

## Ocena stężenia wybranych immunoglobulin we krwi obwodowej chorych z nawrotowym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej

Etiologia nawrotowego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej nie jest w pełni wyjaśniona. Jak wynika z doniesień wielu autorów, często obserwuje się obecność zaburzeń immunologicznych w cieczy wodnistej i krwi obwodowej chorych<sup>1,2,3</sup>. Ponadto od wielu już lat zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego łączone jest z obecnością antygenu zgodności tkankowej HLA-B 27<sup>4</sup>. Zmiana jest natomiast częstotliwość występowania tego antygenu u chorych podawana przez różnych autorów<sup>5,6,7</sup>. Wspomniany antygen stwierdzono u ponad 50% chorych, podczas gdy u ludzi zdrowych występuje tylko w 10%. Sądymy, że obecność antygenu zgodności tkankowej HLA-B 27 u chorego z nawrotowym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej ma istotny wpływ na zmiany niektórych parametrów krwi obwodowej tych osób. Celem naszej pracy jest ocena zachowania się stężenia niektórych immunoglobulin we krwi w początkowym okresie rozwoju schorzenia.

### MATERIAL I METODYKA

Badaniami objęto łącznie 40 osób obojga płci w wieku od 30 do 60 lat, których podzielono na dwie grupy. Pierwszą, porównawczą grupę stanowiło 20 zdrowych osób. Wybrano ją losowo spośród 60 badanych. Średni wiek w tej grupie wynosił 41,7 ± 9,85 lat. Przed pobraniem krwi do badania przeprowadzono szczegółowy wywiad i badanie okulistyczne. Do badań nie kwalifikowano osób, które w wywiadzie podawały przebyte choroby oczu, gruźlicę, kłębkowe zapalenie nerek, wirusowe zapalenie wątroby lub bezpośrednio przed pobraniem krwi do analizy przebyły nieżyty górnych dróg oddechowych.

Drugą grupę stanowiło 20 osób obojga płci w wieku od 30 do 60 lat, u których stwierdzono objawy nawrotu zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego. Średnia wieku w grupie 43,6 ± 10,7 lat. Liczba nawrotów schorzenia wahała się od 2 do 6 rzutów chorobowych przebytych w okresie ostatnich 5 lat. Nie kwalifikowano do badań osób, u których objawy choroby pojawiły się wcześniej niż przed 48 godzinami, a także tych, u których już rozpoczęto leczenie hormonami sterydowymi.

U wszystkich badanych oznaczono obecność antygenu zgodności tkankowej HLA-B 27, odsetek gamma-globulin oraz stężenie immunoglobulin klasy A, G i M we krwi obwodowej. Ponieważ połowa chorych (10 osób) posiadała antygen HLA-B 27, przeto grupę tę podzielono dodatkowo na chorych z i bez antygenu.

Z Kliniki Okulistycznej WAM w Łodzi, kierownik: prof. dr med. Zofia Krawczykowska i z Pracowni HLA Zakładu Medycyny Sądowej w Łodzi, kierownik: dr med. Jan Dzida

Reprint requests to: Dr Adam Jarmak, ul. Zeromskiego 113; 90-549 Łódź, Poland

### EVALUATION OF CONCENTRATION OF SELECTED IMMUNOGLOBULINS IN PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH RECURRENT ANTERIOR UVEITIS

The antigen of the tissular congruity HLA-B 27 appears more frequently in patients with anterior uveitis than in healthy people. The presence of this antigen in a patient may have a substantial influence on the changes seen in the peripheral blood and on the clinical picture of the condition. Coming from that assumption the authors undertook a trial of revealing the interdependence between the concentration of some immunoglobulins in the blood serum and the appearance of the above-mentioned antigen in patients with recurrent iridocyclitis. In the group of patients with the antigen of tissular congruity HLA-B 27 they found a statistically significant higher concentration of the A and G immunoglobulins than in the control group.

HASŁA: zapalenie błony naczyniowej, antygen HLA-B 27, immunoglobuliny

KEY WORDS: recurrent anterior uveitis, antigen HLA-B 27, immunoglobulins

Skład białkowy surowicy krwi oznaczano za pomocą analizatora komputerowego firmy Beckman Instruments produkcji USA.

Stężenie immunoglobulin A, G i M badano metodą immunodyszfuzji radialnej wg Manciniego i współpr.<sup>12</sup> używając do tego celu płytek TRI-Partigen (Behring, RFN).

