степаненко

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОКОРРЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НАЧАЛЬНОЙ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», Луганск, Украина

Резюме. Обследовано 125 больных двусторонней формой начальной непролиферативной диабетической ретинопатией. Установлена клиническая эффективность липофлавона и имунофана в комплексном лечении больных начальной непролиферативной диабетической ретинопатией. Под влиянием липофлавона и имунофана рассасывание гемо- и плазморрагий сетчатки происходило на 7,0 дней раньше, чем в группе с базисной терапией и на 2,3 дня раньше, чем при использовании базисной терапии с липофлавоном; исчезновение макулярного отека происходило на 8,0 и на 2,3 дня раньше соответственно. Под влиянием липофлавона и имунофана острота зрения повысилась в среднем на 0,23 единиц (ед.), составив при этом $0,85 \pm 0,01$ ед., показатель КЧСМ вырос до $37,6 \pm 0,64$ Гц, что в 1,2 раза выше исходного значения. Сравнительный анализ предложенного метода лечения и использования только липофлавона во второй группе, выявил большее снижение уровня провоспалительных цитокинов сыворотки крови на 55% и 34%, а также большую степень изменения цитокинов слезы, подтверждаемую снижением уровня провоспалительных цитокинов и повышением противовоспалительного цитокина на 43% и 28% соответственно.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, цитокины, липофлавон, имунофан

ВВЕДЕНИЕ. Сахарный диабет (СД) является одной из основных медико-социальных проблем современного общества и занимает лидирующее положение по частоте осложнений, приводящих к ранней инвалидизации больных [1,4,6,18]. Ранее установлено, что в патогенезе ДР существенную роль играют иммунные и метаболические нарушения, расстройство микрогемодинамики [11], которые, в свою очередь, ведут к развитию ишемии, в результате чего клетками пигментного эпителия сетчатки, макрофагами и нейроэпителием вырабатывается комплекс биологически-активных веществ, среди которых особую роль играют цитокины [8,12,13,16,19]. Современное лечение больных ДР включает в себя лазеркоагуляцию сетчатки (ЛКС), которая в настоящее

время является одним из основных методов лечения. В то же время нередко у больных после ЛКС, без применения консервативной терапии, наблюдается прогрессирование патологического процесса с повторными геморрагиями и развитием пролиферации. Консервативная терапия включает в себя комбинацию ретинопротекторов, витаминных и тканевых препаратов, ангиопротекторов и гемостатиков [5,10]. При этом одним из важнейших факторов, влияющих на стабилизацию патологического процесса в сетчатке, является уровень гликемии и артериального давления [3,11].

Однако, несмотря на современные подходы в лечении ДР и использование лазеркоагуляции, патологический процесс в сетчатке нередко прогрессирует [2,7,17]. Поэтому необходима разработка новых методов консервативного лечения больных ДР.

Учитывая, что диабетическая ретинопатия является хроническим аутоиммунным воспалительным процессом, в комплексном лечении больных непролиферативной ДР нами предложено использование комбинации препаратов липофлавон и имунофан [14].

Липофлавон, являясь липосомальной композицией природного фосфатидилхолина (лецитина) и биофлавоноида кверцетина, обладает антиоксидантным, антигипоксическим действием, тормозит синтез провоспалительных лейкотриенов, снижает патологически повышенную сосудисто-тканевую проницаемость и способствует нормализации тканевой трофики. Имунофан усиливает продукцию белков-антиоксидантов, уменьшает перекисидацию липидов, восстанавливает клеточный и гуморальный иммунитет. Действующим началом препарата является короткий регуляторный пептид аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин с молекулярной массой 836D.

ЦЕЛЬ: изучить эффективность комбинации липофлавона и имунофана в лечении больных начальной непролиферативной диабетической ретинопатией и их влияние на цитокиновый профиль слезы и сыворотки крови больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Обследовано 125 больных двусторонней формой начальной непролиферативной диабетической ретинопатией (НДР) согласно классификации ETDRS (1991) [15] в возрасте от 18 до 79 лет.

