

ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ОТСЛОЙКЕ СЕТЧАТКИ

**Валерий Вячеславович ЧЕРНЫХ¹, Евгений Валерьевич СМИРНОВ¹, Ольга Михайловна ГОРБЕНКО²,
Аля Петровна ШВАЮК², 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

Обследовано 70 пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки. В слезной и субретинальной жидкостях проводилось определение концентраций ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, лактоферрина, секреторного IgA, аутоантител (ААТ) к антигенам нативной ДНК (нДНК). В результате проведенных исследований было показано, что в механизмах развития отслойки сетчатки значимую роль играет активация локального воспалительного процесса.

Ключевые слова: регматогенная отслойка сетчатки, воспаление, цитокины.

Среди причин слабовидения, слепоты и инвалидизации лиц трудоспособного возраста одно из значимых мест занимает отслойка сетчатки. По данным исследований, частота регматогенной отслойки сетчатки составляет 10 случаев на 100 000 населения в год (при отсутствии у пациентов офтальмологических операций или травм в анамнезе), а к факторам риска развития относят хирургическое лечение катаракты, миопию высокой степени, травмы глаза, хориоретинальные дистрофии. Ежегодные показатели инвалидизации пациентов с отслойкой сетчатки составляют 2–9% [1–3].

По мнению многих исследователей, в основе развития отслойки сетчатки лежат нарушения баланса физических и метаболических факторов, определяющих плотное прилегание нейросенсорной сетчатки к подлежащему пигментному эпителию. В механизмах развития патологического процесса дискутируется роль наследственных, гемодинамических, механических и метаболических факторов [3–5].

Известно, что при своевременно начатом хирургическом лечении с использованием современных микроинвазивных методик анатомическое прилегание сетчатки может быть достигнуто в 90–95% случаев, однако у 30% пролеченных пациентов острота зрения остается 0,4 или ниже, а реабилитационный период клинически характеризуется активностью воспалительных и пролиферативных процессов и остается длительным, что в ряде случаев провоцирует рецидивы отслойки сетчатки [6, 7].

Только в последние годы проявились научные публикации, посвященные изучению роли иммунновоспалительных процессов в патогенезе отслойки сетчатки [7–9].

Однако представленные в них данные остаются дискуссионными и требуют дальнейшего углубленного изучения, что и определило цель настоящего исследования, связанную с изучением активности локального воспалительного процесса при регматогенной отслойке сетчатки.

Материалы и методы

В соответствии с целью исследования на базе Новосибирского филиала ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии» был обследовано 70 пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки стадии С-2 — С-3 в возрасте от 45 до 60 лет. Среди них количество женщин составило 44, а мужчин — 26.

Диагнозы обследованным пациентам были верифицированы заведующим отделением Е.В. Смирновым. У всех пациентов было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях и согласие этического комитета на проведение исследования, исследования выполнены в соответствии с нормами Хельсинкской Декларации (2000 г.). Всем пациентам проводилось стандартное для диагностики этого патологического процесса офтальмологическое обследование, включающее визометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, ультразвуковое исследование глаза, когерентную томографию.

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

Смирнов Е.В. — зав. отделением витреоретинальной хирургии

Горбенко О.М. — канд.б.н., старш.н.с.

Шваюк А.П. — канд.б.н., старш.н.с.

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

Забор слезной жидкости выполняли из нижнего конъюнктивального свода до операции, слеза набиралась микроканюлей в сухую герметичную пробирку. Субретинальная жидкость забиралась во время операции канюлей 25 G из субретинального пространства. В качестве нормативных значений тестируемых показателей были взяты результаты обследования 20 «практически здоровых» сотрудников Новосибирского филиала МНТК «Микрохирургия глаза».

