

УДК 617.7-07: 616-005

Нейробиохимические критерии диагностики глазного ишемического синдрома

КАМИЛОВ Х.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии;

КАСЫМОВА М.С., д.м.н., доцент кафедры офтальмологии;

МАХКАМОВА Д.К., старший научный сотрудник кафедры офтальмологии.

Ташкентский институт усовершенствования врачей, 100007, Узбекистан, Ташкент, ул. Паркентская, 51.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучение нарушения уровня нейроспецифического белка S-100 при глазном ишемическом синдроме (ГИС).

МЕТОДЫ. Материалом послужили данные 28 человек в возрасте от 59 до 79 лет. Контрольную группу составили 10 добровольцев без офтальмологической симптоматики, основная группа (2 группа) состояла из 18 пациентов с ГИС. Количество нейроспецифического белка определялось с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа в сыворотке крови (СК) и слезной жидкости (СЖ) на автоматическом электрохемилюминесцентном иммуноанализаторе Cobas e 411 («Roche Diagnostics», Швейцария). Нормальными показателями считали количество белка в жидкости до 0,105 ммоль/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам исследования было выявлено, что у больных контрольной группы показатели белка S-100 в СЖ составили $0,0914 \pm 0,0012$ ммоль/л, в СК — $0,0712 \pm 0,0021$ ммоль/л, что было в пределах нормы. У больных основной группы показатели данного белка в СЖ были повышены у всех больных и составили в среднем $5,871 \pm 0,027$ ммоль/л ($p < 0,005$), в СК нормальные показатели маркера S-100 наблюдали у 18 больных

и в среднем составили $0,0821 \pm 0,0042$ ммоль/л ($p < 0,005$). Отмечали достоверное повышение в 5,9 раза ($p < 0,005$) содержания нейроспецифического белка S-100 в СЖ у пациентов основной группы по сравнению с контрольной. Было выявлено, что увеличение концентрации S-100 в СЖ у больных с ГИС позволяет определить его как маркер повреждения нервных клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Определение и контроль уровня S-100 подтверждает наличие повреждений нервных тканей на ранней стадии, что позволяет обосновать проведение нейропротекторной терапии.

Повышение белка S-100 в СК и СЖ обусловлено нейродегенеративными процессами в головном мозгу и в органе зрения, что было подтверждено МРТ и клиническими данными, включая диагностику ГИС, которая правильно и своевременно определяет состояние волокон зрительного пучка. Это, в свою очередь, позволяет адекватно выбирать тактику и этапность проводимого лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глазной ишемический синдром, диагностика, маркеры ишемии, нейробиохимические критерии диагностики.

ENGLISH

Neurobiochemical criteria for the diagnostics of ocular ischemic syndrome

KAMILOV KH.M., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department;

KASIMOVA M.S., Med.Sc.D., Associate Professor of the Ophthalmology Department;

MAKHKAMOVA D.K., M.D., Senior Research Associate of the Ophthalmology Department.

Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, 51 Parkent st., Tashkent, Uzbekistan, 100007.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Махкамова Дилбар Камалджановна, e-mail: dilbarmk@mail.ru, dilbarmk@gmail.com

Поступила в печать: 14.10.2015

Received for publication: October 14, 2015

ЭФФЕКТИВНОЕ И ДОСТУПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛАУКОМЫ

ДОРЗОПТ

ДОРЗОЛАМИД 2% – 5 мл

Ингибитор
карбоангидразы



ДОРЗОПТ ПЛЮС

ДОРЗОЛАМИД 2%,
ТИМОЛОЛ 0,5% – 5 мл

Фиксированная комбинация
дорзоламида и тимолола



ГЛАУПРОСТ

ЛАТАНОПРОСТ 0,005% – 2,5 мл

Синтетический аналог
простагландина



ДУОПРОСТ

ЛАТАНОПРОСТ 0,005%,
ТИМОЛОЛ 0,5% – 2,5 мл

Фиксированная комбинация
латанопроста и тимолола



Дополнительное улучшение гемодинамики ДЗН
и сетчатки глаза^{1,2}

Дополнительная нейропротекция^{1,3}

¹ Егоров Е.А. и соавт., «Нейропротекторная терапия глаукомы», Москва, изд. Апрель, 2012

² Козлова И.В., Аюлян А.И., Решикова В.С.: «Глаукома» № 2-2012 г.

³ Ходжаев Н.С., Черных В.В., Трунов А. Н.: Клиническая офтальмология № 2-2013 г.

