

О ВОЗМОЖНОЙ РОЛИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОГО СИНДРОМА

Валерий Вячеславович ЧЕРНЫХ¹, Елена Владиленовна ЕГОРОВА¹, Ольга Викторовна ЕРМАКОВА¹, Андрей Владимирович БЕТКЕ¹, Ольга Олеговна ОБУХОВА², Александр Николаевич ТРУНОВ²

¹Новосибирский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии» 630071, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

²Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

При обследовании слезной жидкости 56 пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом (ПЭС) установлено достоверное повышение концентраций ИЛ-6, ИЛ-10, острофазового белка лактоферрина, коэффициента соотношения концентраций ИЛ-6/ИЛ-10 и секреторного иммуноглобулина класса А в слезной жидкости, что может свидетельствовать о роли активации иммуновоспалительного процесса в механизмах развития ПЭС.

Ключевые слова: псевдоэксфолиативный синдром, иммуновоспалительный процесс.

Псевдоэксфолиативный синдром — возраст-ассоциированная системная патология, создающая неблагоприятный фон для развития целого ряда глазных заболеваний, наиболее частым из которых является катаракта. Лидирует помутнение хрусталика, которое встречается более чем у половины больных. Второе по распространенности заболевание при ПЭС — глаукома, которая диагностируется приблизительно в шесть раз чаще, чем в обычной популяции. Риск развития глаукомы при ПЭС возрастает вдвое каждые 5–10 лет [1–6].

Распространенность ПЭС существенно варьирует в различных регионах, однако по данным современных исследований, в мире насчитывается более 70 миллионов человек, страдающих данным синдромом.

В современной офтальмологии до настоящего времени отсутствует единая теория патогенеза ПЭС, а существующие концепции, такие как теория амилоидоза, базальных мембран и эластических микрофибрилл, не полностью отвечают на вопросы, связанные с механизмами возникновения и развития этого синдрома [1, 2, 5, 7].

Только в последние годы проявились научные публикации, посвященные изучению роли иммунометаболических и воспалительных процессов в патогенезе ПЭС, а представленные в них данные остаются дискуссионными и требуют дальнейшего углубленного изучения,

что и определило цель настоящего исследования, связанную с изучением активности локального иммуновоспалительного процесса при изучаемом патологическом процессе [5, 8].

Материалы и методы

Учитывая, что пациенты с ПЭС без других заболеваний органа зрения крайне редко обращаются в специализированные офтальмологические учреждения, в соответствии с целью настоящего исследования на базе Новосибирского филиала ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии» было обследовано 56 пациентов (112 глаз) с псевдоэксфолиативным синдромом и катарактой на одном глазу и с ПЭС без катаракты или с начальными признаками ее на другом. Средний возраст обследованных составил 70,5 лет (от 56 до 86 лет), женщин было 39, мужчин — 17. На стороне, где катаракта была более выражена, скорректированная острота зрения составляла 0,01–0,1, на парном глазу, с начальными признаками катаракты, — 0,7–1,0.

Диагнозы обследованным пациентам были верифицированы заместителем директора по лечебной работе канд.м.н. Е.В. Егоровой.

У всех пациентов было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях и согласие этического комитета на проведение исследования.

Известно, что ПЭС в 99% случаев развивается на обоих глазах, таким образом, парный глаз обследованных пациентов с катарактой

Черных В.В. — д.м.н., директор, e-mail: rimta@eyemicrosurgery.nsc.ru

Егорова Е.В. — канд.м.н., зам. директора по лечебной работе

Ермакова О.В. — врач-офтальмолог

Бетке А.В. — врач-офтальмолог

Обухова О.О. — канд.м.н., старш.н.с. лаборатории иммунологии

Трунов А.Н. — д.м.н., проф., руководитель лаборатории иммунологии e-mail: trunov1963@yandex.ru

можно считать наиболее приемлемым объектом для оценки содержания и баланса изучаемых иммунобиохимических показателей при ПЭС.

Всем пациентам проводилось стандартное для диагностики этого патологического процесса офтальмологическое обследование: рефрактометрия, визометрия, периметрия, тонометрия, микрогониоскопия, биомикроофтальмоскопия, ультразвуковые исследования (α -сканирование, β -сканирование, ультразвуковая биомикроскопия), оптическая когерентная томография зрительного нерва и макулы.

