

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РАДУЖКИ БОЛЬНЫХ ЭКСФОЛИАТИВНОЙ ГЛАУКОМОЙ

И. Р. Салдан¹, проф., Саффар Мохаммед Желеледин¹, асп.,

Л. А. Стеченко², проф., Т. П. Куфтырева², канд. биол. наук

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

²Лаборатория электронной микроскопии института проблем патологии НМУ им. О. О. Богомольца

У статті представлені результати електронно-мікроскопічного вивчення фрагментів райдужки, узятих під час операцій у хворих з різними стадіями ексфоліативної глаукоми. Встановлено, що в патогенезі даної патології взаємодіють різні чинники і процеси, і що зміни в райдужці стосуються всіх її структурних компонентів, вираженість яких співставна з важкістю глаукоматозної атрофії зорового нерва.

Ключевые слова: эксфолиативная глаукома (ЭГ), радужка, ультраструктурные изменения, электронная микроскопия.

Ключові слова: ексфоліативна глаукома (ЕГ), райдужка, ультраструктурні зміни, електронна мікроскопія.

ВВЕДЕНИЕ. Эксфолиативная глаукома (ЭГ) развивается на почве эксфолиативного синдрома (ЭС). Она отличается от других форм глаукомы значительно более выраженными дистрофическими изменениями сосудистого тракта глаза, тяжестью течения и устойчивостью к средствам местной гипотензивной терапии. Прогрессирующая потеря зрения гораздо чаще наблюдается при ЭГ, чем при первичной открытоугольной глаукоме [3, 5, 10, 23].

В связи с рядом публикаций авторов скандинавских стран сложилось впечатление о том, что ЭС и ЭГ чаще всего встречаются в этом регионе. Показано, что ЭГ сочетается с LOXL1 геном, который отсутствует при других видах глаукомы [16, 21].

Наличие материала эксфолиаций в висцеральных органах у больных с ЭС свидетельствует о его связи с общими заболеваниями, особенно с системными сосудистыми нарушениями и патологией центральной нервной системы [1, 6, 17, 20]. В литературе опубликован ряд теорий, объясняющих формирование эксфолиаций. По обобщенным данным, к ним можно отнести амилоидную теорию, гипотезу о ведущем значении нарушения метаболизма в базальных мембранах [15]. В составе эксфолиаций были обнаружены альфа-эластин, тропоэластин, витронектин, амилоид Р, фибриллин [22]. Известно, что фибриллин является основным компонентом эластических микрофибрилл и эксфолиативных фибрилл. Это дало основание большинству исследователей считать ЭС проявлением эластозиса, особенно повреждающего эластомикрофибриллы [19]. Однако точный состав эксфолиаций до настоящего времени остается неизвестным [7, 11, 13, 17].

Цель нашей работы — определение ультраструктурных изменений радужки больных с разными стадиями ЭГ по данным электронной микроскопии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Под нашим наблюдением находились 92 больных, у которых стандартными клиническими методами была диагностирована ЭГ на 143 глазах. Среди больных ЭГ было 55 мужчин (59,7%) в возрасте от 53 до 92 лет и 37 женщин (40,2%) в возрасте от 52 до 86 лет. У 41 больного был односторонний процесс, у 51 — двусторонний.

Материалом для электронной микроскопии служили фрагменты радужки трех больных в возрасте 53-77 лет с различными стадиями ЭГ, полученные по время оперативных вмешательств. Материал фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида в течение двух часов с последующей дофиксацией 1% раствором четырехоксида осмия (по Миллонику) в течение одного часа. Затем материал обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и помещали в желатиновые капсулы, заполненные чистой смолой. После 6-10-дневной полимеризации при t 56°C изготавливали поперечные срезы и окрашивали их по Наят [12]. После прицельной ориентации получали ультратонкие срезы, которые контрастировали насыщенным раствором уранилацетата и доконтрастировали раствором цитрата свинца. Материал изучали и фотографировали с помощью электронного микроскопа ПЭМ-125К.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. У всех больных ЭГ определялись дистрофические изменения переднего и заднего отдела сосудистого тракта глаза. Эти изменения характеризовались эксфолиативными отложениями по зрачковому краю, дистрофией радужки, перипапиллярной атрофией хориоидеи. Нами установлено соответствие между выраженностью дистрофических изменений переднего и заднего отдела сосудистого тракта глаза

и степенью глаукоматозной атрофии зрительного нерва (подробный анализ корреляционных связей будет предметом отдельного сообщения).

