

Ультразвуковые предикторы формирования синдрома сухого глаза при саркоидозе

Сафонова Т.Н., Харлап С.И., Эксаренко О.В.*

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»,
ул. Россолимо, 11, корп. А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

Резюме

Цель исследования – определить клинические и морфофункциональные изменения слезной железы при саркоидозе.

Материал и методы. Проведено ультразвуковое исследование у 53 пациентов (106 глаз) с верифицированным диагнозом системного саркоидоза. Из них мужчин было 7, женщин – 46, возраст больных варьировал от 31 года до 72 лет.

Результаты. Установлены различные виды изменений структуры слезной железы при саркоидозе. При сопоставлении полученных акустических и функциональных данных была выявлена высокая степень корреляционной связи ($r > 0,7$) между такими параметрами, как индекс васкуляризации, рефлекторный компонент слезной секреции и наличие «тубулярных структур». Определены варианты изменения акустической структуры слезных желез, которые обозначены как отечная форма изменений, форма полиморфных, форма атрофических изменений с некротическим компонентом.

Заключение. Полученные данные могут быть использованы для диагностики изменений слезной железы у пациентов, страдающих саркоидозом.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика; слезная железа; саркоидоз; объемная акустическая виртуальная модель слезной железы; синдром сухого глаза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сафонова Т.Н., Харлап С.И., Эксаренко О.В. Ультразвуковые предикторы формирования синдрома сухого глаза при саркоидозе. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019; 100 (4): 186–91. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-4-186-191>

Статья поступила 26.03.2018

После доработки 29.09.2018

Принята к печати 15.10.2018

Ultrasonic Predictors of Dry Eye Syndrome in Sarcoidosis

Tat'yana N. Safonova, Sergey I. Kharlap, Olesya V. Eksarenko*

Research Institute of Eye Diseases,
ul. Rossolimo, 11, korpus A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Abstract

Objective. To identify clinical and morphofunctional changes in the lacrimal gland in sarcoidosis.

Material and methods. Ultrasonography was conducted in 53 patients (106 eyes) with a verified diagnosis of systemic sarcoidosis (7 men and 46 women) whose age was 31 to 72 years.

Results. Different types of lacrimal gland structural changes in sarcoidosis were detected. Comparing the acoustic and functional findings revealed a high correlation ($r > 0.7$) between these parameters as vascularization index, a reflex component of tear secretion, and the presence of tubular structures. Types of changes in the acoustic structure of the lacrimal glands were identified, which were designated as edematous and polymorphic changes, as well as atrophic changes with a necrotic component.

Conclusion. The findings can be used to diagnose lacrimal gland changes in patients suffering from sarcoidosis.

Keywords: ultrasound diagnosis; lacrimal gland; sarcoidosis; volumetric acoustic virtual model of the lacrimal gland; dry eye syndrome.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

For citation: Safonova T.N., Kharlap S.I., Eksarenko O.V. Ultrasonic predictors of dry eye syndrome in sarcoidosis. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019; 100 (4): 186–91 (in Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-4-186-191>

Received 26.03.2018

Revised 29.09.2018

Accepted 15.10.2018

Введение

Поражение органа зрения при саркоидозе отмечается в 10–50% случаев. Органами-мишенями могут быть различные структуры придаточного аппарата глаза, ткани орбиты, включая зрительный нерв. В некоторых случаях эти изменения возникают раньше основных проявлений заболевания, таких как поражения легких, костей, кожи и других органов. Наиболее часто диагностируют увеит и синдром сухого глаза (ССГ) – водodefицитную форму. Доказано, что причиной развития водodefицитной формы ССГ является поражение слезной железы, играющей ведущую роль в сохранении нормального гомеостаза глазной поверхности (The International Dry Eye Workshop; 2007).