Забор слезной жидкости проводился из обоих глаз обследованного пациента, его выполняли из нижнего конъюнктивального свода, слеза набиралась микроканюлей в сухую герметичную пробирку. В слезной жидкости всех пациентов на коммерческих тест-системах по инструкции производителя было проведено определение концентрации ИЛ-6, ИЛ-10 (тест-системы ООО «Цитокин», Санкт-Петербург), острофазового белка лактоферрина и секреторного IgA (тест-системы ЗАО «Вектор-БЕСТ», Новосибирск). Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» при длине волны 450 нм.

В качестве нормативных значений тестируемых показателей были взяты результаты обследования 20 «практически здоровых» сотрудников Новосибирского филиала МНТК «Микрохирургия глаза».

Обработку результатов исследования проводили методами вариационной статистики. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — ошибка среднего арифметического значения. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Во всех случаях имела место асимметрия клинической картины (рис. 1, 2). Роговица более пораженного псевдоэксфолиативным синдромом глаза при наружном осмотре не отличалась от парного, однако исследования показали, что плотность эндотелиальных клеток в нем была ниже. Отдельные псевдоэксфолиации и их конгломераты, а также гранулы пигмента часто обнаруживались на эндотелии. Легче обнаружить эти изменения при большом увеличении в отраженном свете. Отложения на эндотелии роговицы, как правило, расположены равномерно, без какой-либо типичной локализации. Со стороны радужки отмечалось отложение псевдоэксфолиативного материала по зрач-

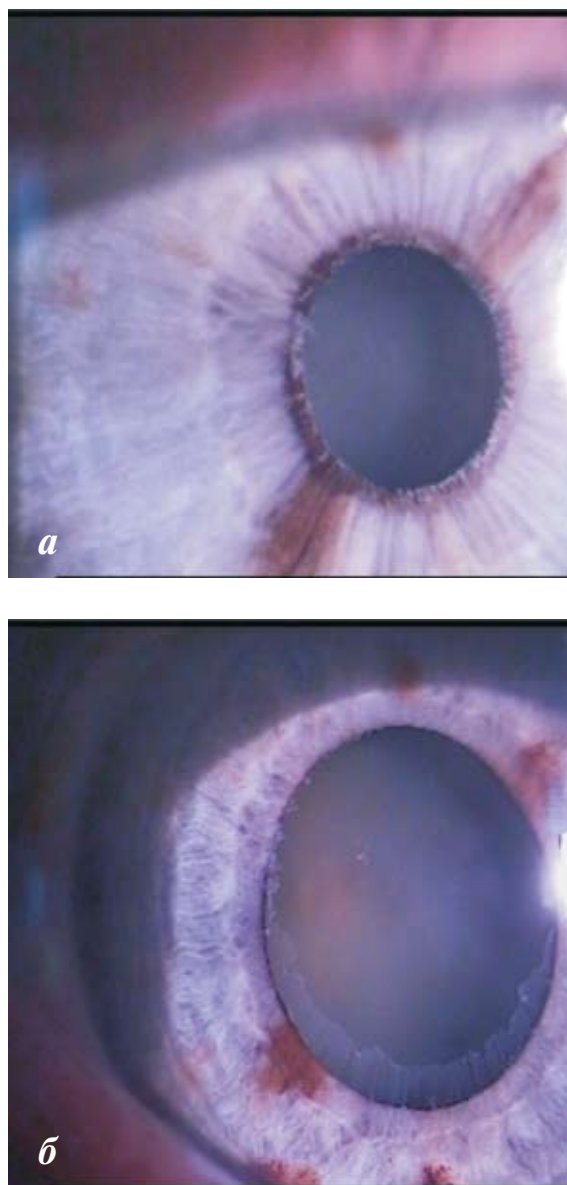


Рис. 1. Псевдоэксфолиативный синдром и катаракта; б — медикаментозный мидриаз (этот же глаз).

ковому краю, вымывание пигмента зрачковой каймы, дистрофия зрачкового пояса, отложение гранул пигмента на поверхности радужки. Нарушение диафрагмальной функции радужки, проявляющееся менее выраженным медикаментозным мидриазом, было типично для глаз с выраженным ПЭС. Во всех случаях отмечалась асимметрия медикаментозного мидриаза в зависимости от выраженности псевдоэксфолиативного процесса на парных глазах.