Определение концентраций интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 в слезной и субретинальной жидкостях выполнялось по инструкции производителя на коммерческих тест-системах ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург), содержание лактоферрина в слезной и субретинальной жидкостях и секреторного IgA в слезной жидкости — на коммерческих тест-системах производства ЗАО «Вектор-БЕСТ» (Новосибирск), концентрации аутоантител к антигенам нативной ДНК в слезной жидкости — на тест-системах «ДНК-ТЕСТ» (ПМЦ СибНИРкомплект, Россия). Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» (Россия) при длине волны 450 нм.

Полученные цифровые данные подвергнуты математическому анализу, вычислялись среднее арифметическое значение (M) и ошибка среднего арифметического значения (m). В работе использовались методы непараметрической статистики. Значимость различий вариационных рядов в связанных попарно выборках оценивалась с помощью U-критерия Вилкоксона — Манна, корреляция показателей вычислялась по методу Спирмена. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

В результате проведенного исследования были получены следующие данные.

Значение содержания основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , определяющего активность воспалительного процесса, в слезной жидкости обследованных пациентов составило $73,7 \pm 16$ пг/мл, что было выше значений показателя в группе «практически здоровых» людей (нормативных) — $16,2 \pm 3,4$ пг/мл, и достоверно от них отличалось ($p < 0,05$). В субретинальной жидкости содержание ИЛ-1 β составило $47,5 \pm 4,9$ пг/мл, что было ниже его концентраций в слезной жидкости ($p < 0,05$).

Содержание ИЛ-6, участвующего в процессах хронизации воспалительных процессов, регуляции синтеза ИЛ-1 β , в слезной жидкости пациентов с регматогенной отслойкой сет-

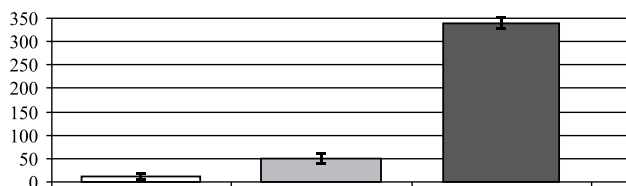


Рис. 1. Содержание ИЛ-6 (пг/мл) в слезной и субретинальной жидкостях у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки. Здесь и на рис. 2:

- — Норма (слезная жидкость),
- ▒ — Слезная жидкость,
- — Субретинальная жидкость.

чатки было выше уровней нормативных значений показателя и достоверно от них отличалось ($p < 0,05$). В субретинальной жидкости содержание ИЛ-6 было выше, чем в слезной жидкости ($p < 0,05$). Графически данные представлены на **рисунке 1**.

Следующим этапом настоящего исследования было определение в слезной и субретинальной жидкостях концентраций ИЛ-4 и ИЛ-10, цитокинов, способных влиять на активность воспалительного процесса.

Содержание ИЛ-4 в слезной жидкости пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки составило $11,6 \pm 0,8$ пг/мл, достоверно не отличаясь от нормативных значений показателя ($14,9 \pm 3,1$ пг/мл), в субретинальной жидкости — $8,4 \pm 0,5$ пг/мл, что было ниже концентраций изучаемого цитокина в слезной жидкости ($p < 0,05$).

Концентрация ИЛ-10 в слезной жидкости пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки составила $16,2 \pm 3,1$ пг/мл, что достоверно не отличалось ни от нормативных значений показателя ($13,1 \pm 2,4$ пг/мл), ни от его содержания в субретинальной жидкости ($14,5 \pm 1,58$ пг/мл).

Важным маркером активности воспалительного процесса является баланс цитокинов, обладающих про- и противовоспалительной активностью. В связи с этим в исследовании был выведен коэффициент соотношения содержания ИЛ-1 β к ИЛ-4.

В слезной жидкости пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки значение коэффициента соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-4 было достоверно выше нормативных значений показателя ($p < 0,05$) и не отличалось от величины коэффициента, полученного в субретинальной жидкости. Графически данные представлены на **рисунке 2**.

