

**ЛОКАЛЬНАЯ ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ В КЛИНИКЕ ТРАДИЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ДЕМОДЕКОЗНОГО БЛЕФАРИТА И В УСЛОВИЯХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРИОТЕРАПИИ ВЕК**

*Стеблюк А.Н.¹,
Колесникова Н.В.²,
Гюнтер В.Э.³,
Бодня В.Н.²,
Церковная А.А.²,
Марченко Е.С.³,
Литвинова Ж.Г.¹*

¹*Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Фёдорова
Министерства здравоохранения России»
г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6*

²*ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения России
г. Краснодар, ул. Седина, 4*

³*НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы СФТИ при ТГУ
г. Томск, ул. 19 Гвардейской дивизии, 17*

DOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.61.27](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.61.27)

**LOCAL PRODUCTION OF CYTOKINES IN THE CLINIC OF TRADITIONAL DEMODEX
BLEPHARITIS TREATMENT AND UNDER USE OF LID CRYOTHERAPY**

*Steblyuk A.N.¹,
Kolesnikova N.V.²,
Gunter V.E.³,
Bodnya V.N.²,
Tserkovnaya A.A.²,
Marchenko E.S.³,
Litvinova J.G.¹*

¹*S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Complex, Krasnodar Branch
²Kuban State Medical University;*

³*Research Institute of Shape Memory Material under
Siberian Physico-technical Institute and Tomsk State University*

РЕЗЮМЕ.

Цель: сравнительная оценка состояния цитокинового профиля слезной жидкости глаз пациентов в клинике традиционного лечения демодекозного блефарита, и при использовании курса криотерапии век автономным криоаппликатором из никелида титана.

Материалы и методы: клинические исследования проводились у 65 пациентов с демодекозным блефаритом. Исследовалась слеза глаза, взятая на 3, 7 и 30 сутки после проведения традиционного лечения, и с использованием криотерапии век автономным криоаппликатором из пористо-проницаемого никелида титана, охлажденным в жидком азоте. В исследуемой биологической жидкости (слеза) пациентов с ДБК оценивали содержание цитокинов (IL1 β , IL8, IFN α , IL2, IL10) методом иммуноферментного анализа.

Результаты и выводы: установлен противоположный характер изменений баланса цитокинов и соотношения его про- и противовоспалительного звена в сроки наблюдения. Достоверное увеличение содержания в слезной жидкости обследуемых IFN α и IL2 в динамике после криостимуляции, может свидетельствовать об адекватной активации клеточного звена иммунитета при взаимодействии с антигенами клещей Demodex, а также об усилении механизмов регенерации.

SUMMARY.

Objective: comparative cytokine profile assessment of lacrimal fluid in patients at the clinic under the traditional demodex blepharitis treatment and under the cryotherapy course of lids with an autonomous nickel-titanium cryoprobe.

Materials and methods: the clinical study was conducted in 65 patients with demodex blepharitis. Eye tear was examined, sampled on Days 3, 7, 30 after the traditional treatment using lid cryotherapy with an autonomous cryoprobe of porous permeable titanium nickelide chilled in liquid nitrogen. In the study of biological liquids (tears) of patients with DBK the cytokines content (IL1 β , IL8, IFN α , IL2, IL10) was evaluated by enzyme-linked immunoassay method.

Results and conclusions: the opposite nature of cytokine balance changes and the ratio of its pro - and anti-inflammatory link within the supervision period were revealed. A reliable dynamic increase of examined IFN α and IL2 content in the lacrimal fluid after cryostimulation can evidence for an adequate activation of cellular

immunity link under its interaction with Demodex mites antigens, as well as for enhancement of regeneration mechanisms.