Все больные были разделены на 3 группы, сопоставимые между собой по возрасту, полу и сопутствующей соматической патологии. Первую группу составили 42 больных начальной НДР (84 глаза), которым наряду с базисным лечением (кальция добезилат по 1 таблетке 2 раза в день, берлитион по 1 таблетке 2 раза в день, дицинон по 1 таблетке 3 раза в день, аскорутин по 1 таблетке 3 раза в день, актовегин 2,0 мл внутримышечно 1 раз в день, эмоксипин по 1 капле 3 раза в день в пораженный глаз в течение 2 недель), дополнительно назначалась комбинация глазных капель Липофлавон в виде раствора, приготовленного ex tempore, по 2 капли 4 раза в день в виде инстилляций в пораженный глаз в течение 20 дней и инъекционной формы препарата в виде внутривенных инъекций по 15мл раствора, приготовленного при смешивании содержимого флакона с 15 мл изотонического, подогретого до 38°C 0,9% раствора хлорида натрия 1 раз в день, через день №10. Препарат разрешен к клиническому применению и зарегистрирован в Украине в виде лиофилизированного порошка для приготовления глазных капель (Приказ МЗ Украины 07.04.05 № 156, регистрационное удостоверение № UA/3053/01/01) и в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций (Приказ МЗ Украины 14.09.05 № 469, регистрационное удостоверение № UA/3581/01/01). Дополнительно назначался препарат Имунофан (регистрационное удостоверение № UA/0318/01/01) внутримышечно в дозе 0,05 мг 1 раз в день на протяжении 10 дней. Вторую группу составили 44 больных (88 глаз), которые получали дополнительно на фоне базисного лечения только препарат Липофлавон в виде глазных капель и внутривенных инъекций.

Контрольную группу составили остальные 39 больных начальной НДР (78 глаз), получавшие только используемую в клинике консервативную - базисную терапию. Повторение курса лечения проводилось 3 раза в год.

Больные в группы были распределены путем стратифицированной рандомизации, при этом, изменения клинических и лабораторных показателей у больных с соматической патологией были сопоставимы с изменениями у больных без соматической патологии, что позволяет исключить влияние общих заболеваний на полученные данные. Больным проводилось общепринятое офтальмологическое обследование: исследование остроты и поля зрения, изучение площади слепого пятна, цвето- и светоощущения, биомикроскопия, офтальмоскопия и флуоресцентная ангиография. Кроме того, изучались электрофизиологические показатели органа зрения: порог электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ), критическая частота слияния мельканий (КЧСМ), крити-

ческая частота исчезновения мельканий по фосфену (КЧИМФ). Визуализация структур сетчатки для определения наличия и степени выраженности макулярного и парамакулярного отека сетчатки проводилась с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) на оптическом когерентном томографе Stratus-OCT (Carl Zeiss, Германия).

Фоторегистрация изменений на глазном дне осуществлялась с помощью фундус-камеры TRC-NV7SF (Topcon, Япония) путем выполнения фотографий глазного дна и флуоресцентной ангиографии (ФАГ).

Определение концентрации интерлейкинов (ФНО α , IL-1 β , IL-4) в слезе и сыворотке крови проводили на лабораторном оборудовании Sanofi Diagnostic Pasteur (Франция). Исследование проводили с помощью сертифицированных в Украине тест систем производства «ProCon» (Протеиновый контур, СПб, РФ) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Иммунологические исследования слезы и сыворотки крови у больных проводились при первичном обращении пациентов к офтальмологу, а также через 1 месяц после начала лечения. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием дисперсионного, дискриминантного, корреляционного анализа с помощью программ «Statistica 5.5, 6.0», Excel 97, 2000 в среде Windows. Вычислялись средние значения каждого из показателей, среднее квадратическое отклонение, среднюю ошибку средней арифметической, доверительные интервалы. Все выборки оценивались на соответствие нормальности распределения вариант по критериям Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk's и в случае наличия этого соответствия во всех сравниваемых группах использовались методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента для зависимых или независимых групп, корреляционный метод Пирсона). При несоответствии хотя бы одной из групп критериям нормальности распределения вариант использовались методы непараметрической статистики (критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, корреляционный анализ по Спирмену, Кендаллу) [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. У всех пациентов первой и второй групп, получавших в комплексной терапии Липофлавон и Имунофан, переносимость препаратов оценена как хорошая. Ни у одного из пациентов не отмечались побочные или аллергические эффекты, как местного, так и общего характера. Эффективность лечения оценивалась через 1 месяц после его начала.