Степень пигментации в углу передней камеры коррелировала с выраженностью ПЭС. Частой находкой было отложение в ней псевдоэксфолиативного материала.

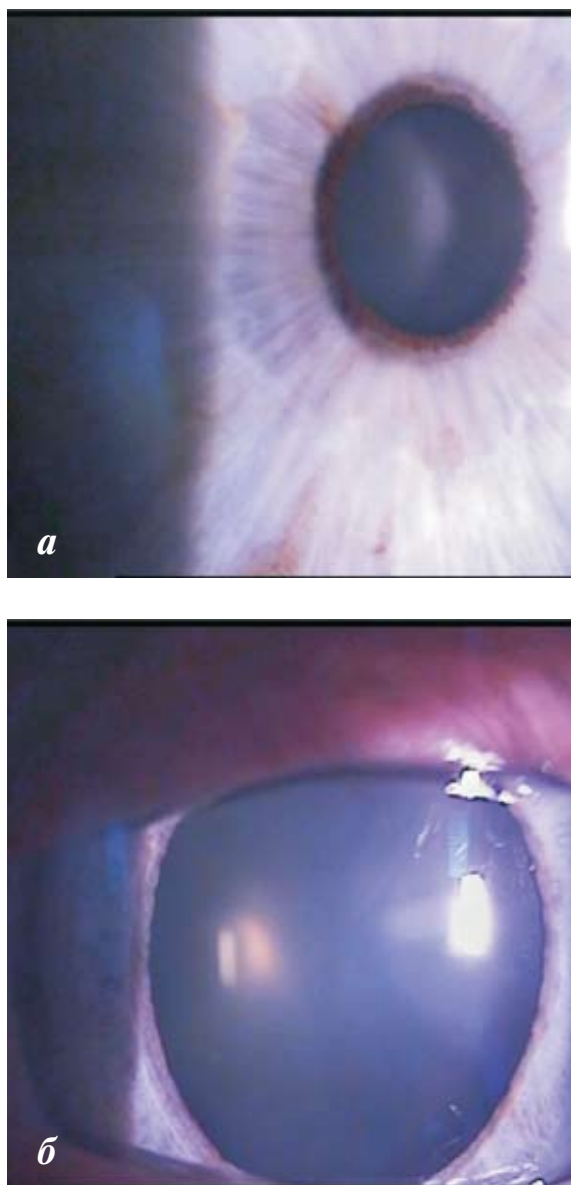


Рис. 2. Парный глаз. Начальные признаки псевдоэкссфолиативного синдрома и начальная катаракта; б — медикаментозный мидриаз (этот же глаз).

Изменения на передней капсуле хрусталика носили типичный характер: псевдоэкссфолиации формировали кольцо, соответствующее диаметру зрачка. Помутнения хрусталика были ядерными, с плотностью ядра III–IV, и диффузными без преобладания какой либо из форм.

Парный глаз выглядел либо интактным, либо имел единичные отложения псевдоэкссфолиаций по зрачковому краю, видимые на большом увеличении. Однако при максимальном мидриазе во всех случаях удавалось обнаружить отдельные псевдоэкссфолиации на капсуле хрусталика, гранулы меланина на радужке и при-

знаки вымывания пигмента из зрачковой каймы. В хрусталике на парном глазу имелись признаки начальной катаракты, от единичных вакуолей до незначительных помутнений коры и ядра.

В результате исследования слезной жидкости обследованных пациентов были получены следующие данные (**рис. 3а**): в слезной жидкости, полученной из глаз пациентов с ПЭС, концентрация ИЛ-6, участвующего в процессах реализации воспалительных процессов, регуляции синтеза ИЛ-1 β , активации гуморального звена иммунной системы, составила $49,3 \pm 4,81$ пг/мл, что было достоверно выше нормативных значений показателя ($9,2 \pm 2,4$ пг/мл), $p < 0,05$. В слезной жидкости, полученной из глаз пациентов, на которых был установлен диагноз ПЭС и катаракта, концентрация ИЛ-6 составила $58,7 \pm 5,99$ пг/мл, что также было значимо выше нормативных значений показателя ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе полученных данных различий между концентрацией ИЛ-6 в слезной жидкости, полученной из глаз с ПЭС и из глаз с ПЭС с катарактой, выявлено не было.