К специфическим поражениям слезной железы при саркоидозе относится саркоидный дакриoadенит [1, 2]. Изменения слезной железы как проявление саркоидоза глаз фиксируют у большинства исследуемых больных [3–8]. Вовлечение слезной железы в патологический процесс часто происходит бессимптомно, хотя в ряде случаев может приводить к развитию кератоконъюнктивита и диплопии. Об этом свидетельствует факт накопления галлия-67 (^{67}Ga) в слезных железах у 88% больных при отсутствии клинических и функциональных изменений слезной железы [9].

Анализируя вопрос специфичности поражения слезной железы при саркоидозе, большинство авторов считают неспецифической реакцией изменения в слезных железах в ответ на системный процесс. Клинические признаки этой реакции проявляются в гиполакрии (уменьшение слезопродукции и развитие ССГ), увеличении пальпебральной части слезной железы и возникновении периорбитального отека. Доказательной базой служат данные исследования положения слезной железы в орбите по результатам МРТ и КТ, при отсутствии специфических изменений. В некоторых исследованиях увеличение размера слезной железы представлено как хорошо отграниченный периорбитальный инфильтрат [10, 11].

В наших предшествующих работах были подробно проанализированы возможности использования современного цифрового акустического исследования и определены основные варианты

изменения морфологической структуры слезной железы, которые были обозначены как атрофические, гипертрофические и смешанные [7].

Проведенный анализ литературных источников выявил отсутствие сведений о характерных структурных изменениях ткани слезной железы при саркоидозе, а также степени зависимости функциональных нарушений слезной железы от ее анатомических изменений, что и стало целью настоящего исследования.

Материал и методы

В исследование были включены 53 пациента (106 глаз) с верифицированным диагнозом системного саркоидоза. Из них мужчин было 7, женщин – 46, возраст больных варьировал от 31 года до 72 лет.

Наряду с офтальмологическим обследованием у пациентов проводили оценку функционального состояния слезных желез и глазной поверхности, используя тесты Ширмера (I, II, III), пробу Норна, тесты с витальными красителями (раствор 1% флюоресцеина и лиссаминового зеленого).

Ультразвуковое цифровое сканирование проводили на общеклинической УЗ-диагностической системе Voluson 750 Pro (Kretz), Voluson E8 в В- и 3D-режимах цветового и энергетического доплеровского картирования (ЦДК, ЭК).

Анатомические объекты исследования: глазное яблоко, слезная железа, прямые экстраокулярные мышцы, ретробульбарное пространство, зрительный нерв и измененные в результате гранулематозного процесса ткани орбиты. Оценивали размеры, структуру, топографическое взаимоотношение изучаемого объекта с другими структурами орбиты, кровотоки в слезной артерии и вене.

Получив объемную виртуальную картину слезной железы, анализировали ее поверхность и пространственную структуру путем последовательного выбора изображения, оптимального для того или иного вида программного анализа: 1) 3D-режим в серой шкале; 2) 3D-ангиорежим; 3) комбинация 3D-режима в серой шкале с одним из цветовых доплеровских режимов (ЦДК, ЭК).

Анализ структуры слезной железы проводили при помощи средств программного анализа (Maximum Mode, Minimum Mode, X-Ray): регулирую-

емой прозрачности и контроля проекции максимальной интенсивности. Для изучения поверхности слезной железы использовали программу Surface Mode. Контрастирование поверхности слезной железы осуществляли путем подбора необходимого режима серой шкалы. В исследуемом объеме слезной железы на основании полученных с помощью специальной программной функции объемных гистограмм определяли плотность и индекс васкуляризации.

Для изучения прижизненной морфологической структуры слезных желез использовали пространственный, так называемый «продвинутый» анализ объемного виртуального изображения путем последовательного ряда цифровых программ для обработки объемных виртуальных акустических моделей. Это позволяло усиливать или ослаблять выделение той или иной пространственной области или детали объемного изображения. Характер выделения текстуры поверхности изображения или его структуры по глубине менялся в зависимости от применения той или иной программы. Элементами этой схемы были воспроизводимые в определенном порядке качественные и количественные пространственные варианты изменения акустической плотности или прозрачности. Анализируя результат, основывались на сравнительной оценке, а также анализе графической макро- и микротекстуры плоскостного и пространственного изображения условно нормальной слезной железы. По базе результатов данных видов акустического анализа осуществляли пространственное изучение и оценку объемного изображения измененных слезных желез по глубине, с последующей статистической обработкой результатов комбинированных тканевых акустических гистограмм.