Abstract

PURPOSE: To investigate abnormalities of neurospecific protein S-100 level in patients with ocular ischemic syndrome.

METHODS: The material included 28 people aged 59 to 79 years. Control group consisted of 10 volunteers without ophthalmic symptoms, main group (Group 2) consisted of 18 patients with ocular ischemic syndrome. Neurospecific protein level was determined by means of chemiluminescence immunoassay in blood serum and lacrimal fluid by an automatic electrochemiluminescence immunoassay analyzer Cobas e 411 («Roche Diagnostics», Switzerland). The amount of protein in the fluid up to 0.105 mmol/l was considered a normal value.

RESULTS: The study established that the levels of S-100 in the control group were 0.0914 ± 0.0012 mmol/l in lacrimal fluid and 0.0712 ± 0.0021 mmol/l in blood serum, which was within normal range. In the main group lacrimal levels of S-100 protein were increased in 18 patients and averaged 5.871 ± 0.027 mmol/l ($p < 0.005$), normal serum levels of

S-100 marker were found in 18 patients averaging 0.0821 ± 0.0042 mmol/l ($p < 0.005$). There was a significant increase (by 5.9 times) ($p < 0.005$) of neurospecific protein S-100 in the tear fluid in patients of the main group compared to the control. It was established that an increased lacrimal concentration of S-100 in patients with ocular ischemic syndrome allows to determine it as a marker of nerve cell damage.

CONCLUSION: Identification and control of S-100 level confirms the presence of nerve tissue damage at an early stage, thus justifying a course of neuroprotective therapy. Increased serum and lacrimal levels of protein S-100 are determined by neurodegenerative processes in the brain and the eye — a fact that was confirmed by MRI and clinical data, as well as ocular ischemic syndrome diagnostics, which helps determine the state of the optical fibers correctly and on time. This, in turn, can help adequately choose treatment tactics and stages.

KEYWORDS: ocular ischemic syndrome, diagnosis, ischemia markers, neurobiochemical diagnostic criteria.

В настоящее время в литературе является общепризнанным термин «глазной ишемический синдром» (ГИС), представляющий собой совокупность симптомов хронического ишемического поражения оболочек глазного яблока, сосудов глаза, каротидных артерий единого генеза [1-10]. Синдром широко распространен и заканчивается инвалидизацией больных по зрению (до 40%), в том числе среди лиц молодого возраста.

Учитывая усиленное кровоснабжение папилло-макулярного пучка и темпоральной зоны диска зрительного нерва (ДЗН), верхний и нижний сегменты остаются в худших условиях при хронической гипоксии, и, скорее всего, именно в этих зонах процессы нейродегенерации будут развиваться раньше [2, 11, 12].

Для детального изучения и контроля процессов дегенерации нервных клеток был исследован белок S100, присутствующий в высокой концентрации в клетках нервной системы. Увеличение концентрации данного белка в сыворотке крови (СК) является маркером повреждения нервных клеток [13, 14]. Раннее определение и контроль уровня S-100 позволяет выявить и подтвердить наличие повреждений нервных тканей на ранней стадии, когда возможно успешное лечение. По данным литературы, повышение белка S-100 в СК при нарушениях кровообращения обусловлено активацией микроглии [15]. Было показано, что в ранней фазе церебрального инфаркта микроглиальные клетки в периинфарктной зоне экспрессируют белки семейства S-100 и активно пролиферируют, причем белки экспрессируются не более трех дней после инфаркта. Это говорит о том, что активация постоянной популяции микроглии является ранним ответом нервной ткани на ишемию и может быть использована как ранний маркер повреждения [16].

Слезная жидкость (СЖ) является активной биологической системой, состав которой характеризует обменные процессы глазного яблока, происходящие не только в омываемых ею тканях, но и в организме в целом, важным обстоятельством является также то, что слеза — легкодоступная для исследования биологическая среда. В отличие от большинства других биологических жидкостей организма, ее можно быстро и просто получить для исследования [1, 17].

По данным литературы, нарушения метаболических процессов в органе зрения и соответствующие изменения СЖ могут наступать задолго до манифестации клинических проявлений заболеваний, что открывает широкие возможности для ранней диагностики и профилактики [13]. В связи с этим нами был исследован нейроспецифический белок S-100 в СЖ и СК для раннего выявления процессов нейродегенерации у пациентов с ГИС.