В ходе динамического наблюдения при объективном осмотре через 1 месяц после начала лечения у 42 больных первой группы, получавших липофлавон и имунофан в комплексе лечения отмечалось рассасывание гемо- и плазморрагий сетчатки, которое происходило на 8,6 \pm 0,51 день, что на 7,0 дней раньше чем в контрольной группе и на 2,3 дня раньше, чем во второй груп-

пе; исчезновение макулярного отека происходило на $8,9 \pm 0,59$ день, что на 8,0 и на 2,3 дня раньше соответственно.

Исчезновение отека по ходу сосудов сетчатки происходило на $10,0 \pm 0,74$ день, то есть на 8,1 дней раньше, чем в контрольной группе и на 1,9 дня раньше, чем во второй группе. Нормализация калибра микрососудов происходила на 7 дней раньше, чем в контрольной группе и на 2,7 дня раньше, чем во второй группе.

Все полученные данные подтверждались соответствующими результатами инструментального исследования при выполнении ФАГ и ОКТ. При этом динамика центральной толщины сетчатки в макуле у обследованных больных по данным ОКТ выглядела следующим образом: у больных первой группы динамика была наиболее позитивной, - центральная толщина сетчатки уменьшилась на 16,2% с $278 \pm 9,4$ микрон до $233 \pm 14,2$ микрон ($P < 0,0001$); у больных второй группы центральная толщина сетчатки уменьшилась на 6,4% с $280 \pm 7,3$ микрон до $262 \pm 10,6$ микрон ($P < 0,0002$). У больных контрольной группы изменение центральной толщины сетчатки было наименьшим 2,5% - с $281 \pm 16,1$ микрон до $274 \pm 8,6$ микрон ($P < 0,0002$).

При изучении функциональных и электрофизиологических показателей органа зрения больных с начальной НДР после лечения были выявлены следующие результаты: у больных первой группы, получавших изучаемую комбинацию препаратов, острота зрения повысилась в среднем на 0,23 единиц (ед.), увеличившись на 37,1%, с $0,62 \pm 0,02$ ед. до $0,85 \pm 0,01$ ед. ($P < 0,0001$), поле зрения не изменялось, площадь слепого пятна уменьшилась на 37,2% с $182,1 \pm 1,6$ мм² до $114,4 \pm 2,3$ мм² ($P < 0,0001$), показатель КЧСМ вырос в 1,2 раза (18,2%) с $31,8 \pm 0,5$ Гц до $37,6 \pm 0,64$ Гц ($P < 0,0001$).

Динамика показателей ПЭЧФ и КЧИМФ также была наиболее положительной в этой группе, ПЭЧФ снизился в 1,8 раза с $150,3 \pm 2,9$ мкА до $82,1 \pm 3,0$ мкА ($P < 0,0001$), а КЧИМФ выросла в 1,3 раза, с $32,6 \pm 1,4$ Гц до $43,3 \pm 1,2$ Гц ($P < 0,0001$).