Среднее значение содержания острофазового белка лактоферрина, отражающего активность воспалительного процесса и способного регу-

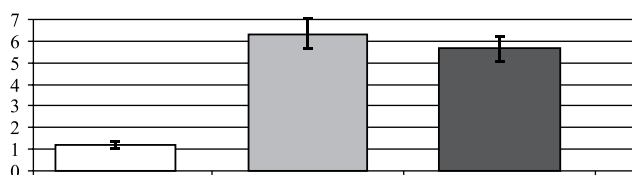


Рис. 2. Коэффициент соотношения содержания ИЛ-1 β /ИЛ-4 (усл. ед.) в слезной и субретинальной жидкостях у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки

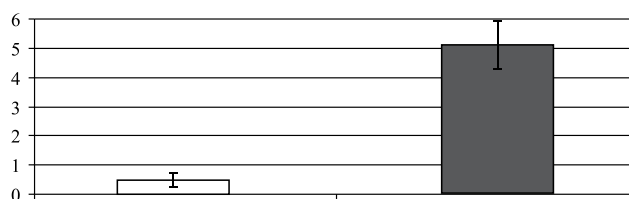


Рис. 3. Содержание ААТ к антигенам нДНК в слезной жидкости пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки

лизовать синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6, в слезной жидкости пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки составило 25535 ± 412 нг/мл, что было достоверно выше нормативных значений показателя (12157 ± 349 нг/мл, $p < 0,05$). Концентрация лактоферрина в субретинальной жидкости была ниже, чем в слезной жидкости (15896 ± 560 нг/мл, $p < 0,05$).

Следующим этапом настоящего исследования было определение в слезной жидкости пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки содержания аутоантител к антигенам нативной ДНК и секреторного иммуноглобулина А.

Содержание аутоантител к антигенам нативной ДНК, отражающее активность клеточной деструкции, в слезной жидкости было достоверно выше нормативных значений показателя ($p < 0,05$). Графически данные представлены на рисунке 3.

Концентрация секреторного иммуноглобулина А, являющегося маркером активации гуморального звена иммунной системы на локальном уровне, в слезной жидкости пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки составила 201 ± 15 мг/мл, что было достоверно выше нормативных значений изучаемого показателя ($78 \pm 7,2$ мг/мл), $p < 0,05$.

При проведении корреляционного анализа были обнаружены следующие закономерности. В слезной жидкости пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки выявлены прямые достоверные корреляционные взаимосвязи между концентрациями ИЛ-1 β и ИЛ-4 ($r = 0,5$, $p < 0,05$), ИЛ-1 β и лактоферрина ($r = 0,5$, $p < 0,05$), ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($r = 0,35$, $p < 0,05$), ИЛ-4 и ААТ к антигенам нДНК ($r = 0,5$, $p < 0,05$), лактоферрина и ААТ к антигенам нДНК ($r = 0,35$, $p < 0,05$). Указанные корреляции отражают взаимосвязь между активностью воспалительного процесса, активацией гуморального звена иммунной системы и развитием аутоиммунного реагирования в патогенезе регматогенной отслойкой сетчатки.

Кроме того, были выявлены прямые достоверные корреляционные взаимосвязи между концентрациями в слезной и субретинальной жидкостях провоспалительного цитокина ИЛ-1 β ($r = 0,7$, $p < 0,05$), ИЛ-6 ($r = 0,53$, $p < 0,05$), острофазового белка лактоферрина ($r = 0,47$, $p < 0,05$).

В результате проведенных исследований было установлено, что в патогенезе регматогенной отслойкой сетчатки значимую роль играет активация локального воспалительного процесса. Указанное заключение подтверждается достоверным повышением содержания в субретинальной и слезной жидкостях обследованных пациентов маркеров клеточной деструкции — аутоантител к антигенам нативной ДНК, концентраций цитокинов, обладающих провоспалительной активностью — ИЛ-1 β , ИЛ-6, острофазового белка лактоферрина, а также коэффициента соотношения цитокинов, обладающих про- и противовоспалительной активностью — ИЛ-1 β /ИЛ-4. Тестируемое повышение содержания секреторного иммуноглобулина класса А может быть расценено как активация гуморального звена иммунной системы, связанная с необходимостью утилизировать антигены, попадающие в циркуляцию в результате клеточной деструкции при развитии воспалительного процесса при отслойке сетчатки.