Цель исследования — изучение содержания нейроспецифического белка S-100 в СЖ и СК при ГИС.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 28 человек (11 женщин, 17 мужчин) в возрасте от 59 до 79 лет, средний возраст составил $68,1 \pm 2,7$ года. Контрольную группу (1-я группа) составили 10 добровольцев без офтальмологической симптоматики, идентичной возрастной категории. Основная группа (2-я группа) состояла из 18 пациентов с ГИС.

Всем пациентам проводили комплексное офтальмологическое обследование, которое включало визометрию, тонометрию, компьютерную статическую периметрию (КСП), биомикроскопию, офтальмоскопию диска зрительного нерва

и сетчатки. Компьютерную статическую периметрию проводили с помощью периметра Humphrey Field Analyzer 740i («Carl Zeiss Meditec inc.») по программе центрального и периферического теста (30-2 и 60-4). Все результаты регистрировали с помощью цифровой маркировки с общим анализом индексов MS (общая светочувствительность сетчатки), MD (среднее отклонение светочувствительности сетчатки) и PSD (паттерн стандартное отклонение).

На оптическом когерентном томографе (ОСТ) проводили оценку параметров ДЗН. ОСТ проводили на томографе Cirrus HD-OCT («Zeiss, Spectral Domain Technology») с оценкой толщины слоя нервных волокон области ДЗН и макулярной области. По показаниям проводили магнитно-резонансную томографию мозга с трактографией (МРТ).

Лабораторные исследования крови включали: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), анализ мочи по методу Нечипоренко, развернутый биохимический анализ крови, исследование липидного спектра, ревматоидную панель, TORCH инфекции.

Показатели нейроспецифического белка S100 исследовали в СК и СЖ, так как в литературе на сегодняшний день сведения об изменениях показателей данного белка у пациентов с ГИС в СК и СЖ отсутствуют. Забор крови осуществлялся из локтевой вены в утренние часы, натощак. Количество нейроспецифического белка определяли с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа в СК и СЖ на автоматическом электрохемилюминесцентном иммуноанализаторе Cobas e 411 («Roche Diagnostics», Швейцария). Нормальными показателями следует считать количество белка в жидкости до 0,105 ммоль/л. Всем пациентам по показаниям проводили консультации узких специалистов: невролога, терапевта, кардиолога и ангиохирурга.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли по программе Statistica 8.0. С помощью методов вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента определяли достоверность различий, за статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,005$.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования было выявлено, что у больных контрольной группы показатели белка S-100 в СЖ составили $0,0914 \pm 0,0012$ ммоль/л, в СК — $0,0712 \pm 0,0021$ ммоль/л, что было в пределах нормы. У 18 больных основной группы показатели данного белка в СЖ были повышены у всех больных и составили в среднем $5,871 \pm 0,027$ ммоль/л ($p < 0,005$), в СК нормальные показатели маркера S-100 наблюдались у 18 больных и в среднем составили $0,0821 \pm 0,0042$ ммоль/л ($p < 0,005$). Отмечали

достоверное повышение в 5,9 раза ($p < 0,005$) содержания нейроспецифического белка S-100 в СЖ у пациентов основной группы по сравнению с контрольной.

Тенденция к увеличению маркеров S100 в СЖ, оставаясь при этом в пределах нормы в СК, может указывать на то, что процессы нейродегенерации и ишемии у данных пациентов развивались преимущественно в органе зрения.

Полученные нами данные свидетельствуют о значительном увеличении содержания нейроспецифического белка S100 в СЖ (в 37-40 раз) у пациентов с ГИС, в то время как в общем кровотоке регистрировали нормальные показатели. В литературе имеются сведения о повышенном содержании данного белка в СК у больных глаукомой, но отсутствует какая-либо информация о содержании белка S100 в СЖ. Локальному увеличению количества данного маркера способствуют развившиеся в органе зрения ишемические и гипоксические процессы, что характерно для ГИС, усиливающие повреждения глиальных клеток нервной ткани, что приводит к увеличенной выработке маркеров нейродегенерации S100 [1]. Увеличение содержания белка S100 в нервных тканях явилось одним из показателей предсказания обширных повреждений мозга [12, 13]. Концентрация S-100 напрямую зависит от степени повреждения мозга и даёт значимую информацию о ведении и лечении пациентов с мозговыми нарушениями. При травме белок S100 из повреждённых клеток мозга выделяется в системную циркуляцию и может быть определён в крови уже через несколько минут после травмы. Уровень S100 в таких ситуациях может быть использован для исключения легких травматических повреждений мозга с высокой чувствительностью (98,8%) и специфичностью (99,7%). Значения белка S100 ниже 0,105 мкг/л минимизируют вероятность внутричерепных повреждений и коррелируют с отрицательными результатами компьютерной томографии [12, 14]. У пациентов после проведения операций на сердце с мозговыми осложнениями выход белка продолжается и в послеоперационном периоде. Уровень S-100 более 0,5 мкг/л через 2 дня после операции на сердце указывает на наличие у пациента неврологических осложнений [14]. Следовательно, повышение уровня белка S100 в СЖ, возможно, указывает на повреждения нервных волокон органа зрения и может использоваться как ранний маркер для прогнозирования нейродегенеративных процессов в глазном яблоке.

