

Касимов Э.М., Мамедзаде А.Н., Меджидова С.Р.

ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ РОЛИ СОСУДИСТОГО ФАКТОРА ПРИ ПИГМЕНТНОМ РЕТИНИТЕ.

Национальный Центр Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой, г.Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *пигментный ретинит, гемодинамика, иммунология*

Одной из основных причин инвалидности по зрению является дистрофическая патология. Особый интерес представляют наследственные дистрофические заболевания сетчатки, в том числе пигментный ретинит, представляющий наследственную генерализованную дистрофию сетчатки. Пигментный ретинит, или же тапеторетинальная дегенерация сетчатки – тяжелая патология органа зрения, приводящая к стойкой необратимой утрате зрительных функций, и нередко являющаяся причиной полной потери трудоспособности. Эта проблема имеет большую медицинскую и социальную значимость [1, 2, 3]. Несмотря на множество работ в изучении этого инвалидизирующего заболевания, ряд вопросов патогенеза, диагностики и лечения остаются нерешенными.

Очаговая или диффузная гипоксия заднего отрезка глаза, приводящая к ишемии, является основным звеном в механизме патогенеза различных заболеваний. Ишемия запускает каскад патологических процессов, специфика которых зависит от этиологии и локализации процесса. В глазу особенно чувствительными к ней оказываются ткани с высоким уровнем метаболизма – сетчатка и зрительный нерв [4]. Вопрос гемодинамики в сосудах глазного яблока и орбиты при дистрофических поражениях сетчатки в последние годы имеет очень важное и в то же время дискуссионное значение. Значительно возросло понимание ключевых молекулярных механизмов, лежащих в основе патофизиологии ассоциированных с ишемией заболеваний сетчатки, дальнейшее изучение которых будет способствовать формированию необходимого базиса для поиска патогенетически обоснованных методов терапии. По многочисленным данным литературы, в развитии дистрофических заболеваний сетчатки имеет значение также срыв иммунологического равновесия. В условиях недостаточного кровоснабжения и гипоксии тканей усиливаются процессы перекисного окисления липидов [5, 6, 7, 8]. В свою очередь, повышение уровня свободных радикалов и ослабление факторов антиоксидантной защиты может иметь патогенетическое значение в нарушении функциональной активности эндотелия. Роли эндотелия в развитии сосудистых поражений уделяется большое внимание. Одним из методов оценки эндотелиальной дисфункции является исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, т.к. их уровень коррелирует со степенью поражения функции эндотелия. Провоспалительные цитокины (фактор некроза опухолей – альфа (TNF- α), интерлейкин-1 – бета (IL-1 β) и др.) наряду со свободными радикалами, холестерином, гомоцистеином являются факторами риска повреждения эндотелия. Известно, что TNF- α и IL-1 β проявляют дистанционные эффекты и способны вызывать изменения в эндотелии сосудов гематоофтальмологического барьера, повышая его проницаемость и активируя молекулы клеточной адгезии [9]. В свою очередь, активированные эндотелиальные клетки экспрессируют также различные цитокины – TNF- α , IL-1 β , а также хемокины, факторы роста. Кроме того, системная и местная гиперпродукция цитокинов TNF- α и другие цитокины, сочетаясь с CD8+ инфильтрацией, активизирует процессы апоптоза при развитии дегенеративных очагов в сетчатке [10].

Известны единичные работы по изучению состояния гемодинамики и иммунобиохимических процессов у больных с пигментным ретинитом [11, 12, 13, 14, 15]. Однако не проводилось комплексных исследований гемодинамики глаза и иммунного статуса при пигментном ретините. В связи с этим, нам было интересно у пациентов с пигментным ретинитом провести исследование гемодинамического и цитокинового статуса в формате комплексной оценки полученных результатов и определения роли сосудистого фактора в прогрессировании дистрофического процесса.

Цель – комплексная оценка гемодинамического и цитокинового статуса у пациентов с различными формами пигментного ретинита в сравнительном возрастном аспекте.

Материалы и методы. Было обследовано 96 (192 глаза) больных с различными формами пигментного ретинита в возрасте от 25 до 64 лет. Среди них 37 пациентов были лица женского пола, 59 – мужского пола.

Офтальмологические методы исследования: визометрия, рефрактометрия, тонометрия, периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия глазного дна, регистрация электроретинограммы (общая, макулярная, ритмическая и колбочковая).