Выявленные корреляционные взаимосвязи между концентрациями изучаемых показателей в исследуемых биологических жидкостях свидетельствуют о возможности использования наиболее доступной для исследования слезной жидкости для оценки активности воспалительного процесса в органе зрения.

Установленная активность локального воспалительного процесса у обследованных пациентов подтверждает необходимость включения в комплексную терапию отслойки сетчатки, кроме стандартных методов хирургического лечения, препаратов, способных оказывать нормализующее влияние на выраженность воспалительного процесса.

Литература

1. Кривошеина О.И. Локальные и системные нарушения иммунитета при пролиферативной витреоретинопатии // Вестн. офтальмол. 2007. (4). 51–54.
2. Krivosheina O.I. Local and systemic violations of immunity in the proliferative vitreoretinopathy // Vestn. oftalmol. 2007. (4). 51–54.
3. Coppe A.M., Lapucci G. Posterior vitreous detachment and retinal detachment following cataract extraction // Curr. Opin. Ophthalmol. 2008. 19. 239–242.
4. Zhioua R., Ammous I, Errais K et al. Frequency, characteristics, and risk factors of late recurrence of retinal detachment // Eur. J. Ophthalmol. 2008. (6). 960–964.
5. Ghazi N.G., Green W.R. Pathology and pathogenesis of retinal detachment // Eye. 2002. 16. 411–421.
6. Kang J.H., Park K.A., Shin W.J. Macular hole as a risk factor of choroidal detachment in rhegmatogenous retinal detachment // Korean J. Ophthalmol. 2008. (2). 100–103.
7. Sodhi A., Leung L., Do D.V. et al. Recent trends in the management of rhegmatogenous retinal detachment // Surv. Ophthalmol. 2008. 53. 50–67.
8. Азнабаев М.Т., Суркова В.К., Мальханов В.Б. и др. Уровни цитокинов в сыворотке крови и субретинальной жидкости при регматогенной отслойке сетчатки // Вестн. офтальмол. 2006. (3). 25–27.
9. Aznabaev M.T., Surkova V.K., Malhanov V.B. et al. The levels of cytokines in serum and subretinal fluid with rhegmatogenous retinal detachment // Vestn. oftalmol. 2006. (3). 25–27.
10. Lewandowska-Furmanik M., Pozarowska D., Pozarowski P. TH1/TH2 balance in the subretinal fluid of patients with rhegmatogenous retinal detachment // Med. Sci. Monit. 2002. (7). 526–528.
11. Hirase K., Sugiyama T., Ikeda T. et al. Transforming growth factor beta (2) increases in subretinal fluid in rhegmatogenous retinal detachment with subretinal strands // Ophthalmologica. 2005. (4). 222–225.

FEATURES OF LOCAL INFLAMMATORY PROCESS DURING RETINA DETACHMENT

Valery Vyacheslavovich CHERNYKH¹, Evgeny Valeryvich SMIRNOV¹, Olga Mikhailovna GORBENKO², Alja Petrovna SHVAYK², 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

We examined 70 patients with rhegmatogenous retinal detachment. In the lachrymal and subretinal fluids met the definition of the concentrations of IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, lactoferrin, secretory IgA, autoantibodies to antigens of native DNA It was shown that in the pathogenesis of retinal detachment occurs activation of local inflammatory process.

Key words: rhegmatogenous retinal detachment, inflammation, cytokines.

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

Smirnov E.V. — зав. branch vitreoretinalnoi to surgery

Gorbenko O.M. — candidate of biological sciences, senior researcher

Shvayk A.P. — candidate of biological sciences, senior researcher

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