Key words: cytokines, patients' tear, eye demodecosis, cryoprobe of titanium nickelide

Ключевые слова: цитокины, слеза пациентов, глазной демодекоз, криоаппликатор из никелида титана

Введение

Заболевания век и конъюнктивы в условиях общего анатомического пространства и тесного микроциркуляторного взаимодействия склонны составлять единый комплекс патологически изменённых структур дегенеративного, воспалительного, онкогенного характера и последствий перенесённой травмы. К одним из наиболее часто встречающихся подобных состояний придаточного аппарата глаза относятся блефариты – двустороннее воспаление краёв век и конъюнктивы, отличающиеся хроническим, стойким, пролонгированным на многие месяцы и годы течением. Причинённые болезнью постоянные или периодические страдания – это ощущения «инородного тела» в глазах, рези, зуд, покраснения глаз, сухость или слезотечение, зрительный дискомфорт и заметные косметические дефекты приводят пациентов к невольной самоизоляции и серьёзному хроническому психоэмоциональному напряжению. Актуальность поиска решения задачи подчеркнута малой эффективностью известного арсенала методик лечения данного заболевания. Это связано с разнообразием этиологии, возбудителей, клинических форм болезни (иногда слабо проявляемой симптоматики), факторами, приводящими к ятрогении диагностирования, сложности выбора фармпрепаратов и тактики и объёма предлагаемого лечения. Процесс часто осложняется появлением ячменей, халазионов, деформации краёв век, трихиаза, мадароза, синдрома «сухого» глаза, краевого кератита и др.

Установлено, что в 81,7 – 92% наблюдений блефароконъюнктивиты являются демодекозными (ДБК). В этиологии воспалительных заболеваний переднего отдела глаз (ВЗПОГ) глазной демодекоз превалирует, являясь частым ассоциантом в случаях микст-инфекций. Кроме клещей обнаруживаются вирусы (11,6-17,6%), хламидии (6,9-8,1%), бактериальные инфекции (0,5-3,9%), грибы и микоплазмы. При наличии бактериальной инфекции преобладают штаммы *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*. Аллергические заболевания переднего отрезка глаза при этом составляют 7,6-10,6% [1].

Долговременный паллиативный характер лечения демодекозного блефарита мало удовлетворяет врача и пациента. Известны более эффективные способы лечения придаточного отдела глаза, включающие применение контактного криовоздействия автономным криоаппликатором из пористо-проницаемого никелида титана. Пористый никелид титана по комплексу технических характеристик максимально соответствует функции криоаппликатора. Его проницаемая пористость обеспечивает быстрое пропитывание пор жидким хладагентом, а при контакте с соприкасаемой сре-

дой – интенсивное испарение жидкого азота и поддержание стабильной температуры процесса без примораживания к тканям. Второй канал передачи «холода» обеспечивается теплопроводностью самого материала, которая у никелида титана достаточна для энергичной работы устройства. Использование нового криогенного оборудования адаптированного для работы на придаточном аппарате глаза создаёт возможность применения его в офтальмологии. Наилучшие результаты криотерапии достигаются при воздействии холодом на поражённую болезнью ткань, с целью её оздоровления [2].

Известно, что дисбаланс в выработке цитокинов может нарушить существующие в локальной системе взаимосвязи, что в конечном итоге ведёт к патологии регенерации в виде длительно незаживающих ран, грубого рубцевания, развития тяжёлых экссудативных реакций и т.д. [3]. Как известно, оценка локального уровня цитокинов в слезной жидкости, куда они попадают вследствие разрушения клеток конъюнктивы или роговицы, позволяет более точно выявить изменения, происходящие в органе зрения [4,5]. В частности, повышение концентрации интерлейкина-1 (IL1) и фактора некроза опухоли (TNF α) в слезной жидкости и сыворотке крови является прогностическим неблагоприятным признаком в течение послеоперационного периода, коррелирующим с развитием осложнений посттравматического процесса у пациентов с ранениями роговицы [6].

В связи с изложенным, а также учитывая сведения об известном преобладании роли местного иммунитета над системным при воспалении иммунологически привилегированного глаза [7,8], целью исследования явилось изучение локального уровня содержания про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с демодекозным блефаритом при традиционном его лечении в сравнении с криотерапией век автономным криоаппликатором из никелида титана в динамике.

