

УДК 617.735-007.281-07+577.11

© Метелицына И.П., Левицкая Г.В., Гаффари Сахби Бен Мохамед Монсеф, 2011

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКОЙ СЕТЧАТКИ С РАЗНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ

Метелицына И.П., Левицкая Г.В., Гаффари Сахби Бен Мохамед Монсеф

ГУ "Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины", г. Одесса

Вступление. Известна роль цитокинов в иммунопатогенезе различных заболеваний глаз как активных биорегуляторов воспалительных и репаративных процессов [3, 5, 6, 9].

Интерес к изучению роли про- и противовоспалительных цитокинов при регматогенной отслойке сетчатки (РОС) объясняется данными литературы об изменении их профиля при этом заболевании [7, 8, 10]. В связи с этим целесообразно выявление механизмов иммунных нарушений у больных с РОС и их связи с клиническими признаками заболевания, что может расширить знания о патогенетических механизмах повреждения сетчатки при этом заболевании, тем более, что данные об особенностях экспрессии цитокинов при разной клинической картине РОС отсутствуют.

Кроме того, эти исследования могли бы иметь практическое значение в осуществлении мониторинга за состоянием иммунитета больных перед оперативным лечением и в раннем реабилитационном периоде.

В предварительных исследованиях нами было показано, что уровень про- (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в крови больных РОС достоверно выше, чем у здоровых лиц [4].

Цель. Выявить особенности экспрессии цитокинов у больных РОС с разной клинической картиной.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 89 человек (из них 38 мужчин, 51 женщина, возраст в пределах 18-77 лет) с регматогенной отслойкой сетчатки с разной клинической картиной.

Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование.

Уровень интерлейкинов определяли в плазме крови иммуноферментным методом с использованием тест систем и соответствующих инструкций по применению наборов реагентов для количественного определения человеческих интерлейкинов в биологических жидкостях и культуральных средах. Забор крови осуществляли при поступлении пациентов в отдел витреоретинальной и лазерной хирургии ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины».

Анализ уровня цитокинов в крови больных проводили в зависимости от клинических характеристик, основными параметрами среди которых считали следующие: протяженность и высота отслойки, количество и вид разрывов сетчатки, наличие и степень пролиферативной витреоретинопатии (ПВР), острота зрения, разность внутриглазного давления в глазу с отслойкой сетчатки и парным глазом, давность заболевания.

Кроме того учитывали наличие сопутствующей миопии и ее степень, основываясь на данных о том, что одним из факторов риска развития отслойки

сетчатки является миопия высокой степени [11].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6.0. Для попарного сравнения двух групп использовали параметрический критерий Стьюдента с предварительной оценкой нормальности распределения. Для одномоментного сравнения более, чем двух групп использовали критерий Крускала-Уоллиса [2].

Полученные результаты и их обсуждение. Основываясь на полученных нами ранее данных о том, что в целом, концентрация провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6 и противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-10 у больных РОС значительно выше, чем у здоровых лиц предположили, что нарушение экспрессии вышеуказанных цитокинов имеет место в патогенезе данного заболевания. В этой связи нам представилось интересным выяснить имеются ли различия в экспрессии цитокинов у больных с разными клиническими признаками, характеризующими степень тяжести РОС.

Основываясь на клинических признаках отслойки сетчатки, нами был проведен сравнительный анализ результатов определения уровня цитокинов в крови у лиц с РОС. Было выявлено, что у больных уровень определяемых интерлейкинов в крови зависит от протяженности отслоенной сетчатки. Концентрация как про-, так и противовоспалительных цитокинов повышается по мере увеличения протяженности отслойки (от 1 до 3 квадрантов и до полной ее отслойки). Эти различия достоверно значимы по критерию Крускала-Уоллиса ($p=0,0000$; $0,0001$; $0,004$ и $0,000$ для ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10 соответственно).

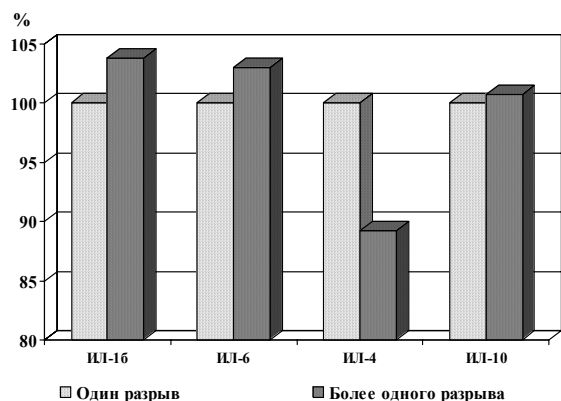


Рис. 1. Уровень интерлейкинов в крови больных РОС с разным количеством разрывов сетчатки (%).