Электронная микроскопия радужки больных с развитой стадией ЭГ показала, что задний эпителий радужки, который является продолжением пигментного слоя сетчатки, представлен пигментоцитами, содержащими большое количество крупных меланосом. Последние довольно часто наблюдаются за пределами апикальных участков клеток.

Следует отметить, что многочисленные отростки пигментоцитов, повсеместно внедряясь в базальную мембрану, глубоко проникают в сосудистый слой радужки. В этих отростках наблюдаются как типичные для пигментоцитов меланосомы, так и трансформированные структуры. Образование миелоноподобных фигур связано с нарушением фосфолипидов, что, скорее всего, обусловлено активацией перекисного окисления липидов. В ряде случаев миелоноподобные фигуры отмечаются за пределами клеток в окружении гликозаминогликанов и фибрина. Эти межклеточные отложения приводят к расширению базальных мембран пигментоцитов. Другой особенностью отростков этих клеток является наличие липидных и гликогеновых включений, что указывает на нарушения трофики пигментного эпителия (рис. 1).

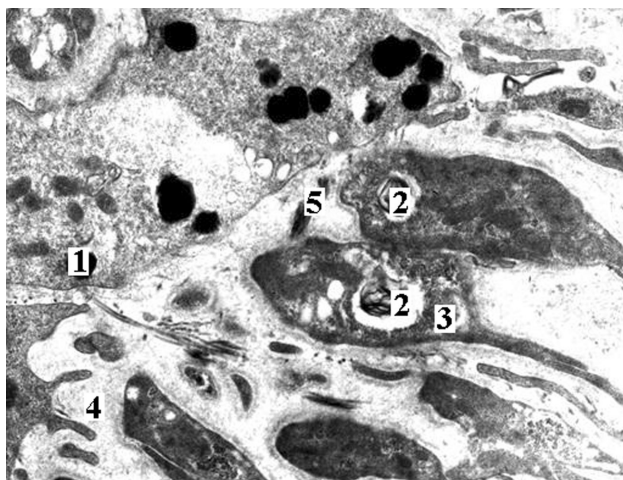


Рис. 1. Микрофото радужки больного Г. (экзофиативная глаукома II с левого глаза).

Типичные (1) и трансформированные (2) меланосомы, гликогеновые (3) включения в отростках пигментного эпителия. Гликозаминогликаны (4), фибрин (5) в интерстициальном пространстве. Ув. 19000.

В сосудистом слое радужки вблизи отростков пигментоцитов в окружении коллагеновых волокон часто располагаются клетки, содержащие меланосомы, размеры которых значительно меньше, чем в пигментных клетках. Эти клетки называются стромальными меланоцитами и имеют способность к фагоцитозу [8]. Действительно, на поверхности

этих клеток имеются отростки, типичные для макрофагов, а в цитоплазме располагаются фагосомы, содержащие наряду с липидными включениями гранулы меланина.

С другой стороны, для этих клеток характерен и процесс экзоцитоза, о чем свидетельствуют выпячивания и отшнуровка фрагментов цитоплазмы с меланосомами.

Кроме меланоцитов в сосудистом слое располагаются функционально активные фибробласты, о чем свидетельствуют в первую очередь крупные ядра с эухроматином и маргинально расположенным гетерохроматиновым ядрышком, а также значительные размеры ядерных пор. В расширенных канальцах эндоплазматической сети накапливаются предшественники гликозаминогликанов и волокон соединительной ткани, которые выделяются в интерстициальное пространство. Здесь же обнаруживаются отдельные гранулы меланина и иммунокомпетентные клетки (макрофаги, плазматические клетки, лимфоциты). В этих участках, как правило, обнаруживается незначительное количество волокон. Все это свидетельствует о наличии воспалительного процесса, что подтверждается также расхождением эндотелиальных клеток в зонах их контактов и наличием нейтрофилов в просветах кровеносных сосудов и за их пределами. Передний эпителий радужки, как правило, десквамирован или подвержен некрозу.