Antygen zgodności tkankowej HLA-B 27 oznaczano metodą odczynu mikrocytotoksycznego wg Terasaki używając surowicy wzorcowej firmy Behring (RFN).

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, obliczając dla wszystkich badanych parametrów średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe. Analizę wariancji przeprowadzono stosując test F *Snedecora*. Normalność rozkładu porównywanych wartości parametrów kontrolowano wykorzystując test *Shapiro-Wilka*. Biorąc pod uwagę wykorzystując i test rozkładu analizę statystyczną średnich przeprowadzono z wykorzystaniem testu C *Cochrana-Coza*.

### WYNIKI

Obraz kliniczny nawrotowego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u badanych chorych miał charakter procesu ostrego.

Badając niektóre antygeny zgodności tkankowej u połowy badanych chorych (10 osób) stwierdzono obecność antygenu HLA-B 27. W grupie porównawczej tylko 2 osoby posiadały ten genotyp.

Jak wynika z tab. I odsetek gamma-globulin był istotnie wyższy u chorych niż u osób grupy porównawczej i różnił się statystycznie na poziomie istotności  $p < 0,05$ . Szczególnie wyraźnie wzrost ten zaznaczył się u chorych z antygenem HLA-B 27 ( $p < 0,001$ ).

Tabela I

Badana grupa	n	Odsetek gamma-globulin surowicy	Odchylenie standardowe
Porównawcza	20	13,82	±2,510
Chorzy z HLA-B 27	10	17,55	±2,512
Chorzy bez HLA-B 27	10	14,49	±2,360
Chorzy razem	20	15,77	±2,807

Tabela II

Badana grupa	n	Stężenie IgA g/l	Odchylenie standardowe
Porównawcza	20	2,057	±0,684
Chorzy z HLA-B 27	10	3,542	±0,286
Chorzy bez HLA-B 27	10	2,544	±0,982
Chorzy razem	20	3,043	±1,221

Średnie stężenie immunoglobuliny A w surowicy krwi chorych z nawrotowym zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego było wyższe niż u zdrowych ludzi i różniło się statystycznie na poziomie istotności  $p < 0,05$  (tab. II). Po dokładnej analizie wyników badań w poszczególnych grupach okazało się, że stężenie IgA jest istotnie wyższe tylko u tych chorych, u których stwierdzono obecność antygenu HLA-B 27 ( $p < 0,01$ ). Natomiast w grupie chorych bez tego genotypu średnie stężenie tej immunoglobuliny nie różniło się istotnie od wartości u osób z grupy porównawczej.

Tabela III

Badana grupa	n	Stężenie IgG g/l	Odchylenie standardowe
Porównawcza	20	12,66	±2,14
Chorzy z HLA-B 27	10	16,09	±2,54
Chorzy bez HLA-B 27	10	14,57	±2,68
Chorzy razem	20	15,34	±2,67

Średnie wartości stężeń immunoglobuliny G w poszczególnych grupach ilustruje tab. III. U chorych z nawrotowym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka poziom IgG w surowicy krwi był wyższy niż u zdrowych ludzi i różnił się statystycznie na poziomie istotności  $p < 0,001$ . Wzrost stężenia tej immunoglobuliny w porównaniu z wartościami u zdrowych ludzi był znamienny w obu grupach chorych, zarówno z antygenem HLA-B 27 ( $p < 0,001$ ), jak i bez niego ( $p < 0,05$ ).

Tabela IV

Badana grupa	n	Stężenie IgM g/l	Odchylenie standardowe
Porównawcza	20	1,767	±0,361
Chorzy z HLA-B 27	10	1,694	±0,568
Chorzy bez HLA-B 27	10	2,917	±2,396
Chorzy razem	20	2,305	±1,764

Natomiast nie wykryto statystycznie znamiennych różnic pomiędzy średnimi stężeniami immunoglobuliny klasy M w poszczególnych badanych grupach co przedstawiono w tab. IV.

### OMÓWIENIE

W piśmiennictwie brak jest zgodności w ocenie przyczyn i mechanizmów mogących powodować zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka<sup>2, 11, 15</sup>. Dużo

kontrowersji budzą również wyniki badań oceniające zmiany niektórych parametrów krwi obwodowej u chorych. O znaczącej roli mechanizmów humoralnych w rozwoju nawrotowego zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego świadczy stwierdzenie przez nas wyższy odsetek gamma-globulin u chorych w porównaniu z grupą osób zdrowych. U chorych z antygenem zgodności tkankowej HLA-B 27 był on istotnie podwyższony. Ponieważ w tej frakcji białkowej najliczniej występują immunoglobuliny, przeto zdecydowaliśmy o potrzebie przeprowadzenia dokładnej analizy stężeń poszczególnych ich klas.