Материал и методы

Материалом для исследования явилась слезная жидкость глаз 65 пациентов с демодекозным блефаритом взятая на 3, 7 и 30 сутки в период и после 2 недельного курса лечения с использованием криотерапии век автономным криоаппликатором из пористо-проницаемого никелида титана (34 пациента) – основная группа (№ 1), и в период и после проведённого 1 месячного традиционного курса лечения демодекозного блефарита (31 пациент) – группа сравнения (№ 2). Среди наблюдавшихся было 28 мужчин и 37 женщин в возрасте от 22 до 73 лет. У всех больных был собран анамнез с выяснением обстоятельств возникновения заболевания, проведённого лечения, факторов, приводящих к рецидивам заболевания и наличия сопут-

ствующих заболеваний глаз. Всем больным проведено комплексное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, авторефрактометрию, кератометрию, компьютерную периметрию, тонометрию, ультразвуковые исследования (эхобиометрию, эхоскопию), биомикроскопию, гониоскопию, офтальмоскопию. Для оценки изменений цитокинов в слезной жидкости при блефарите использовали соответствующий материал от условно здоровых лиц (25 человек). Все выполненные исследования проводились согласно Хельсинкской Декларации ВМА 2000 года и протоколу Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 года. Критериями включения явилось добровольное согласие пациентов на лечение. Исследование одобрено этическим комитетом КубГМУ: заключение этического комитета протокол № 30, дата заседания 17.09.2014 года.

Криотерапия век в основной группе пациентов выполнялась контактной аппликацией объёмного элемента из проницаемо-пористого никелида титана, охлаждённого в жидком азоте, с экспозицией 5-7 секунд с кратностью повторений 4-5 за сеанс. Лечение проводилось ежедневно или через день в количестве 5-10 процедур на каждый глаз в амбулаторных условиях, контроль осуществлялся на щелевой лампе фирмы Karl Zeiss (Германия). Местная анестезия не проводилась. Из микроинструментов использовался стерильный анатомический микропинцет, автономный криоаппликатор из пористо-проницаемого никелида титана (Россия), адаптированный к работе на придаточном аппарате глаза, а также аппарат Дьюара (Россия) заполненный жидким азотом. Стерилизации криоинструмента производилась в день криотерапии в системе STERRAD® NX (США) с последующим применением жидкого азота. После процедур в качестве фармакологических средств поддержки использовался спиртовой раствор валокордина в наружной обработке краёв век 2 раза в день в течение 2 недель. Лабораторные исследования (акарограмма, посев с конъюнктивы) проба Ширмера проводились у всех пациентов в динамике. Фотодинамическое наблюдение осуществлялось на фото-щелевой лампе Topcon (Япония), оснащённой системным компьютерным блоком и специализированным программным обеспечением.

В группе сравнения из известных, протоколно применяемых средств и способов лечения демодекозного блефарита использовали блефарогель № 2, (гликодем) – препаратами, обладающими антисептическими, акарицидными, дерматопротекторными свойствами, обработка краёв век осуществлялась спиртовым раствором валокордина 2 раза в день по схеме. Общее лечение не проводилось в сроки наблюдения, противовоспалительные и десенсибилизирующие препараты пациентам обеих групп не назначались.

В исследуемой биологической жидкости (слезная жидкость) пациентов основной (группа 1) и группы сравнения (группа 2) оценивали содержание цитокинов (IL1 β , IL8, IFN α , IL2, IL10) методом иммуноферментного анализа с использова-

нием тест-систем ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) на анализаторе «ASCENT» (Финляндия). Для расчета статистических показателей с определением Т-критерия Стьюдента использовались программы “Microsoft Excel” и пакет прикладных программ “STATISTICA 6.0”.