Следующим этапом настоящего исследования было определение в слезной жидкости содержания ИЛ-10 (**рис. 3б**). В слезной

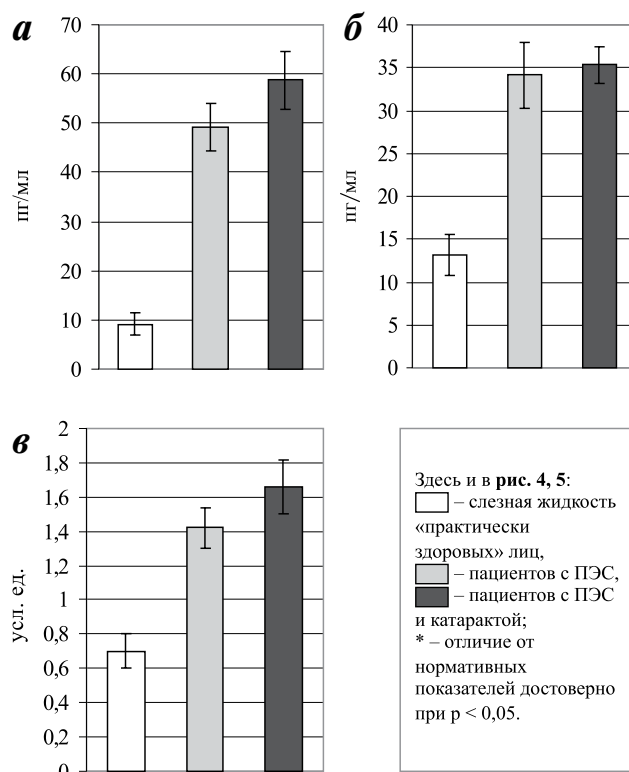


Рис. 3. Концентрация ИЛ-6 (а), ИЛ-10 (б) и соотношение концентраций ИЛ-6/ИЛ-10 (в) в слезной жидкости из глаз обследованных пациентов

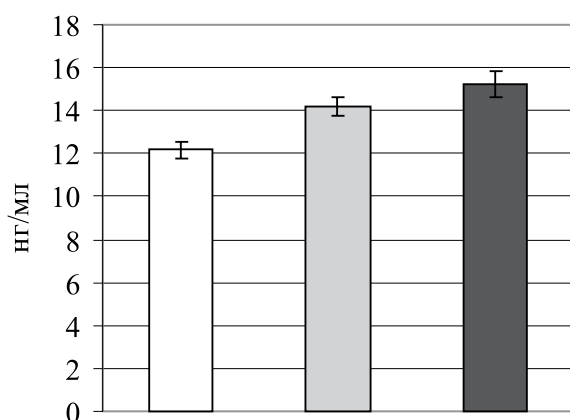


Рис. 4. Концентрация лактоферрина в слезной жидкости из глаз обследованных пациентов

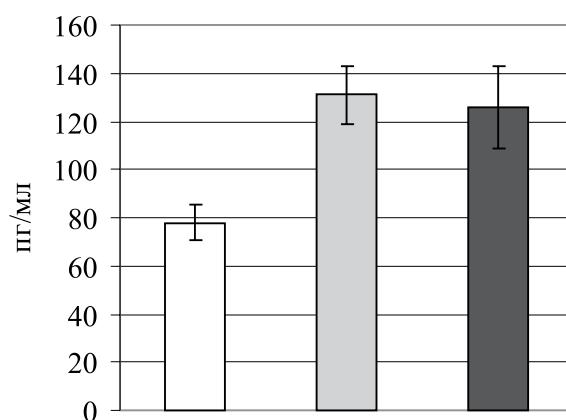


Рис. 5. Концентрация sIgA в слезной жидкости из глаз обследованных пациентов

жидкости, полученной из глаз пациентов с ПЭС, концентрация ИЛ-10, цитокина, обладающего противовоспалительной активностью, составила $34,14 \pm 3,8$ пг/мл, что было достоверно выше нормативных значений показателя ($13,1 \pm 2,4$ пг/мл), $p < 0,05$. В слезной жидкости, полученной из глаз пациентов, на которых был установлен диагноз ПЭС и катаракта, концентрация ИЛ-10 составила $35,3 \pm 2,19$ пг/мл, что также было значимо выше нормативных значений показателя ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе полученных данных различий между концентрацией ИЛ-10 в слезной жидкости, полученной из глаз с ПЭС и из глаз с ПЭС с катарактой, выявлено не было.