Всем пациентам проводились ультразвуковые исследования: В-сканирование глазного яблока и доплерография сосудов глаза. Допплерографические исследования проводили с целью изучения состояния гемодинамики в сосудах глаза и ретробульбарного пространства для оценки кровоснабжения заднего отдела глазного яблока. Исследовались глазная артерия (ГА), центральная артерия сетчатки (ЦАС) и задние короткие цилиарные артерии (ЗКЦА). В этих сосудах определялись скоростные параметры V_{max} (максимальная систолическая скорость кровотока), V_{min} (конечная диастолическая скорость кровотока) и индекс резистентности IR.

Иммунологические исследования проводились на базе иммунологического подразделения лабораторно-диагностического отдела нашего центра. Уровень цитокинов (фактора некроза опухолей – альфа (TNF- α) и интерлейкина -1 – бета (IL-1 β)) определяли в сыворотке крови (СК) и слезной жидкости (СЖ). Содержание цитокинов определяли иммуноферментным методом с помощью иммуноферментных тест – систем, выпускаемых ЗАО «Вектор – Бест» (Новосибирск) (регистрационные номера: № 2008/01835; №2009/04034; №2008/02120). Контролем были взяты показатели практически здоровых лиц соответствующего возраста без какой-либо глазной патологии.

Пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от клинической формы пигментного ретинита по классификации D.A. Newsom (1988). I группу (35 пациентов) составили пациенты с типичной формой пигментного ретинита. При офтальмоскопии визуализируются отложения пигмента в виде «костных телец» на средней и крайней периферии глазного дна (рис. 1). II группу (14 пациентов) составили пациенты с белоточечным пигментным ретинитом – на глазном дне диффузно расположены белые пятна, значительная часть которых локализована в области экватора, без вовлечения макулы (рис. 2). В III группу (19 пациентов) включены пациенты с беспигментной формой без наличия характерных «костных телец» по всем квадрантам (рис. 3), и в IV группу (28 пациентов) – пациенты с центральной (инвертированной) формой с вовлечением в процесс центральной зоны без изменений на периферии сетчатки (рис. 4). В каждой группе выделили 2 возрастные подгруппы для оценки состояния гемодинамики глаза. В подгруппу А вошли пациенты от 25 до 45 лет, в подгруппу В – от 45 лет и выше. Для определения возрастных нормативных показателей в подгруппе А было проведено ультразвуковое доплерографическое исследование 10-ти практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 45 лет. Возрастная норма в подгруппе В соответствовала гемодинамическим параметрам нормального кровотока по разработанной методике Мамедзаде А.Н. (2007).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Excel-2007. Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических, минимальных и максимальных значений выборки. Достоверность полученных результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.



Рис. 1,2,3,4. Глазное дно пациентов I – IV групп (объяснение в тексте).

Результаты и обсуждение. Исследование гемодинамики глаза по данным ультразвуковой доплерографии выявило изменения показателей кровотока у всех исследуемых пациентов. Об этом свидетельствуют изменения гемодинамических параметров в исследуемых сосудах.

Таблица 1.

Гемодинамические параметры в ГА

Параметры	Vmax (см/сек)	Vmin (см/сек)	IR
I группа А/В	35,78±2,1/34,88±1,64	9,54 ± 0,75/10,9 ±1,3	0,70±0,01*/0,69±0,03*
II группа А/В	35,43±2,31/35,2±2,04	8,94 ± 1,2/10,31 ±0,4	0,71±0,32*/0,68±0,1**
III группа А/В	36,35±0,8/35,01±1,4	9,31± 0,5/10,8 ±1,04	0,70±0,2*/0,69±0,01*
IV группа А/В	36,6±1,1/34,9±2,57	9,4 ± 0,32/9,94 ±0,05	0,69±0,5**/0,69±0,2*
Норма А/В	38,40±2,30/36,19±0,67	9,0±1,32/9,52 ±0,32	0,76 ± 1,1/0,73 ± 0,01

* - p < 0,05; ** - p < 0,01 – статистически достоверная разница по отношению к норме

В ГА наблюдалось некоторое снижение скоростных параметров, но эти изменения не были статистически достоверными. Изменение индекса периферического сопротивления сосуда было статистически достоверным во всех исследованных группах. Этот параметр был понижен, что свидетельствовало о понижении тонуса сосуда (табл. 1).