Анализ данных с учетом высоты отслоенной сетчатки выявил аналогичную направленность изменений. Наиболее высокий уровень экспрессии определяемых цитокинов был отмечен при бугристой отслойке, самый низкий – при плоской отслойке сетчатки. Различия также достоверно значимы по критерию Крускала-Уоллиса ($p=0,0001$, $0,0018$,

0,0055 и 0,0005 для ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10 соответственно).

Достоверных различий между уровнем определяемых интерлейкинов в крови больных РОС в группах с одним или с несколькими разрывами не выявлено (рис. 1).

У пациентов с клапанным типом разрыва уро-

вень определяемых провоспалительных цитокинов и противовоспалительного ИЛ-10 в крови достоверно выше ($p=0,002, 0,044$ и $0,003$ для ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-10 соответственно), чем у лиц с дырчатым разрывом или отрывом сетчатки (таблица). Уровень ИЛ-4 в этом случае также выше (на 32%, однако различия не являются достоверными, $p=0,07$).

Таблица. Уровень интерлейкинов (пг/мл) в крови больных РОС с разным видом разрывов сетчатки

Вид разрыва сетчатки	Стат. показатели	ИЛ-1β	ИЛ-6	ИЛ-4	ИЛ-10
Дырчатый разрыв, отрыв	n	25	25	25	24
	M±SD	2,52±1,44	7,02±2,96	2,60±1,49	90,60±46,08
Клапанный разрыв	n	63	63	63	63
	M±SD	3,86±1,94	8,63±3,46	3,43±2,09	134,17±62,67
	p	0,002	0,045	0,077	0,003

Концентрация исследуемых цитокинов в крови больных РОС также зависит от степени пролиферативной витреоретинопатии (ПВР). Анализ этих данных показал наличие достоверной связи между уровнем ИЛ-1, ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных с разной степенью ПВР (по критерию Крускала-Уоллиса $p=0,05, 0,033$ и $0,007$ соответственно). Наиболее выражена экспрессия цитокинов у лиц с ПВР степени С. Уровень провоспалительного ИЛ-6 у этих пациентов также повышен относительно соответствующих данных у больных с ПВР степени А, однако различия не достоверны ($p=0,115$).

Анализируя содержание цитокинов в крови больных РОС с учетом остроты зрения (а значит тяжести заболевания по совокупности ряда клинических признаков) нами было выявлено, что у лиц с низкой остротой зрения ($\leq 0,02$) уровень цитокинов достоверно выше, чем у лиц с более высокой остротой зрения ($0,03-0,1$) и особенно – с остротой зрения больше 0,1. Достоверность различий по критерию Крускала-Уоллиса $0,0000; 0,0001; 0,0005$ и $0,0001$ для ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10.

У лиц с различной давностью заболевания (до 30 дней и более 1 месяца) связь между уровнем исследуемых цитокинов в крови не была выявлена (рис. 2).

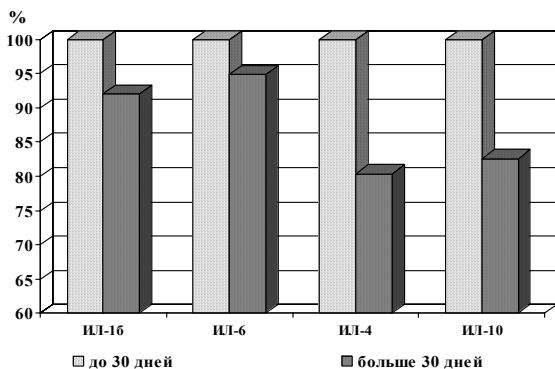


Рис. 2. Уровень интерлейкинов в крови больных РОС с разной давностью заболевания (%).

Основываясь на данных литературы о том, что при миопии чаще встречаются периферические витреохориоретинальные дистрофии, наличие которых существенно повышает риск развития отслойки сетчатки [1], нами проведен сравнительный анализ уровня цитокинов в крови больных РОС без и с наличием миопии (рис. 3). Достоверных разли-

чий между исследуемыми параметрами в зависимости от наличия миопии, а также от степени ее выраженности нами отмечено не было ($p>0,05$ по критерию Крускала-Уоллиса во всех случаях).