Результаты и обсуждение

Два вида клещей *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis* являются облигатными паразитами кожи лица человека у 30-90%, и ресничного края век 23-80% здорового населения (бессимптомное носительство). С возрастом частота обнаружения клещей растёт, достигая максимума у лиц старше 60 лет. Под влиянием экзо- и эндофакторов симбиоз нарушается и клещ из сапрофита становится паразитом, происходит сенсibilизация организма к клещевому аллергену (продукты жизнедеятельности и распада клещей) и появляются клинические проявления демодекоза в виде различных воспалительных форм заболеваний кожи и глаз. Начинается с сезонных обострений, преобладающих у населения в южных регионах, и в связи с неблагоприятными бытовыми и профессиональными условиями. Операции на глазном яблоке при катаракте или глаукоме являются одним из факторов риска обострения ДБК [9,10].

Проведёнными исследованиями показано, что при соприкосновении рабочей части криоинструмента с поражёнными демодекозом тканями происходит резкое (ударное) холодное воздействие, локализованное в месте контакта с уничтожением возбудителя и слабо пенетрирующее на окружающие, здоровые ткани. У пациентов после криостимуляции век наблюдались следующие изменения: численность взрослых особей клещей уменьшалась с каждой последующей процедурой (данные акарограммы). Многие взрослые особи были разрушены, неподвижны, нимфы разорваны и скручены. Постепенно с увеличением количества процедур (№ 5-10) наблюдалось уменьшение количества взрослых особей (от 9-10 клещей на 8 ресницах до 1-2 клещей на 12 ресницах) и яиц, а по окончании лечения констатировано исчезновение клещей в зоне придаточного аппарата глаза. При этом имело место улучшение субъективных ощущений у пациентов: исчезали зуд, жжение в области век, чувство «песка» и боль в глазу. В результате криогенного лечения в отдалённые сроки (1-1,5 месяца и более) исчезли ломкость и выпадение ресниц, и мелкие гнойнички по свободному краю век, дистрофические изменения луковиц, чешуйчатые неровности, шероховатости стержней ресниц, депигментация и муфтообразные утолщения.

Оценка локального содержания цитокинов у пациентов с блефаритом позволила выявить их локальный дисбаланс, что может нарушить существующие взаимосвязи на местном уровне иммунной защиты и привести к патологии регенерации.

При сравнительной оценке криостимуляции (КС) и традиционной терапии (ТТ) блефарита установлено, что при исходно высоком содержании провоспалительного IL8 уже в ранние сроки

после криостимуляции (через 3 суток) наблюдается снижение его локальной концентрации в 1,13 раза, тогда как на 3-и сутки после традиционной терапии уровень содержания в слезной жидкости IL8, напротив, возрастал в 1,3 раза относительно исходного (Таблица 1). В дальнейшем наблюдался

сходный характер изменения локального уровня IL8 в сравниваемых группах в виде более выраженного его снижения при использовании криостимуляции (в 1,3 раза на 7-е сутки и в 1,8 раза на 30-й день мониторинга).

Таблица 1 Изменение локального содержания цитокинов в слезной жидкости пациентов с блефаритом в динамике после криостимуляции ($M \pm m, p$) (ТТ)

The change of local cytokine levels in lacrimal fluid of blepharitis patients in dynamics after cryostimulation ($M \pm m, p$)