Для выявления структурных изменений в объемной (3D) виртуальной акустической модели измененной слезной железы применяли денситометрический анализ и функцию «гистограмма».

Результаты

Анализ результатов пространственного акустического изображения 106 глаз позволил отнес-

ти выявленные изменения слезной железы при саркоидозе к смешанным патологическим проявлениям. Факт изменения ткани определяли на основе выявления признаков нарушения текстуры и дезорганизации плоскостного и объемного изображения железы. Подобные проявления были представлены комплексами признаков, включавших размеры, УЗ-контуры железы, показатели объема, структуры и пространственных гистограмм акустической текстуры ткани. Изменения текстуры акустического среза могли указывать на наличие или отсутствие суммарных изменений при оценке акустической плотности слезной железы. У некоторых пациентов они проявлялись как условно гомогенные, мелкозернистые, «мутные» изменения «воздушной», гипоехогенной текстуры изображения железы. В других случаях изменения воспроизводились в виде нескольких локальных, округлых, темных «сливных» зон разряжения неправильной формы, что трактовали как морфологические изменения структуры слезной железы.

При качественном и количественном анализе эти изменения были условно разделены на три вида: отечная форма (ОФ) – 42 глаза, полиморфная форма (ПФ) – 34 глаза и атрофическая форма с некротическим компонентом (АФ) – 30 глаз. Установлены признаки деформации контуров и увеличение объема слезной железы в 100% случаев. При исследовании функции слезной железы средние значения компонентов слезопродукции (базальная, рефлекторная, общая) по всем трем формам были в пределах нормальных значений. Показатели пробы Норна были снижены при ПФ. Выявлены статистически значимые различия между показателями пробы Норна при сравнении ОФ с АФ и ПФ. Результаты анализа представлены в таблице 1.

Установлена высокая степень корреляционной связи ($r > 0,7$) между такими параметрами, как индекс васкуляризации и рефлекторный компонент слезной секреции. Признаки средней силы имела корреляционная связь показателя рефлекторной секреции с продольным размером слезной железы

Таблица 1

Зависимость функциональных показателей от формы изменения слезной железы

Функциональный показатель	Форма изменений слезной железы		
	ОФ	ПФ	АФ
Базальная секреция, мм	12,70±9,11	11,45±5,66	15,65±10,69
Общая секреция, мм	25,50±14,34	26,63±11,55	30,68±21,66
Рефлекторная секреция, мм	13,15±10,74	14,06±6,90	15,78±11,19
Проба Норна, с	11,13±4,39*	8,91±5,02**	13,55±2,57***

* Различия достоверны между ОФ и ПФ, ** между ПФ и АФ, *** между ОФ и АФ.

Корреляция акустических и функциональных параметров слезной железы

Акустический параметр	Базальная секреция	Общая секреция	Рефлекторная секреция	Проба Норна
Продольный размер	-0,17	-0,43	-0,52*	0,38
Поперечный размер	-0,23	-0,38	-0,45	0,38
Объем слезной железы	-0,26	-0,22	-0,17	0,37
Mean Gray Value (MG)	-0,02	-0,03	-0,07	0,66*
Vascularization Index (VI)	-0,37	-0,62*	-0,73**	0,57*
Flow Index (FI)	-0,04	-0,31	-0,47	0,44
Vascularization Flow Index (VFI)	-0,26	-0,52*	-0,64*	0,57*

Примечание. Достоверная связь ($p < 0,05$) между признаками: * средней силы, ** высокая.