U chorych z nawrotowym zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego średnie wartości stężenia immunoglobuliny A w surowicy krwi były znacznie wyższe niż u zdrowych ludzi. Wzrost ten dotyczył wyłącznie chorych z antygenem transplantacyjnym HLA-B 27. McCoy i współpr.<sup>12</sup> uzyskali podobne wyniki u swoich chorych z tym, że stężenia IgG i IgM nie różniły się istotnie od wartości uzyskanych w grupie porównawczej. Ponadto autorzy ci sugerują, że taki wybiórczy wzrost stężenia tej klasy immunoglobulin spowodowany jest kontaktem czynnika etiologicznego z błonami śluzowymi. Crabbe i współpr.<sup>6</sup> sądzą, że decydującą rolę w tym mechanizmie odgrywa błona śluzowa przewodu pokarmowego. Podobnie duże stężenie immunoglobuliny A w surowicy krwi wykryto w ostrej fazie zeszytującego zapalenia stawów kręgosłupa (antygenowo HLA-B 27 pozytywnych)<sup>4</sup>. Warto w tym miejscu podkreślić, że dane z wywiadu, obserwacja kliniczna i wyniki badań radiologicznych wykluczyły obecność czynnych objawów zapalnych. Na tej podstawie można przypuszczać, że wyższe wartości stężeń tej klasy immunoglobuliny miały związek wyłącznie z nawrotem zapalenia błony naczyniowej oka. Podobnie wysokie stężenia IgA u chorych stwierdzał również Norn<sup>14</sup>.

W badaniach własnych stwierdziliśmy, że poziom immunoglobuliny G u chorych był statystycznie znacznie wyższy niż u osób zdrowych. Obecność antygenu HLA-B 27 nie wpływała w sposób zasadniczy na zmianę wartości tego parametru. Norn<sup>14</sup> uzyskał podobne wyniki.

Ze znanych nam autorów tylko Rahi i współpr.<sup>16</sup> odnotowali wybiórczy wzrost stężenia immunoglobuliny M. Nasze badania nie potwierdzają tego spostrzeżenia. Prawdopodobnie głównym powodem różnic w uzyskanych wynikach jest badanie przez niego chorych w okresie pierwszego rzutu chorobowego.

Stwierdzenie wysokiego stężenia IgG przy niezmiennym poziomie IgM jest charakterystycznym objawem wtórnej odpowiedzi immunologicznej, gdy limfocyty były już w kontakcie z tym antygenem, który stymuluje je powtórnie do syntezy przeciwciał<sup>1</sup>.

### PODSUMOWANIE

Z naszych badań wynika, że u chorych z nawrotowym zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego obecność antygenu zgodności tkankowej HLA-B 27 prowadzi do głębszych zaburzeń immunologicznych natury humoralnej w porównaniu z przypadkami tej choroby bez wymienionego antygenu.

Nasze obserwacje zgodne są z doniesieniami badaczy, którzy stwierdzają, że u ludzi z tym antygenem częściej występuje zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej, a średnia wieku chorych jest niższa.

## PIŚMIENNICTWO

1. Alberts B.: Molecular biology of the cell. Garland Publishing, New York 1983. — 2. Archer J.R.: Search for cross-reactivity between HLA-B 27 and Klebsiella pneumoniae. Ann. Rheum. Dis. 40: 400-403 (1981). — 3. Bekingsale A.B., Davies J., Gibson J.M.: Acute anterior uveitis, ankylosing spondylitis, back pain and HLA-B 27. Brit. J. Ophthalm. 68: 741-743 (1984). — 4. Calguneri M., Swinburne L., Shinebaum R., Cook E.M., Wright V.: Secretory IgA: Immune defence pattern in ankylosing spondylitis and Klebsiella. Ann. Rheum. Dis. 40: 600-604 (1981). — 5. Char D.H., Lowder C.Y.: Uveitis. Review. West. J. Med. 140: 421-423 (1978). — 6. Crabbe P.A., Nash D.R., Bazin M., Eysen H., Nerve J.E.: Antibodies of the IgA type in intestinal plasma cells germ free mice after oral or parenteral immunisation with ferritin. J. Exp. Med. 130: 723-744 (1969). — 7. Dumonde D.C., Kasp-Grochowska E., Bana J.E.: Autoimmune mechanism in inflammatory eye disease. Trans. Ophthalm. Soc. UK 104: 232-238 (1983). — 8. Kański J.: Anterior uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. AMA Arch. Ophthalm. 105: 1794-1795 (1977). — 9. Kaplan H., Waldrep J.: Immunologic insights into uveitis and retinitis. Immunoregulatory. Circuit. Ophthalm. 91: 655-665 (1984). — 10. Mancini G., Carbona-

ni A., Heremans J.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 7: 389-397 (1969).