Группа	IFNa, пкг\мл	IL1 β , пкг\мл	IL2, пкг\мл	IL8, пкг\мл	IL10, пкг\мл	IL2\IL10, у.е.
Блефарит, до лечения, n=65	7,69 \pm 0,83	0,94 \pm 0,12	1,35 \pm 0,08	157,8 \pm 11,32*	10,76 \pm 0,98	0,13 \pm 0,04
Через 3 дня после КС, n=34	14,31 \pm 1,02*^	0,98 \pm 0,09	1,69 \pm 0,15	139,93 \pm 11,54*	8,86 \pm 0,76	0,20 \pm 0,03
Через 3 дня после ТТ, n=31	2,11 \pm 0,19*^	0,84 \pm 0,04	0,99 \pm 0,07^	205,13 \pm 15,72*^	13,45 \pm 1,12^	0,07 \pm 0,003
Через 7 дней после КС, n=34	14,51 \pm 0,95*^	0,99 \pm 0,04	2,43 \pm 0,21*^	125,17 \pm 10,46*^	2,54 \pm 0,22*^	0,96 \pm 0,05
Через 7 дней после ТТ, n=31	0,61 \pm 0,05*^	0,50 \pm 0,02*^	1,04 \pm 0,05	175,80 \pm 15,22*^	14,54 \pm 1,11^	0,07 \pm 0,003
Через 30 дней после КС, n=34	14,42 \pm 1,12*^	0,98 \pm 0,07	2,47 \pm 0,22*^	87,53 \pm 7,94*^	9,56 \pm 0,45	0,26 \pm 0,02*^
Через 30 дней после ТТ, n=31	7,70 \pm 0,52	1,03 \pm 0,06	1,15 \pm 0,06	120,50 \pm 10,84*^	11,10 \pm 0,85	0,10 \pm 0,03
Здоровые (контроль), n=25	8,40 \pm 0,75	1,29 \pm 0,15	1,75 \pm 0,21	11,30 \pm 2,90	11,77 \pm 0,98	0,15 \pm 0,06

Примечание: * - достоверность отличий от контроля ($p < 0,02$, $p < 0,01$), ^ - достоверность отличий от исходного уровня

Определение некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости пациентов с демодекозным блефаритом продемонстрировало высокую патогенетическую значимость IL8, уровень которого в 14 раз превышал таковой у практически здоровых лиц. Наряду с этим обращает на себя внимание достоверное снижение провоспалительного IL1 β (в 1,4 раза) и тенденция к снижению IFNa, IL2 и IL10, что является отражением существенного дисбаланса в системе локальных цитокинов при данном патологическом процессе (Таблица 1).

При оценке провоспалительного IL1 β в динамике после криостимуляции и традиционного лечения не было выявлено достоверных изменений, однако обращает на себя внимание тот факт, что после криостимуляции имела место тенденция к возрастанию величины данного провоспалительного цитокина, а при традиционной терапии – снижение, наиболее выраженное на 7-е сутки наблюдения. Между тем достоверное увеличение содержания в слезной жидкости обследуемых IFNa и IL2 в динамике после криостимуляции может свидетельствовать об адекватной активации клеточного звена иммунитета при взаимодействии с антигенами клещей *D. folliculorum* и *D. brevis*, а также об усилении механизмов регенерации. При этом традиционная терапия сопровождалась изменениями противоположного характера в виде сни-

жения содержания данных цитокинов в слезной жидкости пациентов пропорционально срокам наблюдения. Наряду с этим показано, что в отличие от традиционного лечения терапевтическое использование автономного криоаппликатора, изготовленного из пористо-проницаемого никелида титана, вызывает прогрессирующее снижение провоспалительного IL10, наиболее выраженное на 7-е сутки наблюдения (в 4 раза относительно исходного уровня), что свидетельствует о поляризации баланса Th1\Th2-цитокинов в сторону усиления Th1-цитокина (IL2) в ущерб Th2-цитокину (IL10), необходимой для активации клеточного иммунитета (Таблица 1). Расчет баланса Th1\Th2 по основным цитокинам (IL2\IL10) подтверждает данный характер изменений и свидетельствует о прогрессирующем в динамике наблюдений усилении активности цитотоксических реакций в клеточном иммунитете, адекватных для данного патологического процесса. Так соотношение IL2\IL10 было увеличено после криотерапии в 1,5 раза (на 3-и сутки), в 7,4 раза (на 7-е сутки) и в 2 раза (на 30-е сутки) (Таблица 1).

