

Поздеева О.Г., Олейничук О.П., Круглякова И.П.
МУЗ Городская клиническая больница №2 г. Челябинска
ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздрава России, г. Челябинск
E-mail: olga_petrovna@mail.ru

ИЗМЕНЕНИЯ МЕСТНОЙ ЦИТОКИН- И НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ МАКУЛЯРНЫМИ РАЗРЫВАМИ

Изучен характер нарушений местной цитокин- и нитроксидазной регуляции у пациентов с идиопатическими макулярными разрывами.

Выявлено повышение уровня стабильных метаболитов оксида азота и васкулоэндотелиального фактора – в (VEGF – в) в слезной жидкости.

Ключевые слова: идиопатический макулярный разрыв, оксид азота, васкулоэндотелиальный фактор.

Актуальность

Термин «идиопатический макулярный разрыв» (ИМР) предполагает дефект сетчатки в области желтого пятна, возникший без какой-либо видимой причины у пациентов пожилого возраста [1]. Распространенность ИМР составляет около 0,05% [1, 3, 6] и встречается среди 3% пожилых людей [1,5]. Наиболее часто страдают женщины на 6–7-м десятилетии жизни. В 22–59% случаев течение процесса двустороннее [1]. Прогноз, как правило, неблагоприятный со стойким снижением зрения. В связи с этим, нередко данное заболевание является причиной инвалидности [4].

В настоящее время в развитии идиопатических макулярных разрывов установлена роль механических факторов. Еще в 1988 году Gass J. D. M., основываясь на данных биомикроскопии, выдвинул гипотезу образования ИМР под действием тангенциальных тракций, возникающих вдоль задней поверхности стекловидного тела. Данная теория получила наибольшее распространение. Доказана роль ишемии в патогенезе возникновения деструкции тканей сетчатки при дегенеративных изменениях [2]. Несмотря на ряд исследований, этиология и патогенез ИМР представлены недостаточно. Аспекты патогенеза, связанные с нарушением местной продукции иммунологических факторов вазодилатации и цитокинов, играющих определенную роль в ишемии при ИМР не изучались.

В связи с вышеизложенным, исследование особенностей цитокин- и нитроксидазной регуляции на локальном уровне при ИМР представляет несомненную актуальность для углубления представлений о патогенезе

патологии, прогнозирования ее прогрессии, распространения поражения на парный «здоровый» глаз.

Цель

Изучить характер нарушений топической цитокин- и нитроксидазной регуляции у пациентов с идиопатическими макулярными разрывами.

Материалы и методы

На базе офтальмологического центра «Патологии рефракции и лазерной хирургии» Челябинской городской клинической больницы №2 (клиническая база кафедры офтальмологии ЧГМА) за 2006–2011 гг. обследовано 17 пациентов (21 глаз) с ИМР в возрасте от 43 до 79 лет (средний возраст 65 ± 11 лет), из них 13 женщин и 4 мужчины. Одностороннее течение процесса выявлено у 13, двустороннее – у 4 пациентов. Контрольную группу составили 11 человек (22 глаза) без патологии сетчатки. По возрастному и половому составу, а также по сопутствующей офтальмологической и общесоматической патологии группа контроля сопоставима с основной группой пациентов.

Для оценки клинической картины заболевания всем пациентам выполнено стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, авторефрактометрию, биомикроскопию, тонометрию, обратную офтальмоскопию, биомикроскопию сетчатки с широкоугольной линзой в 60,0 Д и линзой Гольдмана, компьютерную периметрию. Размеры дефекта в динамике оценивались по данным оптической когерентной томографии (ОКТ).

Характер локальной цитокиновой регуляции процесса неоваскуляризации определяли по уровню «свободного» васкулоэндотелиального фактора – в (VEGF – в) в слезной жидкости с помощью иммуноферментного метода с тест-системой «CYTELISA Human VEGF», кат № KHGO 111 BCM Diagnostics. Учет результатов проводили на планшетном фотометре «Multiscan plus» (Labsystems) при длине волны 490 нм. Результат выражали в пг/мл.