В ЦАС и ЗКЦА наблюдались статистически достоверные изменения гемодинамических параметров, выражавшиеся в снижении скоростных показателей и индекса резистентности (таб.2, 3). Значительное нарушение гемодинамических параметров в ЦАС и ЗКЦА указывает на сниженное кровообращение наружных и внутренних слоев сетчатки и хориоидеи. Эти изменения аналогичны в обеих возрастных группах при всех формах пигментного ретинита.

Таблица 2.

Гемодинамические параметры в ЦАС

Параметры	Vmax (см/сек)	Vmin (см/сек)	IR
I группа А/В	8,54±1,34**/9,25±1,2**	3,0±0,4 /3,29±0,32*	0,64±0,13**/0,64±0,04*
II группа А/В	7,93±0,4***/9,5±0,87**	3,56±0,1/3,9±0,2*	0,66±0,05*/0,64±0,2*
III группа А/В	8,32±1,1**/9,06±1,4**	3,01±0,3* /3,12±0,14*	0,64±0,3**/0,65±0,01*
IV группа А/В	8,4±1,3**/8,76±0,69***	3,06±0,31* /3,1±0,2*	0,64±0,21**/0,65±0,1*
Норма А/В	13,6±1,74/14,40 ± 0,27	4,0±0,3/4,22 ± 0,12	0,70±0,1/0,70 ± 0,02

* - p < 0,05; ** - p < 0,01; ***- p < 0,001 – статистически достоверная разница по отношению к норме

Таблица 3.

Гемодинамические параметры в ЗКЦА

Параметры	Vmax (см/сек)	Vmin (см/сек)	IR
I группа А/В	7,23±0,5***/7,38±0,31**	3,27± 0,4/3,24±0,53*	0,54±0,1***/0,56±0,02*
II группа А/В	7,02±0,3***/7,1±0,05***	3,12± 0,2* /3,12±0,4*	0,56±0,1**/0,55±0,01*
III группа А/В	7,89±0,1**/7,54±0,32**	3,02± 0,4*/3,1±0,1*	0,53±0,2**/0,52±0,1**
IV группа А/В	6,9±0,02***/7,03±0,1**	3,54± 0,01/3,3±0,2*	0,54±0,2**/0,55±0,02*
Норма А/В	10,1 ± 0,50/9,84 ± 0,24	3,7± 0,22/3,96±0,16	0,63 ±0,03/0,6 ± 0,02

* - p < 0,05; ** - p < 0,01; ***- p < 0,001 – статистически достоверная разница по отношению к норме

В работе D.J. Spalton, 1978 г. [11], авторы изучали иммунологические нарушения у 17 пациентов с пигментным ретинитом и сосудистой пролиферацией и не выявили нарушений, кроме повышенного уровня IgM у 5 пациентов. Результаты работы С. D. Neredia, 1984 г. [12], показали, что циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) могут играть роль в патогенезе пигментного ретинита. Cellini M и соавт., 2010 г. [15], проводили исследование уровня эндотелина-1 в плазме крови пациентов с пигментным ретинитом и исследование гемодинамики в сосудах глаза. Авторы обнаружили повышение уровня эндотелина-1 и понижение систолической скорости кровотока в ЦАС и ЗКЦА. Ученые пришли к выводу, что эти изменения могут играть роль в ухудшении дистрофического процесса.

В результате иммунологических исследований цитокинового статуса было установлено повышение уровня TNF-α выше нормы в СК (рис.5а) лишь у 10-ых больных (10,4%) в различных группах обследуемых пациентов, в то время как в СЖ (рис.5б) данный показатель превышал контрольный уровень у 53 (55,2%).