Во второй группе больных, получавших только липофлавон в виде глазных капель и внутривенных инъекций дополнительно к базисной терапии, после лечения острота зрения повысилась на 21,7% с $0,60 \pm 0,02$ ед. до $0,73 \pm 0,02$ ед. ($P < 0,0001$), что на 0,12 ниже, чем в первой группе. Поле зрения не подвергалось существенным изменениям и сохранялось на уровне $493,3 \pm 1,7^\circ$ по сравнению с исходным значением - $487,9 \pm 1,4^\circ$ ($P < 0,0231$), площадь слепого пятна уменьшилась на 22,6% с $180,0 \pm 2,6$ мм² до

$139,4 \pm 1,4$ мм² ($P < 0,0001$). Увеличение КЧСМ у больных второй группы было менее значимым, чем в первой группе: с $32,2 \pm 0,4$ Гц до $36,7 \pm 0,35$ Гц ($P < 0,0001$), то есть на 14% выше исходного уровня. ПЭЧФ снижался в 1,4 раза с $148,2 \pm 4,0$ мкА до $104,6 \pm 4,4$ мкА ($P < 0,0001$), а показатель КЧИМФ возрастал на 16,6% с $33,2 \pm 1,4$ Гц до $38,7 \pm 1,3$ Гц ($P < 0,0026$).

Наименьшая динамика изучаемых показателей была у больных контрольной группы, получавших базисную терапию. Так, острота зрения составила $0,61 \pm 0,02$ ед. ($P > 0,6057$), сохраняясь на прежнем уровне, поле зрения было стабильным: $492 \pm 0,5^\circ$ при исходном значении в $491,1 \pm 1,66^\circ$ ($P > 0,1911$), практически не изменились площадь слепого пятна, составив $177 \pm 1,8$ мм², по сравнению с исходным значением - $184,4 \pm 1,62$ мм² ($P < 0,0100$). Показатель КЧСМ был без динамики, изменившись с $30,1 \pm 0,2$ Гц до $30,4 \pm 0,3$ Гц ($P > 0,3049$). ПЭЧФ сохранялся на уровне $136,1 \pm 4,6$ мкА ($P < 0,0148$), а показатель КЧИМФ изменился с $31,8 \pm 1,0$ Гц до $33,0 \pm 1,5$ Гц ($P > 0,2016$).

Таким образом, дополнительное использование комбинации липофлавона и имунофана в лечении больных начальной НДР способствует улучшению клинической картины заболевания, повышению функциональных и электрофизиологических показателей органа зрения у больных. Тогда как традиционная терапия, и ее комбинация с липофлавоном оказывают значительно меньшее влияние на изучаемые показатели.

При изучении цитокинового профиля сыворотки крови была выявлена положительная динамика у больных с начальной НДР первых двух групп, при этом более выраженные изменения были у больных первой группы, получавших липофлавон с имунофаном в комплексе лечения. Концентрация провоспалительного цитокина ФНО α в этой группе снизилась на 55,2% с $127,3 \pm 1,9$ пг/мл до $57,1 \pm 1,3$ пг/мл ($P < 0,0001$), а ИЛ-1 β на 34,2% с $54,1 \pm 1,6$ пг/мл до $35,6 \pm 2,3$ пг/мл ($P < 0,0001$).

На фоне этого менялась и концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-4: его концентрация увеличилась на 24,2% с $36,4 \pm 0,96$ пг/мл до $45,2 \pm 1,3$ пг/мл ($P < 0,0001$) (см. табл. 1). Из таблицы видно, что уровень цитокинов сыворотки крови максимально приближался к норме. У больных второй группы изменения в цитокиновом профиле сыворотки крови были менее выражены: концентрация ФНО α снижалась умеренно на 44,2%, с $126,2 \pm 2,0$ пг/мл до $70,4 \pm 1,5$ пг/мл ($P < 0,0001$), ИЛ-1 β на 22,6%, с $56,3 \pm 1,95$ пг/мл до $43,6 \pm 2,5$ пг/мл ($P < 0,0005$).