Важным маркером активности воспалительного процесса является баланс цитокинов, обладающих про- и противовоспалительной активностью. В связи с этим в исследовании был выведен коэффициент соотношения содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (рис. 3в).

В слезной жидкости, полученной из глаз пациентов с ПЭС, коэффициент соотношения концентраций ИЛ-6/ИЛ-10 составил $1,42 \pm 0,12$ усл. ед., что было достоверно выше нормативных значений показателя ($0,7 \pm 0,1$ пг/мл), $p < 0,05$. В слезной жидкости, полученной из глаз пациентов, на которых был установлен диагноз ПЭС и катаракта, коэффициент соотношения концентраций ИЛ-6/ИЛ-10 составил $1,66 \pm 0,16$ усл. ед., что также было значимо выше нормативных значений показателя ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе полученных данных различий между коэффициентом соотношения концентраций ИЛ-6/ИЛ-10 в слезной жидкости, полученной из глаз с ПЭС и из глаз с ПЭС с катарактой, выявлено не было.

В слезной жидкости, полученной из глаз пациентов с ПЭС, концентрация острофазового белка лактоферрина, отражающего активность воспалительного процесса и способного регулировать синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6, составила $14,19 \pm 0,46$ мкг/мл, что было достоверно выше нормативных значений показателя ($12,16 \pm 0,35$ мкг/мл), $p < 0,05$. В слезной жидкости, полученной из глаз пациентов, на которых был установлен диагноз ПЭС и катаракта, концентрация лактоферрина составила $15,21 \pm 0,62$ мкг/мл, что также было значимо выше нормативных значений показателя ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе полученных данных различий между концентрацией острофазового белка лактоферрина в слезной жидкости, полученной из глаз с ПЭС и из глаз с ПЭС с катарактой, выявлено не было.

Следующим этапом настоящего исследования было определение содержания в слезной жидкости обследованных пациентов секреторного иммуноглобулина А (sIgA) (рис. 5).

В слезной жидкости, полученной из глаз пациентов с ПЭС, концентрация sIgA, являющегося маркером активации гуморального звена иммунной системы на локальном уровне, составила 131 ± 12 мг/мл, что было достоверно выше нормативных значений показателя (78 ± 7 мг/мл), $p < 0,05$. В слезной жидкости, полученной из глаз пациентов, на которых был установлен диагноз ПЭС и катаракта, концентрация sIgA составила 126 ± 17 мг/мл, что также было значимо выше нормативных значений показателя ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе полученных данных различий между концентрацией sIgA в слезной жидкости, полученной из глаз с ПЭС и из глаз с ПЭС с катарактой, выявлено не было.

В результате проведенных исследований было показано, что у пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом и с ПЭС с катарактой на одном глазу в слезной жидкости определяется достоверное повышение концентраций ИЛ-6, ИЛ-10, острофазового белка лактоферрина, коэффициента соотношения концентраций ИЛ-6/ИЛ-10 и секреторного иммуноглобулина класса А, что может свидетельствовать о роли активации иммунновоспалительного процесса в механизмах развития ПЭС и подтверждает актуальность дальнейших исследований в этой области. Установлено, что наличие у пациентов сенильной катаракты не влияет на содержание ИЛ-6, ИЛ-10, лактоферрина и sIgA, о чем свидетельствует отсутствие достоверных различий между концентрациями определяемых показателей в слезной жидкости, полученной из глаз с ПЭС и из глаз с ПЭС и сенильной катарактой.