При биомикроскопии переднего отдела глаза у пациентов контрольной группы изменений не выявлено. В основной группе отмечалась ишемическая ангиопатия лимба II степени у 11, III степени — у 7 больных. Секторальная дистрофия радужки наблюдалась у 13 больных.

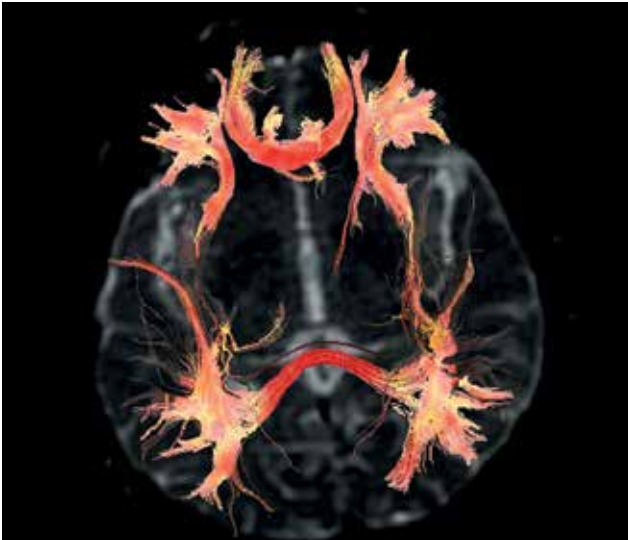


Рис. 1. Отмечается истончение волокон больших затылочных щипцов

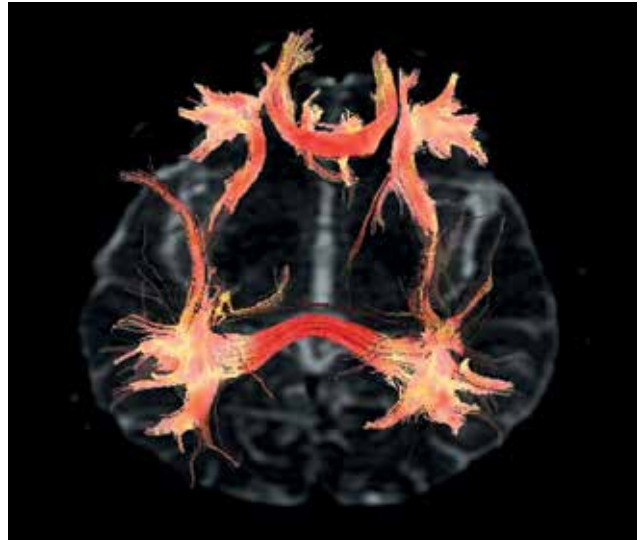


Рис. 2. Регистрируется частичный надрыв верхнего ряда волокон в месте прикрепления к пучку зрительной лучистости