11. Martineri A.: Role of viruses in uveitis. Trans. Ophthalm. Soc. UK 101: 376-379 (1981). — 12. McCoy R., White S., Tait H., Ebringer R.: Serum immunoglobulins in acute anterior uveitis. Brit. J. Ophthalm. 63: 807-810 (1980). — 13. Miettinen R.: Incidence of uveitis in Northern Finland. Acta Ophthalm. (KBH) 55: 252-260 (1977). — 14. Noss M.: Immunoglobulins in endogenous uveitis. Brit. J. Ophthalm. 60: 300-301 (1975). — 15. Plotz P.: Autoantibodies to antiviral antibodies. Lancet 11: 824-826 (1983). — 16. Rahi A., Holborow E., Perkins E., Dinning W.: Immunological investigations in uveitis. Trans. Ophthalm. Soc. UK 96: 113-122 (1976). — 17. Saari M., Miettinen P., Tulikostinen A.: Acute anterior uveitis and HLA-B 27 in families. Canad. J. Ophthalm. 12: 4-11 (1977). — 18. Serawz R., Hors J., Lebusson D., Nou B.: HLA a histocompatibility system and ocular diseases. Ann. Oculist 209: 351-365 (1976). — 19. Wakefield D., Abi-Hanna D.: HLA Antigens and their significance in the pathogenesis of anterior uveitis. Mini Review Curr. Eye Res. 5: 465-473 (1986).

Praca wpłynęła: 7.03.1990 (nr 5646).

HELENA ŻYGULSKA-MACH, BARBARA MIRKIEWICZ-SIERADZKA, ELŻBIETA KOSTKA-TRĄBKA, LIDIA L. GRODZIŃSKA, ALDONA D. DEMBIŃSKA-KIEC, BOŻENA ROMANOWSKA, KRZYSZTOF BIEROŃ, ALEKSANDRA KĘDZIOR I MAREK M. BASISTA

## Ocena skuteczności prostacykliny w leczeniu niedrożności żyły środkowej siatkówki z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby

Zamknięcie światła żyły środkowej siatkówki powoduje powstanie zaburzeń w krążeniu żylnym i tętniczym, co wiąże się zwykle ze znacznym pogorszeniem ostrości wzroku, a nawet jego trwałą utratą oraz z licznymi późnymi powikłaniami<sup>1</sup>. Od dawna podejmowano próby zastosowania skutecznych środków leczniczych o działaniu przeciwzakrzepowym, leków antyagregacyjnych czy też o działaniu fibrynolitycznym<sup>2</sup>. Szczególnie duże nadzieje w leczeniu niedrożności żyłnej wiązano z odkryciem prostacykliny (PGI<sub>2</sub>). O korzystnym wpływie leczniczym PGI<sub>2</sub> w niedrożności żyły środkowej siatkówki lub jej odgałęzień pisaliśmy w dwóch poprzednich doniesieniach<sup>16, 17</sup>. Zachęcenii uzyskanymi wynikami w badaniach otwartych przeprowadziliśmy, po raz pierwszy w świecie, obserwację leczniczego wpływu PGI<sub>2</sub> w niedrożności żyły środkowej siatkówki i jej odgałęzień stosując metodę podwójnie ślepej próby.

### MATERIAŁ I METODYKA

Badania wykonano w grupie 30 osób (30 oczu), w tym 13 kobiet i 17 mężczyzn, w wieku 36-77 lat (średnio 53 lata). Niedrożność żyły środkowej siatkówki stwierdzono w 22 oczach, zaś niedrożność gałązki występowała w 8 oczach. Oceniając obraz dna oka w przypadkach niedrożności głównego pnia uwzględniono klasyfikację Hayreha<sup>8</sup> i wyodrębniono formę niedokrwioną lub krwotoczną (20 oczu) oraz formę zastoinową (2 oczu). Do badań zakwalifikowano wyłącznie chorych, u których czas od wystąpienia objawów nie był dłuższy niż 6 dni. Po wykonaniu pełnego badania okulistycznego, fotografii dna oka oraz angiografii fluoresceinowej, chorzy kierowani byli do Zakładu Farmakologii Klinicznej, gdzie po wykluczeniu przeciwwskazań do stosowania PGI<sub>2</sub> (jawna niewydolność krążenia, niemiaryowość akcji serca, cukrzyca insulinozależna, objawy infekcji), poddawano ich leczeniu.