Оценку нитроксидергической регуляции на уровне глаза проводили путем определения содержания терминальных стабильных метаболитов оксида азота (NO): нитритов (NO_2), нитратов (NO_3) и суммарных продуктов (NO_x) в слезной жидкости с помощью модификации реакции Гриса (Коробейникова Э.Н., 2002). Результат выражали в мкмоль/л.

Изучение характера цитокин-, нитроксидергической регуляции проводилось у всех пациентов с макулярными разрывами одновременно на пораженном и парном здоровом глазу, через 2 месяца – 1 год после установления диагноза ИМР.

Все полученные показатели сравнивали с данными группы контроля.

Материалы проведенных исследований обработаны методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической (М), стандартной ошибки среднего арифметического (m) и среднеквадратичного отклонения. Использовались непараметрические критерии (Колмагорова–Смирнова, Манна–Уитни, Вальда–Вольфовича) для двух независимых выборок. Минимальный уровень достоверности $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладного пакета программы Statistica 6.0 (Stat Soft Inc.).

Результаты и обсуждение

Оценка иммунного гомеостаза проводилась по данным слезной жидкости. Считается, что неспецифические защитные факторы, содержащиеся в крови, попадают в слезную жидкость путем фильтрации через стенку конъюнктивных сосудов. Кроме того, их продуцируют главные и добавочные слезные железы, а также добавочные железки и клетки конъюнктивы век, поэтому проведение иммунологических тестов может использоваться для оценки местного статуса при заболеваниях глаз. Оп-

ределялось содержание терминальных стабильных метаболитов оксида азота и цитокина, влияющего на функцию и пролиферацию эндотелия – VEGF-в в слезной жидкости больного и парного здорового глаза.

Для характеристики степени ишемии на местном уровне определено содержание терминальных стабильных метаболитов оксида азота в слезной жидкости больного, парного здорового глаза и группы контроля. Данные приведены в таблице 1.

Из таблицы следует, что общий уровень всех конечных стабильных метаболитов оксида азота в слезе на глазах с ИМР в 2,5 раза, а на парном здоровом в 1,5- 2 раза выше, чем в контрольной группе. Показатели оксида азота на больном глазу относительно парного здорового глаза имели тенденцию к повышению. Достоверные изменения выявлены только в отношении нитритов и, как следствие, суммарных продуктов оксида азота. Умеренное повышение продукции NO носит компенсаторный характер, способствуя вазодилатации, улучшению кровоснабжения ишемизированных тканей. Определение нами уровня его метаболитов в отдаленный срок после возникновения разрыва сетчатки отражает изменения нитроксидергической регуляции при ИМР в пораженном глазу.

Исследование центрального отдела сетчатки с помощью биомикроскопии с широкоугольной линзой в 60,0 Д и линзой Гольдмана, а также анализ данных оптической когерентной томографии позволили нам выделить 2 группы пациентов: с ламеллярными и сквозными разрывами.

Ламеллярный разрыв, в макулярной области, имеет вид неярко-красного округлого пятна с не очень четкими краями. При ОКТ диагностировали дефект сетчатки, не достига-

Таблица 1. Уровень конечных стабильных метаболитов оксида азота в слезной жидкости у пациентов с ИМР

Показатели	I группа глаз с ИМР (n=21)		II группа парный глаз без ИМР (n = 13)		III группа контроль (n = 20)	
NO_2	3,0	1,4*	2,0	1,1*	0,7	0,3
NO_3	3,3	2,5	3,1	1,5	2,7	1,0
NO_x	6,0	1,6*	5,4	2,1*	3,4	0,7

* $P < 0,05$ относительно группы контроля

ющий пигментного эпителия. Вокруг разрыва мелко-кистозный или диффузный отек сетчатки. Исследование прилежащего стекловидного тела позволяло выявить макулярную или полную заднюю отслойку стекловидного тела.