и индексом VFI ($r = -0,52$ и $r = -0,64$ соответственно) (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа по методу Пирсона между акустическими параметрами и уровнем общей секреции установлена достоверная связь ($p < 0,05$) средней силы с показателями VI ($r = -0,62$), VFI ($r = -0,52$); показатели пробы Норна имели достоверную связь ($p < 0,05$) средней силы с показателями VI ($r = 0,57$), VFI ($r = 0,57$), MG ($r = 0,66$). У некоторых пациентов (12 человек, 19 глаз) наряду с появлением в пределах границ ультразвукового среза слезной железы больших сливных гипоэхогенных зон разряжения неправильной округлой или овальной формы при изучении комбинированного пространственного изображения в структуре желез было выявлено наличие множественных гиперэхогенных тубулярных структур в виде муфт (рис. 1).

Аналогичные «муфты» были обнаружены на тех же глазах при анализе акустического изображения ретробульбарного пространства (рис. 2).

В количественном отношении визуализация этих деталей была различной с разных сторон. Соотношение количества «муфт» на ультразвуковом срезе слезной железы и ретробульбарного пространства позволило вычислить индекс поражения сосудов (ИПС): ИПС = количество гиперэхогенных тубулярных структур слезной железы/количество гиперэхогенных тубулярных структур ретробульбарного пространства.

Подсчет ИПС был выполнен у всех пациентов. Установлено, что показатели ИПС 0,3–0,6 (7 пациентов, 14 глаз) соответствуют значительному снижению рефлекторного компонента слезопродукции и коррелируют с изменениями эпителия конъюнктивы глазной поверхности по данным теста



Рис. 1. Горизонтальный акустический срез слезной железы пациента с саркоидозом, выполненный в В-режиме с цветным доплеровским картированием. В проекции ультразвукового среза слезной железы определяются гиперэхогенные линейные образования – «муфты» (обозначено стрелками)

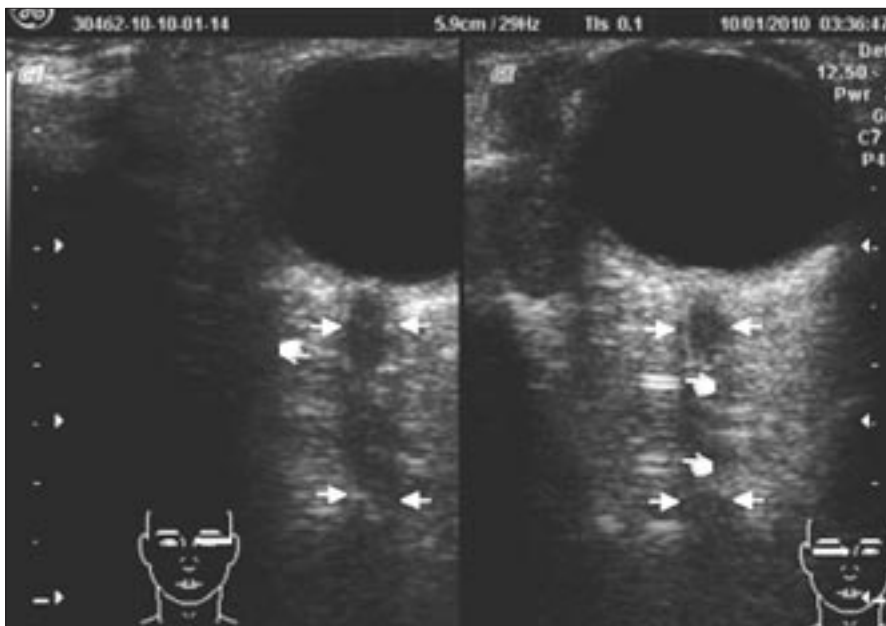


Рис. 2. Горизонтальный акустический срез ретробульбарного пространства правой и левой орбит пациента с саркоидозом, выполненный в В-режиме. В проекции ультразвукового среза ретробульбарного пространства визуализируются множественные гиперэхогенные линейные образования – «муфты», расположенные преимущественно по ходу глазной артерии и ее ветвей (обозначено стрелками)

с лиссаминовым зеленым, отражающим степень эпителиальных изменений бульбарной конъюнктивы глаза ($r > 0,7$), то есть соответствуют развитию синдрома сухого глаза. У остальных 5 человек показатели ИПС находились в интервале от 0,8 до 1,6. Рефлекторный компонент слезопродукции соответствовал возрастным референтным значениям. В процессе наблюдения за больными в течение года у 1 пациента из этой группы, имевшего ИПС 0,8 на одном глазу, был диагностирован синдром сухого глаза.