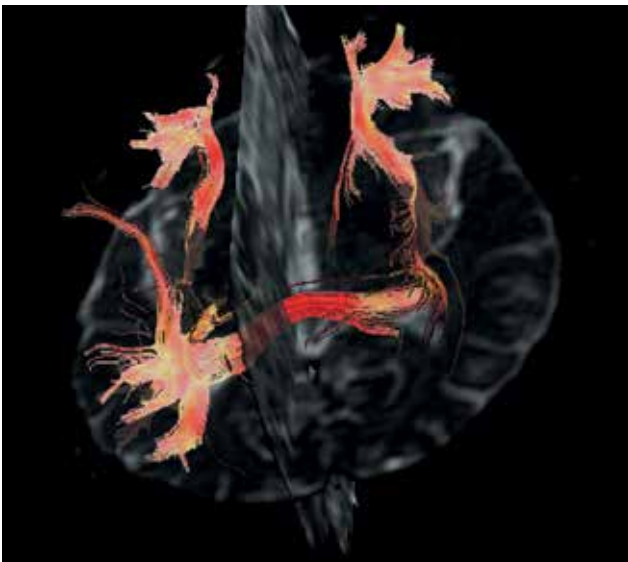


Рис. 3. Наблюдается перерыв медиальных волокон зрительного пучка



Рис. 4. Медиальные волокна зрительного пучка обрезаны

При проведении МР-трактографии у 7 пациентов основной группы отмечали изменения волокон зрительного тракта. Так, у 2 пациентов наблюдали истончение волокон больших затылочных щипцов (рис. 1), у 3 выявили частичный надрыв верхнего ряда волокон в месте прикрепления к пучку зрительной лучистости (рис. 2), у 2 медиальные волокна зрительного пучка визуализировались частично, были обрезаны (рис. 3, 4). В результате проведенного анализа было выявлено, что изменения МР-трактографии регистрировали у больных с повышенным уровнем белка S100 в СЖ, тогда как у пациентов с количеством белка в пределах нормы изменения волокон зрительного тракта не были выявлены.

В результате проведенных исследований появилась возможность обсудить роль белка S-100 в патогенезе развития ГИС и оценить информативность маркеров нейродегенерации в прогнозировании течения заболевания.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что при начальных стадиях развития ГИС уровень содержания белка S100 в СЖ был незначительно выше нормы, тогда как по мере развития данного заболевания количество белка резко увеличивалось. Чем больше проявления ишемии органа зрения, тем выше была тенденция к увеличению уровня содержания маркера ($r=0,65$). При длительном течении заболевания (более 5 лет) содержание белка было умеренно повышенным, возможно,

за счет включения компенсаторных механизмов, в то время как у больных с сопутствующими заболеваниями организма (гипертоническая болезнь, анемия тяжелой степени) отмечалось резкое повышение уровня белка и в СЖ, и в СК. Следует отметить важность МР-трактографии в комплексной и дифференциальной диагностике ГИС, а также при мониторинге пациентов с данной патологией.

Заключение

Таким образом, увеличение концентрации белка S-100 в СЖ у больных с ГИС позволяет определить его как маркер повреждения нервных клеток.

Определение и контроль уровня S-100 подтверждает наличие повреждений нервных тканей на ранней стадии, что позволяет обосновать проведение нейропротекторной терапии.

Повышение белка S-100 в СК и СЖ обусловлено нейродегенеративными процессами в головном мозгу и в органе зрения, что было подтверждено МРТ и клиническими данными, включая диагностику ГИС, которая правильно и своевременно определяет состояние волокон зрительного пучка. Это в свою очередь позволяет адекватно выбирать тактику и этапность проводимого лечения.