Сквозной макулярный разрыв – ярко-красный, с четкими границами, округлый дефект, окруженный сероватым кольцом отечной сетчатки. На дне разрыва иногда наблюдаются желтоватые включения. В некоторых случаях перед разрывом офтальмоскопируется плавающее локальное помутнение в виде «крышечки». По данным ОКТ вокруг зоны поражения определяется мелко-, крупнокистозный или диффузный отек. Кисты в виде оптически прозрачных полостей неправильной формы локализируются преимущественно в наружном сетчатом слое сетчатки. Их горизонтальный размер превышает вертикальный. Выявлялись дегенеративные изменения пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) в зоне разрыва, уплотнение слоя хорио-

капилляров. На дне разрыва иногда встречаются мелкие (до 50 мкм) фрагменты ткани. Изменения стекловидного тела представлены тракциями за край разрыва, эпилетинальными мембранами и локальными помутнениями стекловидного тела в виде «крышечки».

По данным оптической когерентной томографии размеры дефекта сетчатой оболочки существенно не менялись, что говорит об отсутствии самопроизвольной репарации в отдаленные сроки после возникновения разрыва.

Результаты анализа иммунологических показателей в группах со сквозными и несквозными макулярными разрывами, приведен в таблице 2.

В обеих группах выявлено достоверное повышение нитритов, более выраженное при сквозных разрывах.

Анализируя полученные результаты мы сравнивали пациентов с разными размерами разрывов (по данным оптического когерентного томографа). Наиболее существенные различия выявлены между группами с ИМР больше и меньше 600 мкм. Данные представлены в табл. 3.

Представленные данные свидетельствуют о том, что изменения оксида азота при разных по размеру разрывах соответствуют данным полученным при анализе сквозных и несквозных ИМР.

В больших количествах оксид азота – это потенциально токсичная молекула, которая инициирует свободнорадикальное окисление, участвует в процессах повреждения тканей. Умеренное повышение продукции NO носит компенсаторный характер, способствуя вазодилатации и улучшению кровоснабжения ишемизированных тканей. Выраженное повышение синтеза оксида азота свидетельствует об ишемии сетчатки, приводящей к ее повреждению. Поэтому определение уровня метаболитов NO в разные сроки после возникновения разрыва ретины может характеризовать значимость гипоксических процессов в нарушении структуры ткани.

Обычно при ишемии тканей запускаются процессы неангиогенеза. Важное значение в этих процессах имеет повышение уровня VEGF – в, поэтому было решено изучить характер локальной цитокиновой регуляции.

Результаты изучения VEGF – в при ИМР приведены на рис. 1.

Как видно из рисунка 1, характерным было достоверное, двукратное повышение уровня

Таблица 2. Уровень конечных стабильных метаболитов оксида азота в слезной жидкости у пациентов со сквозными и несквозными ИМР

Показатели	Сквозн. ИМР (n=8)	Несквозн. ИМР (n=13)	Контроль (n=20)
NO ₂	3,0 1,1*	2,0 0,9*	0,7 0,3
NO ₃	2,7 1,8	3,1 3,25	2,7 1,0
NO _x	5,7 2,54	4,7 1,7	4,8 3,0

* P < 0,05 относительно группы контроля

Таблица 3. Уровень конечных стабильных метаболитов оксида азота в слезной жидкости у пациентов с разными размерами ИМР

Показатели	ИМР I (более 600 мкм) (n=8)	ИМР II (до 600 мкм) (n=13)	Контроль (n=20)
NO ₂	2,5 1,4*	3,0 1,6*	0,7 0,3
NO ₃	3,2 1,7	2,1 1,2	2,7 1,0
NO _x	6,8 3,3	5,1 2,0	4,8 3,0