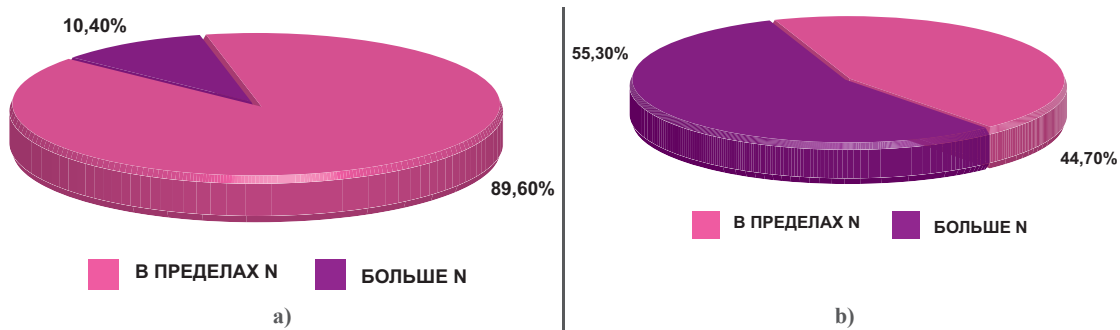


Рис.5 Частота превышения уровня TNF-α в сыворотке крови (а) и в слѐзной жидкости (б) обследованных пациентов (объяснение в тексте).

Не отмечалось значимого различия в частоте превышения локального уровня TNF-α в четырёх группах пациентов с различными формами пигментного ретинита, в то время как в возрастном аспекте в первой подгруппе (А) больных от 25 до 45 лет уровень TNF-α был повышенным в 67,3%, во второй (В) – в 36,3% всех случаев отклонения данного показателя (рис.6). В отличие от TNF-α не отмечалось статистически значимого различия уровня IL-1β с контрольными показателями как в СК, так и в СЖ во всех группах обследуемых пациентов.

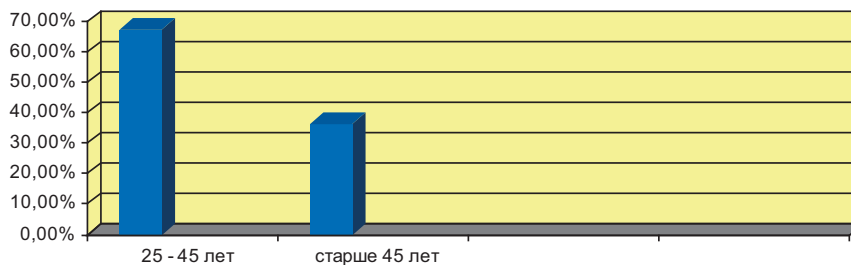


Рис. 6 Частота наблюдения повышенного уровня TNF-α в слѐзной жидкости пациентов с пигментным ретинитом различных возрастных подгрупп (объяснение в тексте).

При таких результатах иммунологических исследований нас заинтересовало наличие в литературе данных об участии провоспалительного цитокина TNF-α в развитии гемодинамических нарушений. И оказалось, что «...TNF-α синтезируется в основном адипоцитами и макрофагами, обладает многочисленными иммунологическими и метаболическими эффектами. ФНО-α в норме играет фундаментальную физиологическую роль в иммунорегуляции, но в некоторых случаях способен оказывать патологическое действие, принимая участие в развитии и прогрессировании воспаления, микрососудистой гиперкоагуляции, гемодинамических нарушений... при различных заболеваниях человека как инфекционной, так и неинфекционной природы...» [16]. Но в литературе нет результатов подобных исследований, позволяющих установить связь между нарушением гемодинамики и цитокиновым статусом при пигментном ретините. В этом аспекте полученные результаты нацеливают нас на продолжение проводимых исследований с целью установления роли сосудистого фактора в развитии и течении пигментного ретинита.

Выводы:

1. Во всех группах пациентов независимо от клинической формы пигментного ретинита и возраста пациентов были выявлены статистически достоверные изменения гемодинамических параметров, свидетельствовавшие об ухудшении глазного кровотока. Наблюдалось снижение скоростных показателей в центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях, а также уменьшение индекса резистентности в глазной артерии, центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях.
2. Уровень TNF-α в слѐзной жидкости в 5,3 раза чаще отмечался повышенным, чем в сыворотке крови больных с различными формами пигментного ретинита и в 1,9 раз чаще у пациентов в возрасте от 25 до 45 лет, нежели после 45 лет. Не отмечалось статистически значимого различия уровня IL-1β с контрольными показателями как в СК, так и в СЖ во всех группах обследуемых пациентов.