Анализ полученных данных в целом свидетельствует о высокой клинико-иммунологической эффективности лечения криотерапии век у пациентов с демодекозным блефаритом, пролеченных при помощи автономного криоаппликатора из пористо-проницаемого никелида титана.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Conflict of interests

The authors declare that they do not have anything to disclose about funding or conflict of interests with respect to this manuscript. All authors contributed equally to this article.

Контактная информация: Стеблюк Алексей Николаевич; тел.:+7 (918)-265-19-56 okocentr@mail.kuban.ru; Россия, 350012 г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6

Corresponding author: Steblyuk Aleksey Nikolayevich; Tel.:+7 (918)-265-19-56 okocentr@mail.kuban.ru; 6 Krasnyh Partizan Str., Krasnodar, Russia 350012

Литература

1. Азнабаев М.Т., Мальханов В.Б., Гумерова Е.И. Демодекоз глаз. – Уфа, 2004. – 94с.
2. Мельник Д.Д., Гюнтер В.Э., Дамбаев Г.Ц. и соавт. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Пористо-проницаемые криоапликаторы из никелида титана в медицине. – Томск: Изд-во «НПП МИЦ», 2010. Т. 9. 304с.
3. Вялов С.Л., Пшениснов К.П., Куиндоз Д. Современные представления о регуляции процесса заживления ран: обзор литературы // *Анналы пла-*

стической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 1999. – № 1. – С. 49-56.

4. Маркелова Е.В., Кириенко А.В., Чикалов И.В., Догадова Л.П. Характеристика системы цитокинов и ее роль в патогенезе первичных глауком // *Фундаментальные исследования.* – 2014. – № 2. – С. 110-116;

5. Бурилов К.Б., Костенёв С.В., Трунов А.Н. Оценка содержания провоспалительных цитокинов в слёзной жидкости после формирования роговичного клапана механическим микрокератомом и фемтосекундным лазером // *Офтальмохирургия.* – 2013. – № 4. – С. 34-37

6. Nishi O., Nishi K., Ohmoto Y. Effect of interleukin-1 receptor antagonist on the blood-aqueous barrier after intraocular lens implantation // *Brit. J. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 78, N 2. – P. 917-920.

7. Mondal S.K. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in conjunctiva // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2008. – vol 51, N3. – P. 407-408.

8. Nichols J.E., Niles G.A., Roberts N.G. Human lymphocytes apoptosis after exposure to influenza A virus // *J. Virol.* – 2001. – vol. 75, N13. – P. 5921-5929.

9. Васильева А.М., Чемоданова Л.Е. Диагностика и клиника демодекоза век // *Офтальмологический журнал.* – 1979. – № 1. – С. 40-42

10. Канюков В.Н., Банников В.К., Мальгина Е.К. Демодекоз глаз: проблемы и пути решения. // *Офтальмохирургия.* – № 1. – 2015. – С. 48-52

НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ЛИНИИ МЕХАНИЧЕСКОГО ШВА ПОСЛЕ РУКАВНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА

Глинник Алексей Александрович

кандидат медицинских наук,

доцент кафедры трансплантологии УО «БелМАПО», г. Минск

Стебунов Сергей Степанович

доктор медицинских наук, профессор

заведующий отделом общей, пластической и бариатрической хирургии ГУ «Минский НПП хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск

Богушевич Олег Семенович

кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением хирургии ГУ «Минский НПП хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск

Руммо Олег Олегович

доктор медицинских наук, профессор, член-корр. НАН РБ директор ГУ «Минский НПП хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск

Авлас Сергей Дмитриевич

врач-хирург ГУ «Минский НПП хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск

Минов Андрей Федорович

кандидат медицинских наук, доцент

заведующий отделением анестезиологии и реанимации №4 ГУ «Минский НПП хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск

DOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.61.29](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.61.29)

АННОТАЦИЯ.

В статье представлен подробный обзор осложнений современных бариатрических операций, в частности, рукавной резекции желудка. Особое внимание уделяется несостоятельности линии механического шва, методам диагностики, профилактики и лечения этого осложнения.