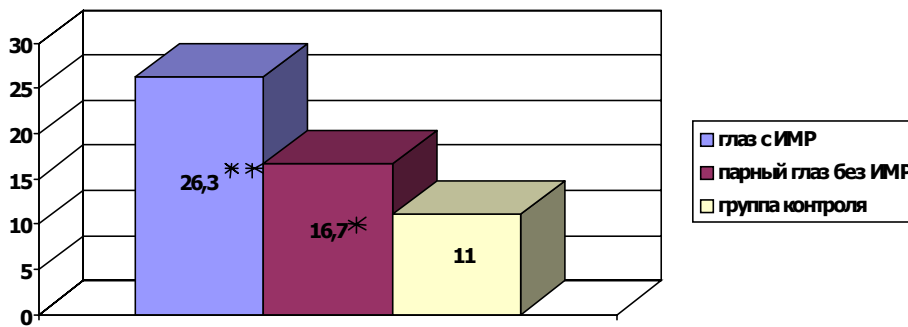
* P < 0,05 относительно группы контроля

VEGF – в в слезной жидкости на глазах с идиопатическими макулярными разрывами в сопоставлении с показателями обеих групп сравнения, что свидетельствует о локальном накоплении данного фактора роста, имеющего принципиальное значение для процессов неоваскуляризации в ишемизированных тканях. Достоверный рост VEGF – в в слезной жидкости при ИМР даже в отдаленные сроки после диагностики заболевания является отражением реакции тканей глаза на повреждение. Отсутствие признаков неан-

гиогенеза сосудов сетчатки и признаков репарации дефектов сетчатой ткани, вероятно, связано с низкими пролиферативными возможностями ганглиозных нервных клеток глаза.

Характер изменения VEGF – в на местном уровне при сквозных, несквозных и разных по размеру ИМР представлен на рисунке 2 и 3.

Из рисунка 2 следует, что уровень VEGF – в достоверно повышен в 2,5 раза при сквозных и 1,5 раза при несквозных ИМР, что может отражать степень поражения сетчатки.



* $P < 0,05$ относительно группы контроля

** $P < 0,005$ относительно группы контроля и парного здорового глаза

Рисунок 1. Уровень VEGF – в в слезной жидкости при ИМР

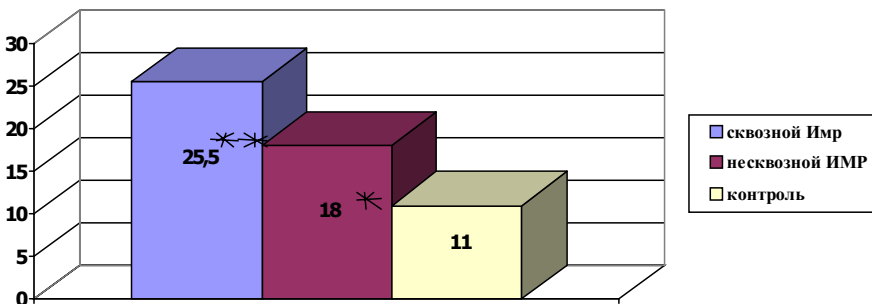
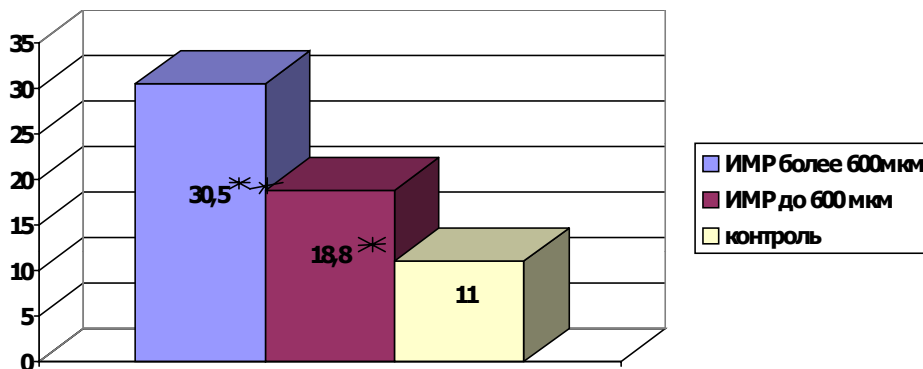