В свою очередь, концентрация IL-4 во второй группе повышалась также незначительно:

Таблица 1

Динамика цитокинов сыворотки крови больных НДР первой группы под влиянием проводимого лечения (M±m)

Цитокин	Норма (n=150 лиц)	1 группа (n=42 больных)		Абсолютная и относительная величина динамики показателя	P (Wilcoxon)
		До лечения	После лечения		
ФНО α , пг/мл	41,5±2,1	127,3±1,9	57,1±1,3	70,2 55,2%	<0,0001
IL-1 β , пг/мл	33,1±1,6	54,1±1,6	35,6±2,3	18,5 34,2%	<0,0001
IL-4, пг/мл	47,2±1,5	36,4±0,96	45,2±1,3	8,8 24,2%	<0,0001

Примечания. P - достоверность различия показателей до и после лечения

Таблица 2

Динамика цитокинов сыворотки крови больных НДР второй группы под влиянием проводимого лечения (M±m)

Цитокин	Норма (n=150 лиц)	2 группа (n=44 больных)		Абсолютная и относит. величина динамики показателя	P (Wilcoxon)
		До лечения	После лечения		
ФНО α , пг/мл	41,5 ±2,1	126,2±2,0	70,4±1,5	55,8 44,2%	<0,0001
IL-1 β , пг/мл	33,1 ±1,6	56,3±1,95	43,6±2,5	12,7 22,6%	<0,0005
IL-4, пг/мл	47,2 ±1,5	37,2±1,4	40,2±1,1	3,0 8,1%	>0,1915

Примечания. P - достоверность различия показателей до и после лечения

на 8,1%, с 37,2±1,4 пг/мл до 40,2±1,1 пг/мл (P>0,1915). Таким образом, у больных второй группы в сыворотке крови сохранялся умеренный цитокиновый дисбаланс (табл. 2).

У больных контрольной группы под влиянием базисной терапии динамика изучаемых показателей цитокинового профиля сыворотки крови была слабо выражена и незначительно отлича-

лась от исходных показателей. Концентрация ФНО α у этих больных уменьшилась с 127,6±2,2 пг/мл до 116,0±2,1 пг/мл (P<0,0010), а уровень IL-1 β с 53,5±2,3 пг/мл до 50,2±3,1 пг/мл (P>0,2867), содержание IL-4 сохранялось на прежнем уровне, изменяясь с 36,1±1,5 пг/мл до 37,2±1,9 пг/мл (P>0,9525) (табл. 3).

Таблица 3

Динамика цитокинов сыворотки крови больных НДР контрольной группы под влиянием проводимого лечения (M±m)

Цитокин	Норма (n=150 лиц)	Контрольная группа (n=39 больных)		Абсолютная и относит. величина динамики показателя	P (Wilcoxon)
		До лечения	После лечения		
ФНО α , пг/мл	41,5±2,1	127,6±2,2	116,0±2,1	11,6 9,1%	<0,0010
IL-1 β , пг/мл	33,1±1,6	53,5±2,3	50,2±3,1	3,3 6,2%	>0,2867
IL-4, пг/мл	47,2±1,5	36,1±1,5	37,2±1,9	1,1 3,1%	>0,9525

Примечания. P - достоверность различия показателей до и после лечения

Динамика в цитокиновом профиле слезы была положительной в первой и второй группах обследуемых больных, но более выраженные изменения уровня цитокинов в слезе наблюдались у больных первой группы, получавших липофлавон с имунофаном в комплексе лечения.

Так, концентрация ФНО α в этой группе снизилась на 39,9% с $191,1 \pm 2,7$ пг/мл до $114,8 \pm 6,2$ пг/мл ($P < 0,0001$), а ИЛ-1 β с $174,5 \pm 3,0$ пг/мл до $105,6 \pm 4,9$ пг/мл ($P < 0,0001$), то на 39,5%. Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 при этом увеличилась на 49,1% с $22,2 \pm 1,2$ пг/мл до $33,1 \pm 1,7$ пг/мл ($P < 0,0001$).

Во второй группе больных концентрация ФНО α снижалась на 31,4% с $188,7 \pm 2,5$ пг/мл до $129,4 \pm 1,8$ пг/мл ($P < 0,0001$), уровень ИЛ-1 β изменялся с $171,3 \pm 2,4$ пг/мл до $126,5 \pm 2,7$ пг/мл ($P < 0,0001$), что ниже исходных значений на 26,2%. Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 увеличилась на 26,3% с $23,6 \pm 1,3$ пг/мл до $29,8 \pm 1,7$ пг/мл ($P < 0,0185$).