Обсуждение

По данным разных источников, поражение слезной железы при саркоидозе отмечается у 15–28% пациентов. Однако некоторые авторы указывают, что вовлечение слезной железы в патологический процесс возможно в гораздо большем числе случаев [12, 13]. В нашем исследовании во всех случаях вовлечение слезной железы было двустороннее и симметричное. Эти результаты совпадают с данными турецких исследователей и Американской ассоциации нейрорадиологов, полученными у больных саркоидозом [2, 11, 14]. Линейные размеры, объем, степень акустической плотности слезной железы, а также уровень ее васкуляризации отличались от значений условно нормальных желез, что позволяет рассматривать выявленные изменения структуры слезной железы как диагностические проявления, характерные для саркоидоза глаза.

Сопоставление полученных акустических и функциональных данных дало возможность сделать предварительный вывод о том, что имелась зависимость между проявлениями структурных изме-

нений ткани и характером изменения секреции слезной железы: чем выше индекс васкуляризации объемной акустической модели, тем ниже уровень рефлекторной секреции, поскольку связь была обратной ($r = -0,726$). Согласно полученным данным, уровень рефлекторной секреции может быть также связан с такими пространственными акустическими параметрами, как продольный размер слезной железы и изменение индексов VI и VFI.

Еще одним фактором, оказывающим влияние на уровень рефлекторной слезопродукции, считали наличие структурных изменений в виде муфт в структуре слезной железы и ретробульбарном пространстве, что расценивали как проявление специфического ангиита, то есть гранулематозного воспаления стенок сосудов II и III порядка, отражающее возникновение гемодинамических сдвигов в бассейне глазной и слезных артерий. Установленная корреляция ИПС с уровнем поражения эпителия глазной поверхности дает возможность рассматривать ИПС в пределах 0,3–0,6 в качестве предиктора развития синдрома сухого глаза при саркоидозе.

Заключение

Сопоставление акустических параметров и данных функционального исследования позволило установить приоритетность некоторых акустических параметров при определении дисфункции слезной железы. К ним могут быть отнесены: продольный размер слезной железы, VI, VFI, MG, наличие гиперэхогенных тубулярных структур в слезной железе и ретробульбарном пространстве (при их соотношении 0,3–0,6).

Литература [References]