U 15 osób wybranych losowo zastosowano sól sodową PGI<sub>2</sub> (Epoprostenol firmy Wellcome lub Chinoin) w dawce 5 mg/kg/min, podając ją pompą infuzyjną w 5 dawkach. Każda infuzja trwała 6 h z pięciogodzinną przerwą między kolejnymi dawkami. Grupę kontrolną stanowiło 15 osób, u których w miejsce PGI<sub>2</sub> zastosowano placebo, tj. rozpuszczalnik (0,1 M bufor glicynowy o pH 10,5), podając go w ten sam sposób w infuzjach dożylnych. Chorym obu grup podawano ponadto

Praca wykonana w ramach programu rządowego CPBR 11.6 „Zwalczanie chorób układu krążenia”

Z Kliniki Okulistycznej AM w Krakowie, kierownik: prof. dr med. Helena Żygulska-Mach i z Zakładu Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii AM w Krakowie, kierownik: prof. dr med. Elżbieta Kostka-Trąbka

Reprint requests to: Prof. dr med. Helena Żygulska-Mach, Rynek Kleparski 6 m. 2; 31-150 Kraków, Poland

EVALUATION OF EFFICACY OF PROSTACYCLIN IN THE TREATMENT OF CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION USING DOUBLE BLIND METHOD

The patients were divided by chance into 2 groups: the first one (15 persons) was given a sodium salt of prostacycline (Epoprostenol Wellcome or Chinoin) in a dose of 5 mg/kg/min. intravenously by an infusion pump in 5 infusions; the control group (15 persons) received instead of prostacycline a placebo (0.1 M glycine buffer of pH 10.5). Besides all the patients were given Doxium or Calcium dobesilate, Rutinoscorbin, Vitamin C, and Polopyrin S (Soluble Aspirin). Immediately after the completion of the treatment the authors did not find any essential differences between the examined groups. In prolonged observations however one demonstrated a significantly smaller frequency of the development of neovascularization in the eyes of persons treated by prostacyclin in comparison with the control group.

HASŁA: niedrożność żyły środkowej siatkówki, prostacyklina, angiografia fluoresceinowa

KEY WORDS: central retinal vein occlusion, prostacyclin, fluorescein angiography

następujące preparaty: Doxium (OM Laboratories Ltd) lub Calcium dobesilate (Polfa) w tabletkach, Rutinoscorbin, Vit. C, Polopiryna S.

Badania kontrolne z wykonaniem fotografii dna oka i angiografii fluoresceinowej przeprowadzono po zakończeniu leczenia (6 dzień) oraz wielokrotnie w około 2-miesięcznych odstępach. Czas obserwacji wynosił od 6 miesięcy do 3,5 lat (średnio 1,5 roku). Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, stosując test Wilcozona.

### WYNIKI

Ocenę wyników przeprowadzono porównując dane dotyczące ostrości wzroku w dal i z bliska oraz obrazu dna oka uzupełnionego o fotografię barwną i angiogramy. Za znaczną poprawę uznano odczytywanie przez badanego o ponad 2 rzędy znaków więcej na tablicach Snellena, za poprawę — odczytywanie o 1 do 2 rzędów więcej. W ocenie obrazu wzornikowego za znaczną poprawę uważano udrożnienie zamkniętego naczyń, zwężenie kalibru naczyń, ustąpienie obrzęku tarczy n. wzrokowego i siatkówki oraz znaczną resorpcję wylewów, a w obrazie angiograficznym zmniejszenie przecieków. Jako poprawę uznano udrożnienie naczyń oraz częściowe cofnięcie się pozostałych zmian.

Tabela I. Stan dna oczu leczonych PGI<sub>2</sub> i otrzymujących placebo bezpośrednio po zakończeniu leczenia

Grupa chorych	Dno oka		
	znaczną poprawą	poprawą	bez zmian
PGI <sub>2</sub> (15 oczu)	6 (40,0%)	7 (46,7%)	2 (13,3%)
Placebo (15 oczu)	4 (26,7%)	8 (53,3%)	3 (20,0%)