Литература

1. Ермилов В.В. Амилоидоз глаза (клинико-морфологическая характеристика): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1994. 39 с.
Ermiлов V.V. Eye amyloidosis (clinicopathologic characteristic): Abstract ... cand. of med. science. M., 1994. 39 p.
2. Зянгилова Г.Г., Антонова О.В. Особенности катаракто- и глаукомогенеза при локальном старческом амилоидозе с псевдоэксфолиативным синдромом // Глаукома: реальность и перспективы: Сб. науч. ст. по матер. науч.-практ. конф. М., 2008. 42–46.
Ziangirova G.G., Antonova O.V. Characteristics of cataract- and glaucomagenesis by local gerontic amyloidosis with a pseudoexfoliative syndrome // Glaucoma: reality and prospects: Coll-n of research papers by materials if sc.-pract.conf. M., 2008. 42–46.
3. Кроль Д.С. Псевдоэксфолиативный синдром и эксфолиативная глаукома: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1970.
Krol D.S. Pseudoexfoliative syndrome and exfoliative glaucoma: Abstract ... doct. med. science. M., 1970.
4. Курешева Н.И., Страхов В.В., Рябцева А.А., Чигованина Н.П. Псевдоэксфолиативная глаукома: распространенность, заболеваемость и инвалидность в Центральном регионе России // Актуальные проблемы офтальмологии: VII Всеросс. науч.-практ. конф. М., 2004. 13–15.
Kurischeva N.I., Strahov V.V., Riabtcheva A.A., Chigovanina N.P. Pseudoexfoliative glaucoma: prevalence, sickness rate and disablement in Central region of Russia // Relevant problems of ophthalmology: VII All-russ. sc.-pract. conf. M., 2004. 13–15.
5. Курешева Н.И. Псевдоэксфолиативный синдром и псевдоэксфолиативная глаукома: Учеб.-метод. пособие. М., 2008. 62 с.
Kurischeva N.I. Pseudoexfoliative syndrome and exfoliative glaucoma: Methodical manual. M., 2008. 62 p.
6. Obuchowska I., Bryl-Przybylska A., Mariak Z. Pseudoexfoliation syndrome in patients scheduled for cataract surgery // Klin. Oczna. 2006. 108. (10–12). 397–400.
7. Тачиева Е.С. Псевдоэксфолиативный синдром: клинико-морфологические особенности, лечение псевдоэксфолиативной глаукомы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
Tachieva E.S. Pseudoexfoliative syndrome: clinicopathologic features, treatment of exfoliative glaucoma: Abstract ... cand. of med. science. M., 2004.
8. Мальцев Э.В., Павлюченко К.П. Биологические особенности и заболевания хрусталика. Одесса: Астропринт, 2002. 448 с.
Maltchev E.V., Pavluchenko K.P. Biological features and diseases of lens: Monograph. Odessa: Astroprint, 2002. 448 p.

ABOUT A POSSIBLE ROLE OF IMMUNE DISORDERS IN PATHOGENY OF THE PSEUDOEXFOLIATIVE SYNDROME

Valery Vyacheslavich CHERNYKH¹, Elena Vladilenovna EGOROVA¹, Olga Viktorovna ERMAKOVA¹, Andrei Vladimirovich BETKE¹, Olga Olegovna OBUKHOVA², Aleksandr Nikolaevich TRUNOV²

¹Novosibirsk Branch of the academician S.N. Fyodorov Federal State Institution «Intersectoral Research and Technology Complex «Eye microsurgery» of Rosmedtechnology»
10, Kolkhidskaya str., Novosibirsk, 630071

²Scientific Center for Clinical and Experimental Medicine SB RAMS
2, Timakov str., Novosibirsk, 630117

By observation of the lacrimal liquid of 56 patients suffering from the pseudoexfoliative syndrome it was determined a significant increase of concentration of IL-6, IL-10, protein lactoferrin in acute phase, ratio's coefficient of IL-6/IL-10 and secretory immunoglobulin of A-class concentrations in lacrimal liquid. It can be evidence of activation's role of immuno-inflammatory process in mechanism of development of the pseudoexfoliative syndrome.

Key words: pseudoexfoliative syndrome, immuno-inflammatory process.

Chernykh V.V. — doctor of Medical sciences, director, e-mail rimma@eyemicrosurgery.nsc.ru

Egorova E.V. — candidate of Medicine, zam. director on medical work

Ermakova O.V. — ophthalmologist

Betke A.V. — ophthalmologist

Obukhova O.O. — candidate of Medicine, senior scientific employee of the laboratory Immunology

Trunov A.N. — doctor of Medical sciences, professor, head of the laboratory of Immunology, e-mail: trunov1963@yandex.ru