Литература / References

- Shakeri M., Mahdikhah A., Panahi F. S100B Protein as a post-traumatic biomarker for prediction of brain death in association with patient outcomes. *Arch Trauma Res* 2013; 2(2):76-80. doi:10.5812/at.8549.
- Hayreh S.S., Podhajsky P.A., Zimmerman B. Ipsilateral recurrence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(5):734-742.
- Еричев В.П., Шамшинова А.М., Ловпаче Дж.Н., Егорова И.В., Коломейцева Е.М. Сравнительная оценка нейропротекторного действия пептидных биорегуляторов у пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома* 2005; 1:18-23. [Erichiev V.P., Shamshinova A.M., Lovpache Dzh.N., Egorova I.V., Kolomeitseva E.M. Comparative evaluation of the neuroprotective action of peptide bioregulators in patients with different stages of primary open angle glaucoma. *Glaucoma* 2005; 1:18-23. (In Russ.)].
- Еричев В.П. Дефицит глутатиона при открытоугольной глаукоме и подходы к его коррекции. *Вестник офтальмологии* 1992; 108(4-6):13-15. [Erichiev V.P. Deficiency of glutathione in open-angle glaucoma and approaches to its correction. *Vestn Ophthalmol* 1992; 108(4-6):13-15. (In Russ.)].
- Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Ганковская О.А., Дугина А.Е. Интерлейкин-17 и его возможное участие в репаративных процессах при глаукоме. *Глаукома* 2009; 1:23-25. [Erichiev V.P., Gankovskaya L.V., Kovalchuk L.V., Gankovskaya O.A., Dugina A.E. Interleukin-17 and its possible role in reparative processes in glaucoma. *Glaucoma* 2009; 1:23-25. (In Russ.)].
- Борисова С.А., Никитин Ю.М., Еричев В.П. Ультразвуковое доплерографическое исследование кровотока в орбитальных сосудах у больных первичной глаукомой. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 1997; 2:8-12. [Borisova S.A., Nikitin Yu.M., Erichiev V.P. Ultrasound doppler sonography of blood flow in orbital vessels in patients with primary glaucoma. *Ultrasonic and functional diagnostics* 1997; 2:8-12. (In Russ.)].
- Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Сипливы В.И. и др. Метод оценки оксигенации субконъюнктивального сосудистого русла с помощью спектроскопии отраженного света (экспериментальное исследование). *Глаукома* 2008; 2:9-14. [Shmireva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Sipliviy V.I. et al. Method of evaluation of subconjunctival vascular bed oxygenation with reflected light spectroscopy (experimental study). *Glaucoma* 2008; 2:9-14. (In Russ.)].
- Еричев В.П., Козлова И.В., Макарова А.С., Цзинь Д. Особенности системной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой, компенсированным внутриглазным давлением и нестабилизированным течением. *Национальный журнал глаукома* 2013; 3:20-23. [Erichiev V.P., Kozlova I.V., Makarova A.S., Jin Dan. Specifics of systemic hemodynamics in patients with progressive primary open-angle glaucoma with compensated intraocular pressure. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 3:20-23. (In Russ.)].
- Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С., Козлова И.В. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 2. Диагностика структурных повреждений сетчатки и зрительного нерва. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(3):72-79. [Erichiev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 1. Diagnosis of structural damage of the retina and optic nerve. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(3):72-79. (In Russ.)].
- Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 1. Периметрия как метод функциональных исследований. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(2):75-81. [Erichiev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 1. Perimetry as a functional diagnostics method. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(2):75-81. (In Russ.)].
- Mendrinis E., Machinis T.G., Pournaras C.J. Ocular ischemic syndrome. *Surv Ophthalmology* 2010; 55(1):2-34. doi:10.1016/j.survophthal.2009.02.024.
- Киселева Т.Н., Тарасова Л.Н., Фокин А.А., Богданов А.Г. Кровоток в сосудах глаза при двух типах течения глазного ишемического синдрома. *Вестник офтальмологии* 2001; 3:22-24. [Kiseleva T.N., Tarasova L.N., Fokin A.A., Bogdanov A.G. The blood flow in vessels of the eye in two types of ocular ischemic syndrome. *Vestn Ophthalmol* 2001; 3:22-24. (In Russ.)].
- Qi L.Y., Xiu M.H., Chen da C., Wang F. et al. Increased serum S100B levels in chronic schizophrenic patients on long-term clozapine or typical antipsychotics. *Neuroscience letters* 2009; 462(2):113-117. doi:10.1016/j.neulet.2009.06.019.
- Касимова М.С. Распространенность и причины нарушения кровообращения в сосудах зрительного нерва. *Вестник офтальмологии* 2002; 5:51-53. [Kasymova M.S. Prevalence and causes of blood circulation disorders in the vessels of the optic nerve. *Vestn Ophthalmol* 2002; 5:51-53. (In Russ.)].
- Касимова М.С., Макхкамова Д.К. Особенности течения глазного ишемического синдрома при хронической цереброваскулярной ишемии. *Офтальмология* 2013; 3:65-67. [Kasymova M.S., Makhkamova D.K. Specifics of ocular ischemic syndrome in patients with chronic ischemic cerebrovascular. *Ophthalmology* 2013; 3:65-67. (In Russ.)].
- Власов С.К. Изменение органа зрения при патологической извитости и стенозирующем атеросклерозе сонных артерий. *Вестник офтальмологии* 2010; 5:58-62. [Vlasov S.K. Changes in the visual organ associated with pathological tortuosity and stenotic carotid atherosclerosis. *Vestn Ophthalmol* 2010; 5:58-62. (In Russ.)].
- Касимова М.С. Реабилитация больных с ишемическими нейропатиями зрительного нерва. *Вестник восстановительной медицины* 2010; 3:84-86. [Kasymova M.S. Rehabilitation of patients with ischemic optic neuropathy. *Vestn vosstanovitel'noy meditsiny* 2010; 3:84-86. (In Russ.)].

Поступила: 14.10.2015