3. Полученные результаты свидетельствуют об определённой роли сосудистого фактора в течении пигментного ретинита и о необходимости целевого продолжения проводимых исследований.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Кулиев Р.А. Медико-социальные, клинико-офтальмологические и иммуно-генетические аспекты слепоты и инвалидности вследствие врожденной патологии органа зрения в Азерб.Республике: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук, Баку, 2001, с.28.
2. Кулиева И.А. Эндоназальный электрофорез некоторых лекарственных препаратов в лечении заболеваний заднего отдела глаза: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук, Москва, 2001, с.22.
3. Фарзалиева З.А. Изучение некоторых сторон патогенеза макулодистрофии и лечебный эффект акупунктуры при этих заболеваниях: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук, Баку, 2004, с.20.
4. Моисеенко О.М. Экспериментально-клиническое обоснование применения препарата Перфторан в лечении геморрагической, воспалительной и дистрофической патологии глаза: Автореф. дисс. ... докт.мед.наук, Москва, 2007, с.26.
5. Стукалов С.Е., Щепетнева М.А. Различные виды иммунокорректирующих воздействий при дистрофиях сетчатки / Тез. межрегион. науч.-практ. конф. офтальмол. Центрального Черноземья и Среднего Поволжья, – Тамбов, 1997, с.140-141.
6. Травкин А.Г. Перекисное окисление в форменных элементах периферической крови при тапеторетинальной дистрофии в сочетании с болезнью Рефсума // Актуальные проблемы офтальмологии. Красно-ярск, 1997, с.203-204.
7. Поздеева О.Г. Периферические витреохориоретинальные дистрофии у лиц молодого возраста: особенности клиники, диагностика, патогенез, комплексное лечение: Дисс. ... докт. мед. наук, Москва, 2005, с.288.
8. Brutto I.A., McLeod D.S. et al. Pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration // Exp Eye Res., 2006, v.82, №1, p.99-110.
9. Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. 2005, № 2(52), с.26-31.
10. Бибков М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Цитокины в клинической офтальмологии. Уфа: 2008, 152 с.
11. Spalton D. J., Rahi A.H., Bird A.C. Immunological studies in retinitis pigmentosa associated with retinal vascular leakage // Br. J. Ophthalmol., 1978, v.62(3), p.183-187.
12. Heredia C. D., Huguet J., Cols N. et al. Immune complexes in retinitis pigmentosa // Br. J. Ophthalmol. 1984, v.68, p.811-814.
13. Robert L. Hendricks, Ph.D., Gerald A. et al. Lymphocyte Subpopulations and S-Antigen Reactivity in Retinitis Pigmentosa // Arch Ophthalmol., 1985, v.103(1), p.61-65.
14. Шевчук Н.Е. Роль цитокинов и иммуно-эндокринные взаимодействия при воспалительных и дистрофических процессах в оболочках глаза: Дис. ... док. биол. наук, Уфа, 2009, 223 с.
15. Cellini M., Strobbe E., Gizzi C. et al. ET-1 plasma levels and ocular blood flow in retinitis pigmentosa // Can. J. Physiol. Pharmacol., 2010, v.88(6), p.630-635.
16. Tracey K. J., Czura C., Ivanova S. Mind over immunity // The FASEB J., 2001, v.15,p.1575-1576.

PİGMENTLİ RETİNİT ZAMANI DAMAR FAKTORUNUN ROLUNUN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİNDƏ DOPPLEROQRAFİK VƏ IMMUNOLOJİ TƏDQİQATLAR.

Akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., Azərbaycan.

Açar sözlər: pigmentli retinit, hemodinmika, immunologiya

XÜLASƏ

İşin məqsədi. Piqmentli retinit zamanı göz damarlarında hemodinamik parametrlərin və qanda immunoloji göstəricilərin öyrənilməsi olmuşdur.

Material və metodlar. Piqmentli retinit diaqnozu ilə yaş həddi 25-64 arasında olan 96 pasiyentdə (192 göz) müayinə aparılmışdır. Onlardan 37-si qadın, 59-u kişi olmuşdur. Piqmentli retinitin kliniki formasına görə (D.A. Newsom, 1988, təsnifatı üzrə) 4 qrup ayrılmışdır: I – tipik formalı (35 pasiyent), II – ağ nöqtəvi (14 pasiyent), III – piqmentsiz (19 pasiyent) və IV – mərkəzi formalı (28 pasiyent). Pasientlər iki yaş qrupuna bölünmüşdür: A – 25–45 yaş arası, B – 45 yaşdan yuxarı. Gözdə qan axını öyrənmək üçün rəngli doppleroqrafiya «TOSHIBA» firmasının «Nemio XG SSA-580A» ultrasəs diaqnostik aparatında 8 mHz xətti dətçik vasitəsilə həyata keçirilmişdir. Bütün xəstələrdə qanın zərdabında və göz yaşında sitokinlərin (tumor necrosis factor-alfa (TNF- α) və interleykin-1 beta (IL-1 β)) səviyyəsi immunoferment üsulu təyin olunmuşdur.