У больных контрольной группы динамика изучаемых показателей была слабо выражена: концентрация ФНО α уменьшалась незначительно с $192,2 \pm 2,0$ пг/мл до $177,5 \pm 1,9$ пг/мл ($P < 0,0001$), а ИЛ-1 β с $172,8 \pm 1,9$ пг/мл до $163,1 \pm 2,3$ пг/мл ($P < 0,0022$).

На фоне этого концентрация ИЛ-4 уменьшалась с $23,7 \pm 1,5$ пг/мл до $25,2 \pm 1,1$ пг/мл ($P > 0,2844$).

Таким образом, у больных с начальной НДР под влиянием липофлавона и имунофана выявлена нормализация цитокинового профиля слезы и сыворотки крови, что проявлялось снижением

уровня провоспалительных цитокинов – ФНО α и ИЛ-1 β и повышением концентрации противовоспалительного цитокина - ИЛ-4.

Полученные данные свидетельствуют о позитивном влиянии изучаемой комбинации на состояние иммунного гомеостаза и о патогенетической целесообразности её использования в комплексе лечения.

В случае прогрессирования патологического процесса всем больным проводилась лазеркоагуляция сетчатки в необходимом объеме согласно стандартам оказания помощи больным с ДР.

ВЫВОДЫ.

1. Применение предложенного способа лечения позволило улучшить морфофункциональные показатели больных начальной непролиферативной диабетической ретинопатией, а именно, уменьшить центральную толщину сетчатки на 45 микрон (16,2%) и повысить функциональные показатели зрительного анализатора.
2. Применение комбинации препаратов Липофлавон и Имунофан в комплексном лечении больных начальной непролиферативной диабетической ретинопатией позитивно влияет на иммунологические показатели, а именно, вызывает нормализацию цитокинового профиля слезы и сыворотки крови.
3. Полученные данные позволяют считать целесообразным и патогенетически обоснованным дополнительное использование комбинации липофлавона и имунофана в лечении больных начальной непролиферативной диабетической ретинопатией.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Анина Е. И. Диабетическая ретинопатия среди взрослого населения Украины / Е. И. Анина, К.В. Мартопляс // «Новітні проблеми офтальмології» тези доп. науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів. – Київ, 2008. – С. 22.
2. Балашова Л.М. Ранняя диагностика диабетической ретинопатии - профилактика ее пролиферативных форм / Л.М. Балашова // Клиническая геронтология. - 2006. - Т.12, №7.- С. 22-30.
3. Бездетко П. А. Структура заболеваемости сахарным диабетом и диабетической ретинопатией участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, проживающих в г. Харькове и области / П. А. Бездетко, Е. В. Горбачева // Офтальмологический журнал. – 2008. - №5. – С. 8-11.
4. Бездетко П.А. Особенности лечения препролиферативной диабетической ретинопатии у участников ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС / П.А. Бездетко, Е.В. Горбачева // Офтальмологический журнал. - 2006. - №6.- С. 21-25.
5. Боровников В.П. STATISTICA – Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / Боровников В.П., Боровников И.П. – М.: Информационно-издательский дом «Филин», 1997. – 608 с.
6. Веселовская З.Ф. Эффективность комбинированной лазеркоагуляции в лечении диабетической ретинопатии с макулярным отеком / З.Ф. Веселовская, О.В. Молебная, А.Сохил // Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань органу зору: матеріали II міжнародної науково-