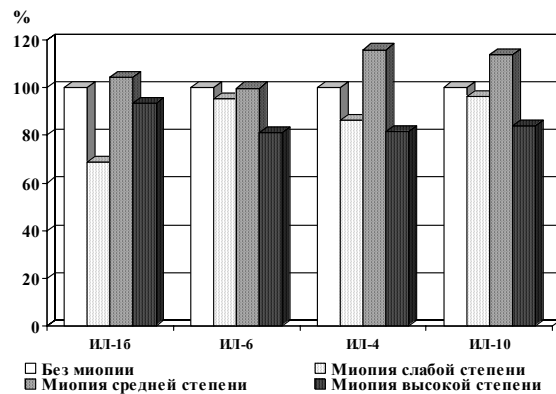
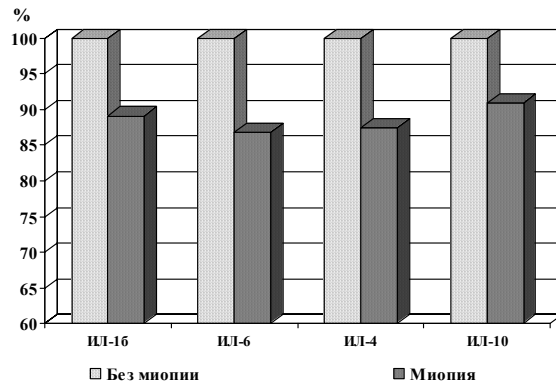


Рис. 3. Уровень интерлейкинов в крови больных РОС без и с наличием миопии (%).

Выводы: 1. У больных РОС уровень провоспалительных ИЛ-1β и ИЛ-6, а также противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 в крови зависит от протяженности отслоенной сетчатки. Их концентрация достоверно повышается по мере увеличения протяженности отслойки.

2. Анализ данных с учетом высоты отслоенной сетчатки выявил аналогичную направленность изменений. Уровень экспрессии определяемых цитокинов был наиболее высоким при бугристой отслойке, самый низкий – при плоской отслойке сетчатки.

3. У пациентов с клапанным типом разрыва уровень определяемых провоспалительных цито-

кинов и противовоспалительного ИЛ-10 в крови достоверно выше, чем у лиц с дырчатым разрывом или отрывом сетчатки.

4. Концентрация исследуемых цитокинов в крови больных РОС зависит от степени пролиферативной витреоретинопатии. Выявлено наличие достоверной связи между уровнем ИЛ-1, ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных с разной степенью ПВР. Наиболее выражена экспрессия цитокинов у лиц с ПВР степени С.

5. У лиц с низкой остротой зрения ($\leq 0,02$) уровень цитокинов достоверно выше, чем у лиц с более высокой остротой зрения (0,03-0,1) и особенно – с остротой зрения больше 0,1.

6. Не было выявлено различий между уровнем определяемых интерлейкинов в крови больных РОС в группах с одним или с несколькими разрывами; у лиц с давностью заболевания до 30 дней и более 1 месяца; у пациентов без и с наличием миопии, а также в зависимости от ее степени.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Алишунин Л.В.** Поиски объективных критериев риска формирования периферических витреоретинальных дистрофий у пациентов с миопией / Л.В. Алишунин, Е.Л. Сорокин, О.В. Данилов // Сборник тезисов IX научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2011».- Москва, 10-11 марта 2011 г.- М.: ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2011.- С. 20-22.
2. **Атраментова Л.О.** Статистичні методи в біології: Підручник / Л.О. Атраментова, О.М. Утевська.- Харків: ХНУ ім. В.Н. Каразіна, 2007.- 288 с.
3. **Мальцев Э.В.** Диабетическая ретинопатия: механизмы развития / Э.В. Мальцев, С.С. Родин, С.Н. Черняева, Махмуд М.Р. Гхоним. // Офтальмолог. журн.- 2003.- № 2.- С. 82-88.
4. **Метелицына И.П.** Уровень некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у больных с регматогенной отслойкой сетчатки / И.П. Метелицына, Г.В. Левицкая, Гаффари Сахби Бен Мохамед Монсеф // Укр. біохім. журн.- 2010.- Т. 82.- № 4 (додаток 2).- С. 131.
5. **Пасечникова Н.В.** Связь между содержанием некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в крови и влаге передней камеры у больных с диабетической ретинопатией / Н.В. Пасечникова, И.П. Метелицына, В.А. Науменко, В.Д. Беляев // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения.- 2010.- Т. 146.- Ч. 1.- С. 151-154.
6. **Сергиенко А.Н.** Изменения цитокинов и кислотности внутриглазных сред в патогенезе пролиферативной витреоретинопатии / А.Н. Сергиенко // Офтальмолог. журн. 2006.- № 3.- С. 148-150.
7. **Слепова О.С.** Роль иммунологических факторов в патогенезе дистрофических заболеваний сетчатки. Анализ современного состояния проблемы / О.С. Слепова // Труды научно-практ. конференции «Офтальмоиммунология. Итоги и перспективы».- М.: Дом печати.- 2007.- С. 255-259.
8. **Смирнов Е.В.** Некоторые аспекты патогенеза регматогенной отслойки сетчатки, связанные с активностью воспалительного процесса, и их коррекция / Е.В. Смирнов, А.Н. Трунов, В.В. Черных // Сборник тезисов VIII научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2010».- Москва, 18-19 марта 2010 г.- М.: ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2010.- С. 142-144.
9. **Шаимова В.А.** Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз (обзор литературы) / В.А. Шаимова // Офтальмохирургия и терапия.- 2004.- Т. 4.- № 3.- С. 30-32.
10. **Hirase K.** Transforming growth factor beta (2) increases in subretinal fluid in rhegmatogenous retinal detachment with subretinal strands / K. Hirase, T. Sugiyama, T. Ikeda et al. // Ophthalmologica.- 2005.- № 4.- P. 222-225.
11. **Zhioua R.** Frequency, characteristics, and risk factors of late recurrence of retinal detachment / R. Zhioua, I. Ammous, K. Errais et al. // Eur. J. Ophthalmol.- 2008.- № 6.- P. 960-964.