Nəticələr.

1. Piqmentli retinitin kliniki formasından və pasiyentlərin yaşından asılı olmayaraq bütün qruplarda gözdə qan axınının pisləşməsini təsdiq edən hemodinamik parametrlərin statistik dürüst dəyişiklikləri aşkar edilmişdir.
2. Müxtəlif formalı piqmentli retinitli pasiyentlərdə TNF- α -nın səviyyəsi göz yaşında qan zərdabındakına nisbətən 5,3 dəfə artıq hallarda yüksəlmiş qeydə alınmışdır və bu hal 25-45 yaş arası qrupda 1,9 dəfə daha çox rast gəlinir, nəinki 45 yaşdan yuxarı olan qrupda. Bütün qrup pasiyentlərdə IL-1 β -nin həm göz yaşında, həm də zərdabda, səviyyəsinin kontrol göstəricilərlə müqayisədə statistik əhəmiyyətli dəyişilməsi qeydə alınmamışdır.
3. Alınmış nəticələr piqmentli retinitin gedişatında damar faktorunun müəyyən rolunu təsdiq etməklə yanaşı aparılan tədqiqatın davam etdirilməsinin məqsədəuyğunluğunu da göstərir.

Kasimov E.M., Mamedzadeh A.N., Mecidova S.R.

DOPPLEROGRAPHIC AND IMMUNOLOGICAL STUDIES IN THE EVALUATION OF THE ROLE OF VASCULAR FACTOR IN RETINITIS PIGMENTOSA.

National Centre of Ophthalmology named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan.

Key words: retinitis pigmentosa, hemodynamics, immunology

SUMMARY

Purpose: to study hemodynamic parameters in the ocular vessels and immunological indices in blood in retinitis pigmentosa.

Material and methods. 96 patients (192 eyes) aged from 25 to 64 years with retinitis pigmentosa were examined, of them 37 patients – women, 59 patients – men. Patients were divided into 4 groups according to the clinical form of retinitis pigmentosa (Newsom classification, 1988): I – typical form (35 patient), II – punctata albescens form (14 patient), III – no pigmentary form (19 patient), IV – central form (28 patient). There were 2

age subgroups: A – 25–45 years old, B – 45-63 years old. To study the ocular blood flow was held color Doppler imaging on the apparatus “NEMIO XG SSA-580A” (Toshiba) with ultrasound probe 8 mHz. The level of cytokines (tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin-1beta (IL-1 β)) determined in the serum and lacrimal fluid by enzyme immunoassay.

Conclusions:

1. In all groups of patients, regardless of the clinical form of retinitis pigmentosa and age of the patients were followed statistically significant changes of hemodynamic parameters, which indicated a worsening ocular blood flow.
2. The level of TNF- α in the lacrimal fluid was observed increased 5,3 times more frequently than in serum of patients with different forms of retinitis pigmentosa and 1,9 times more frequently in patients aged 25-45 years than after 45 years. There was no statistically significant difference in the level of IL-1 β with controls in both lacrimal fluid and in the serum.
3. The results suggest a role of vascular factor during retinitis pigmentosa and the need for the continuation of the research.

Для корреспонденции:

Касимов Эльмар Мустафа оглы, доктор медицинских наук, профессор, директор Национального Центра Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой
Мамедзаде Афет Насиб кызы, кандидат медицинских наук, врач-офтальмог отдела лучевой диагностики

Адрес: AZ1000, г.Баку, ул. Джавадхана, 32/15.

Тел.: (99412) 569-91-36, (99412) 569-91-37

Email: administrator@eye.az : www.eye.az



Vigadexa™ 

(moxifloxacin hydrochloride 0,5% və dexamethasone phosphate 0,1%) Steril Oftalmoloji Məhlul

İnkişafı təmin edən kombinasiya