- практичної конференції офтальмологів та ендокринологів, (21-22 квітня 2005 р.) / МОЗ України. – Київ. – 2005. – С. 41.
7. Копаченко Г.І. Роль дисбалансу антиендотоксिनного імунітету у патогенезі діабетичної ретинопатії: автореферат дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. н.: спец. 14.01.18 – «Офтальмологія» / Г.І. Копаченко. - Нац. мед. акад. післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. - К.: Б. В., 2006. - 20 с.
 8. Кравчун Н.А. Диabeticкая ретинопатия: патогенез, классификация, профилактика, лечение (лекция) / Н.А. Кравчун // Проблемы эндокринной патологии. - 2006. - №1. - С. 100-106.
 9. Пасечникова Н.В. Офтальмологічна допомога населенню України в 2006 році / Н.В. Пасечникова, С.О. Рыков, Г.И. Степанюк, К.В. Мартопляс // Офтальмологический журнал. – 2007. - №4. – С. 64-69.
 10. Сидорова М. В. Діабетична ретинопатія. Патогенез, клініка, лікування / М. В. Сидорова. - Київ : СМП «АВЕРС», 2006. – 156 с.
 11. Слепова О.С. Сравнительное исследование роли цитокинов при разных формах глазных заболеваний. Сообщение 2. Диabeticкая ретинопатия / О.С. Слепова, В. Л. Герасименко, Г. Ю. Захарова и соавт. // Вестник офтальмологии. – 2001. – Т. 117, №3. – С. 35-37.
 12. Тронько К.М. Рівень циркулюючих прозапальних цитокинів (інтерлейкіну -6 та фактора некрозу пухлин-альфа) у крові хворих на цукровий діабет 1 типу, ускладнений ретинопатією / К.М. Тронько // Ендокринологія. - 2007. - № 1. - С. 151-153.
 13. Фролов В.М. Підвищення ефективності імюнокорекції в офтальмологічній практиці при застосуванні ліпосомального кверцетину/ В.М. Фролов, Г.С. Григор'єва, Н.Ф. Коханович, А.М. Петруня, О.В. Спектор, О.О. Євсюкова//Методич. рекомендації.- Луганськ: ЛДМУ, 2012.- 24 с.
 14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs - an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10 // Ophthalmology. – 1991. - Vol.98. – P. 786–806.
 15. Giulietti Annapaula. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 works as anti-inflammatory // Annapaula Giulietti, Evelyne van Etten, Lut Overbergh, Katinka Stoffels et al. // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2007. – Vol. 77, Issue 1. – P. 47-57.
 16. Henricsson M. Progression of retinopathy in insulin-treated type 2 diabetic patients / M. Henricsson, K. Berntorp, P. Fernlund, G. Sundkvist // Diab. Care. – 2002. – № 25 (2). – P. 381–385.
 17. Kosanovic M. The frequency of diabetic retinopathy in the population of Zagreb city / M. Kosanovic // Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань органу зору: матеріали II міжнародної науково-практичної конференції офтальмологів та ендокринологів, (21-22 квітня 2005 р.) / МОЗ України. – Київ, 2005. - С. 9.
 18. Navarro J.F. The role of TNF-alpha in diabetic nephropathy: pathogenic and therapeutic implications / J.F. Navarro, C. Mora-Fernandez // Cytokine Growth Factor Rev. – 2006. - № 17. – P. 441–450.

А.М. Петруня, О.В. Спектор, Г.В. Степаненко
ДЗ «Луганський державний медичний університет»
**Ефективність імюнокорекції в комплексному лікуванні хворих на
початкову непроліферативну діабетичну ретинопатію**

Резюме. Обстежено 125 хворих на двосторонню форму початкової непроліферативної діабетичної ретинопатії (НДР). Встановлена клінічна ефективність ліпофлавона і імюнофана в комплексному лікуванні хворих на початкову НДР, під впливом яких розсмоктування гемо- і плазморагій сітківки відбувалося на 7,0 днів раніше, ніж в групі з базисною терапією і на 2,3 дня раніше, ніж при використанні базисної терапії з ліпофлавоном; зникнення макулярного набряку відбувалося на 8,0 і на 2,3 дня раніше відповідно. Під впливом ліпофлавоно і імюнофану гострота зору підвищилася в середньому на 0,23 одиниць (од.), склавши при цьому $0,85 \pm 0,01$ од., показник КЧЗМ виріс до $37,6 \pm 0,64$ Гц, що в 1,2 рази вище за вихідне значення. Порівняльний аналіз запропонованого методу лікування і використання лише ліпофлавоно в другій групі, виявив більше зниження рівня прозапальних цитокинів сироватки крові на 55% і 34%, а також більшу ступінь змін цитокинів сльози, що підтверджується зниженням рівня прозапальних цитокинів і підвищенням протизапального цитокину на 43% і 28% відповідно.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, цитокини, Ліпофлавоно, Імюнофан