Метелицына И.П., Левицкая Г.В., Гаффари Сахби Бен Мохамед Монсеф. Цитокиновый профиль крови у больных регматогенной отслойкой сетчатки с разной клинической картиной // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 3. – С. 119-121.

У больных регматогенной отслойкой сетчатки в крови определен уровень про- (ИЛ-1 β и ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов. Выявлено, что их концентрация достоверно повышается по мере увеличения протяженности и высоты отслойки. У пациентов с клапанным типом разрыва уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 достоверно выше, чем у лиц с дырчатым разрывом или отрывом сетчатки. Показано, что уровень ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-10 повышается при увеличении степени пролиферативной витреоретинопатии (ПВР). У лиц с остротой зрения $\leq 0,02$ уровень цитокинов достоверно выше, чем у лиц с остротой зрения 0,03-0,1 и особенно - с остротой зрения больше 0,1.

Ключевые слова: регматогенная отслойка сетчатки, клиническая картина заболевания, про- и противовоспалительные цитокины, кровь.

Метелицына И.П., Левицкая Г.В., Гаффари Сахби Бен Мохамед Монсеф. Цитокиновый профиль крови у больных регматогенной відшаруванням сітківки з різною клінічною картиною // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 3. – С. 119-121.

У хворих з регматогенним відшаруванням сітківки в крові визначено рівень про- (ІЛ-1 β та ІЛ-6) і протизапальних (ІЛ-4 та ІЛ-10) цитокінів. Виявлено, що їх концентрація достовірно підвищується по мірі збільшення площини та висоти відшарування. У пацієнтів з клапанным типом розриву рівень ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-10 достовірно вище, ніж в осіб з дірчастим розривом або відривом сітківки. Показано, що рівень ІЛ-1 β , ІЛ-4 та ІЛ-10 підвищується при збільшенні ступеня проліферативної вітреоретінопатії. У осіб з гостротою зору $\leq 0,02$ рівень цитокінів достовірно вище, ніж в осіб з гостротою зору 0,03-0,1 і особливо - з гостротою зору більше 0,1.

Ключові слова: регматогенне відшарування сітківки, клінічна картина захворювання, про- та протизапальні цитокіни, кров.

Metelitsyna I.P., Levitskaya G.V., Ghaffari Sahbi ben Mohamed Moncef. Cytokine profile of blood in patients rhegmatogenous retinal detachment with varying clinical picture // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 3. – С. 119-121.

Patients rhegmatogenous retinal detachment in the blood was determined pro- (IL-1 β and IL-6) and antiinflammatory (IL-4 and IL-10) cytokines. Revealed that their concentration is significantly increased with increasing length and height of retinal detachment. In patients with valve type gap level of IL-1 β , IL-6 and IL-10 was significantly higher than in patients with perforated break or retinal detachment. It is shown that the level of IL-1 β , IL-4 and IL-10 increases with the degree of proliferative vitreoretinopathy. Individuals with visual acuity $\leq 0,02$ cytokine levels were significantly higher than in those with visual acuity 0,03-0,1 and especially - with visual acuity greater than 0,1.

Key words: rhegmatogenous retinal detachment, clinical picture, pro- and antiinflammatory cytokines, blood.

Надійшла 14.02.2011 р.

Рецензент: проф. А.М.Петруня