Рисунок 2. Характер изменения VEGF – в в слезной жидкости у пациентов со сквозными и несквозными ИМР



* $P < 0,05$ относительно группы контроля и I группы

** $P < 0,005$ относительно группы контроля

Рисунок 3. Уровень VEGF – в в слезной жидкости у пациентов с разными размерами ИМР

При анализе рисунка 3 определено 3-х кратное увеличение уровня VEGF – в при ИМР более 600 мкм и 2-кратное при разрывах диаметром не более 600 мкм относительно группы контроля.

Выводы

1. Повышение содержания оксида азота в слезной жидкости подтверждает роль ишемии в патогенезе возникновения ИМР.

2. Высокий уровень VEGF – в может быть дополнительным маркером формирования дистрофии ткани в макулярной зоне и не сопровождаются процессами неоваскуляризации.

3. Повышение показателей нитроксид- и цитокинергической регуляции максимально на глазах с большими по объему и сквозными идиопатическими макулярными разрывами.

3.10.2011

Список литературы:

1. Алпатов, С.А. Патогенез и лечение идиопатических макулярных разрывов / С.А. Алпатов, А.Г. Щуко, В.В. Малышев. – Новосибирск: Наука, 2005. – 191с.
2. Поздеева, О.Г. Периферические витреохореоретинальные дистрофии у лиц молодого возраста: особенности клиники, диагностика, патогенез, комплексное лечение: Дис. ... докт. мед. наук / О.Г. Поздеева – Челябинск, 2005. – 259с.
3. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for idiopathic macular holes (EDCCSG) // Am. J. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 118. – P. 754–756.
4. Hikichi, T. Natural outcomes of stage 1, 2, 3, and 4 idiopathic macular holes / T. Hikichi, A. Yoshida, J. Akiba, C.L. Tremple // Brit. J. Ophthalmol. – 1995. – Vol. 79. – P. 517–520.
5. Kampik, A. Macular holes – a diagnostic and therapeutic enigma? / A. Kampik // Br. J. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 82. – 338 p.
6. Yodanis, H. Clinical observation of macular hole / H. Yodanis // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. – 1967. – Vol. 71. – P. 1723–1736.

UDC 617.73-097

Pozdeeva O.G., Oleinichuk O.G., Kruglyakova I.P.

CHANGES IN CYTOKINE AND NITROXIDERGIC REGULATION IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC MACULAR HOLES

Characteristics of abnormalities in local cytokine and nitroxidergic regulation of patients with idiopathic macular holes were studied. The increase of nitric oxide stable metabolites level and vascular endothelial factor (VEGF – в) in lacrimal fluid was determined.

Key words: idiopathic macular hole, nitric oxide, vascular endothelial factor

Bibliography:

1. Alpatov, S.A. Pathogenesis and treatment of idiopathic macular ruptures / S.A. Alpatov, A.G. Schuko, V.V. Malyshev. – Novosibirsk: Nauka, 2005. – 191p.
2. Pozdeeva, O.G. Peripheral vitreochorioretinal dystrophy at young people: peculiarities of clinic, diagnostics, pathogenesis, complex treatment: Dissert. ...doc. of med. Sciences / O.G. Pozdeeva – Chelyabinsk, 2005. – 259p.
3. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for idiopathic macular holes (EDCCSG) // Am. J. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 118. – P. 754–756.
4. Hikichi, T. Natural outcomes of stage 1, 2, 3, and 4 idiopathic macular holes / T. Hikichi, A. Yoshida, J. Akiba, C.L. Tremple // Brit. J. Ophthalmol. – 1995. – Vol. 79. – P. 517–520.
5. Kampik, A. Macular holes – a diagnostic and therapeutic enigma? / A. Kampik // Br. J. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 82. – 338 p.
6. Yodanis, H. Clinical observation of macular hole / H. Yodanis // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. – 1967. – Vol. 71. – P. 1723–1736.