Summary

A. Petrunya, A. Spektor, G. Stepanenko

Immunocorrection efficiency in complex treatment of patients with initial nonproliferative diabetic retinopathy

Introduction and purpose. The diabetes mellitus is one of the main medico-social problems of modern society and holds leading position on the frequency of the complications leading to an early invalidization of patients. Despite modern approaches in treatment the pathological process in a retina quite often progresses. Therefore the development of new methods of conservative treatment of patients is necessary. That's why the purpose of this work is to study efficiency of a lipoflavon and imunofan combination in the treatment of patients for an initial nonproliferative diabetic retinopathy and their influence on a cytokine profile of the tear and blood serum of patients.

Material and methods. 125 patients with bilateral initial nonproliferative diabetic retinopathy were observed (by ETDRS classification). All patients were divided into 3 groups.

The first group received the combination of lipoflavon and imunofan in addition to the basic therapy, the second group received only lipoflavon in addition to the basic therapy, and the third group received only the basic therapy. The patient was conducted the standard ophthalmologic examination, studying electrophysiological indicators of the eye. OCT and a fluorescent angiography and determination of cytokines concentration (TNF α , IL-1 β , IL-4) in the tear and serum were carried out.

Results and discussion. Established clinical efficacy of lipoflavon and imunofan in the treatment of patients with initial nonproliferative diabetic retinopathy, its influence on the absorption of retinal hemo- and plasmorrhagy occurred 7.0 days earlier than in the group with basic therapy and 2.3 days earlier than with basic therapy with lipoflavon, the disappearance of macular edema occurred 8.0 and 2.3 days earlier, respectively. All obtained data were confirmed by the OCT and fluorescent angiography.

Thus, dynamics of the central thickness of a retina in the makula at the surveyed patients according to OCT looked as follows: at patients of the first group it was the most positive, - the central thickness of a retina decreased by 16,2% from 278 \pm 9,4 microns to 233 \pm 14,2 microns ($P < 0,0001$); at patients of the second group the central thickness of a retina decreased by 6,4% from 280 \pm 7,3 microns to 262 \pm 10,6 microns ($P < 0,0002$). In the patients of the control group the change of the central thickness of the retina was the smallest 2,5% - from 281 \pm 16,1 microns to 274 \pm 8,6 microns ($P < 0,0002$).

Under the influence of lipoflavon and imunofan the visual acuity was improved by an average of 0.23 units (un.), amounting in this case 0,85 \pm 0,01 un. Comparative analysis of the proposed method of treatment and the use only of lipoflavon in the second group showed a greater reduction of proinflammatory cytokines in the serum of 55% and 34%, and a large degree of change in cytokine tears, confirmed a reduction in proinflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokine is increased by 43% and 28% respectively. Thus, at patients with initial nonproliferative diabetic retinopathy under influence of lipoflavon and imunofan the normalization of cytokine profile of a tear and blood serum that was shown by decrease in level of proinflammatory cytokines – TNF α and IL-1 β and the increase of concentration of anti-inflammatory cytokine - IL-4 was revealed.

Conclusions. The application of the lipoflavon and imunofan combination allowed to improve morphological and functional indicators of patients with an initial nonproliferative diabetic retinopathy; to normalize the cytokine profile of a tear and blood serum. The obtained data allow to consider expedient and pathogenetic proved additional use of a lipoflavon and imunofan combination in treatment of patients with an initial nonproliferative diabetic retinopathy.

Keywords: diabetic retinopathy, cytokines, Lipoflavon, Imunofan