1. Jones N.P. Sarcoidosis. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2002; 13 (6): 393–6.
2. Judson M.A. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am. J. Med. Sc.* 2008; 335 (1): 26–33.
3. Наричина Н.И., Коновалова Н.В., Михайличенко Л.А., Павлович Р.Н., Шиманская О.С. Клинические проявления поражения глаз при саркоидозе. *Офтальмологический журнал.* 1995; 1: 38–40.
[Naritsina N.I., Konovalova N.V., Mikhaylichenko L.A., Pavlovich R.N., Shimanskaya O.S. Clinical manifestations of damage of eyes at a sarkoidosis. *Oftal'mologicheskij Zhurnal (Ophthalmic Journal)*. 1995; 1: 38–40 (in Russ.).]
4. Разумова И.Ю., Воробьева О.К., Сафонова Т.Н., Шерemet Н.Л., Эксаренко О.В. Особенности клинических проявлений поражения глаз, придаточного аппарата и орбиты при саркоидозе. *Вестник офтальмологии.* 2013; 129 (2): 35–40.
[Razumova I.Yu., Vorob'eva O.K., Safonova T.N., Sheremet N.L., Eksarenko O.V. Features of clinical manifestations of damage of eyes, the adnexal device and orbit at a sarcoidosis. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2013; 129 (2): 35–40 (in Russ.).]
5. Седышев С.Х., Васильев В.И. Саркоидоз в практике ревматолога. *Русский медицинский журнал.* 2009; 11 (3): 156–60.
[Sedyshv S.Kh., Vasil'ev V.I. Sarkoidoz in practice of the rheumatologist. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal (Russian Medical Journal)*. 2009; 11 (3): 156–60 (in Russ.).]
6. Эксаренко О.В., Харлап С.И., Сафонова Т.Н. Саркоидоз: этиология, патогенез, эпидемиология, факторы риска, клинические проявления. *Вестник офтальмологии.* 2012; 128 (3): 42–8.
[Eksarenko O.V., Kharlap S.I., Safonova T.N. Sarcoidosis: etiology, pathogeny, epidemiology, risk factors, clinical manifestations. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2012; 128 (3): 42–8 (in Russ.).]
7. Эксаренко О.В., Харлап С.И., Сафонова Т.Н., Вашкулатова Э.А. Изменения слезной железы при саркоидозе по результатам пространственного ультразвукового цифрового исследования. *Вестник офтальмологии.* 2013; 129 (1): 6–14.
[Eksarenko O.V., Kharlap S.I., Safonova T.N., Vashkulatova E.A. Changes of plaintive gland at a sarkoidoz by results of a spatial ultrasonic digital research. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2013; 129 (1): 6–14 (in Russ.).]
8. Collison J.M., Miller N.R., Green W.R. Involvement of orbital tissues by sarcoid. *Am. J. Ophthalmol.* 1986; 102: 302–7.
9. Tannen B.L., Kolomeyer A.M., Turbin R.E., Frobman L., Langer P.D., Oh C. et al. Lacrimal gland uptake of (67) Ga-gallium citrate correlates with biopsy results in patients with suspected sarcoidosis. *Ocular Immunol. Inflam.* 2014; 22 (1): 15–22.
10. Ioannis M., Rootman J. Diverse clinical presentations of orbital sarcoid. *Am. J. Ophthalmol.* 2007; 144 (5): 769–75.
11. Simon E.M., Zoarski G.H., Rothman M.I., Numaguchi Y., Zagardo M.T., Mathis J.M. Systematic sarcoidosis with bilateral orbital involvement: MR findings. *Am. J. Neurologoradiol.* 1998; 19 (2): 336–7.
12. Kao S.C., Rootman J. Unusual orbital presentation of dural sarcoidosis. *Can. J. Ophthalmol.* 1996; 31: 195–200.
13. Halil Y., Omer N. P. Lacrimal gland involvement in sarcoidosis. *Swiss Med. Wkly.* 2003; 133: 388–91.
14. Bingöl Kizitunç, Çifçi F., Haşal B., Kayqusuz G. Bilaterally diffuse lacrimal gland involment: initial presentation of systemic sarcoidosis. *Turk. J. Ophthalmol.* 2017; 47 (3): 165–8.

Сведения об авторах | Information about the authors

Сафонова Татьяна Николаевна, к. м. н., вед. науч. сотр., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»; orcid.org/0000-0002-4601-0904

Харлап Сергей Иванович, д. м. н., гл. науч. сотр., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»; orcid.org/0000-0003-4859-0700

Эксаренко Олеся Викторовна*, к. м. н., науч. сотр., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»; orcid.org/0000-0002-0714-0730

E-mail: dr.olesea@mail.ru

Tat'yana N. Safonova, Cand. Med. Sc., Leading Researcher, Research Institute of Eye Diseases; orcid.org/0000-0002-4601-0904

Sergey I. Kharlap, Dr. Med. Sc., Chief Researcher, Research Institute of Eye Diseases; orcid.org/0000-0003-4859-0700

Olesya V. Eksarenko*, Cand. Med. Sc., Researcher, Research Institute of Eye Diseases; orcid.org/0000-0002-0714-0730

E-mail: dr.olesea@mail.ru