В радужке больных с далекозашедшей ЭГ нарастает степень выраженности ультраструктурных изменений. Повсеместно наблюдаются пигментоциты заднего эпителия, апикальные участки плазмолеммы которых лизированы, а меланосомы находятся вне клетки. На базальной стороне пигментоцитов увеличивается количество базальных экстрюзий, которые совместно с базальной мембраной образуют причудливые фигуры в сосудистом слое. Следует отметить, что у этих больных практически не наблюдаются типичные меланосомы. Они приобретают вид вакуолей, в некоторых из них обнаруживаются остатки меланина, как результат его трансформации. В ряде случаев отмечается слияние таких вакуолей и наблюдаются различные стадии выведения трансформированного меланина в интерстициальное пространство. Последнее заполнено депозитами, среди которых преобладают гликозаминогликаны.

В сосудистом слое располагаются так называемые стромальные меланоциты. Число меланосом значительно варьирует, но преобладают клетки с небольшим их количеством. В то же время в интерстициальном пространстве встречаются как десквамированные участки цитоплазмы с единичными гранулами, так и свободно расположенные меланосомы (рис. 2). Это говорит об активизации процессов дегрануляции в меланоцитах. Выраженные процессы

дегрануляции меланоцитов сопровождаются активизацией макрофагальной системы, о чем свидетельствует увеличение количества макрофагов, заполненных скоплениями меланосом и типичных фагосом.

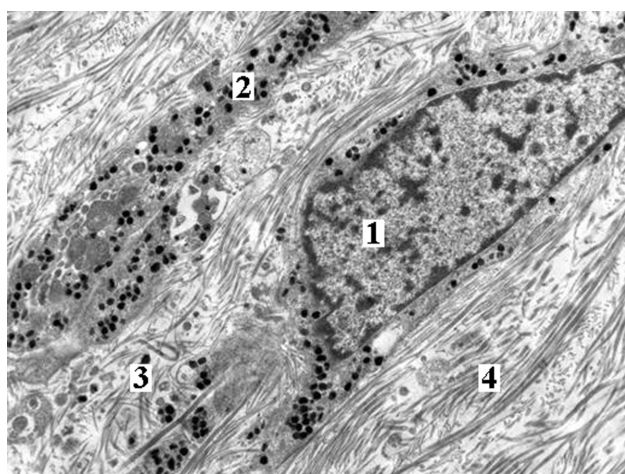


Рис. 2. Микрофото радужки больной Д. (эксфолиативная глаукома III в правого глаза).

Пигментоциты заднего эпителия: видоизмененные меланосомы (1), вакуоли на месте меланосом (2), скопления гликогена (3). Ув. 12000.

Следует отметить, что просветы большинства микрососудов сужены и заполнены электронно-плотным белковым содержимым, что может быть следствием резко выраженного состояния гипоксии. Одна из причин такого состояния, по-видимому, связана с нарушением структуры гладкомышечных клеток, в которых также откладывается меланин, активизируются лизосомы и лизируются участки цитоплазмы. В таких сосудах в цитоплазме эндотелиоцитов встречается большое число лизосом и микрофиламентов, которые замещают биосинтетические органеллы и структуры, участвующие в трансэндотелиальном переносе веществ. Наличие в эндотелиоцитах мелких гранул меланина является доказательством выведения их через эндотелий в кровеносное русло. В некоторых сосудах отмечаются микрокламатозные выросты цитоплазмы, содержащие микрофиламенты и продукты распада меланосом. Другой особенностью кровеносных микрососудов является наличие эндотелиоцитов с гиперхромными ядрами, подверженными кариорексису, что можно расценивать как преапоптотное состояние этих клеток.

При терминальной четвертой стадии ЭГ в радужке наблюдается практически полная атрофия заднего эпителия, разрастание соединительнотканых компонентов и отложение гликозаминогликанов основного вещества в сосудистом слое. Это происходит на фоне снижения числа меланоцитов. В них практически все меланосомы находятся на различных стадиях трансформации. На ультраструктурном уровне коллагеновые волокна пред-

ставлены дезориентированными пучками с нарушенной периодичностью строения и набухшими отдельными фибриллами.

Разрастание волокон приводит к формированию якорных филаментов с прорастанием их в существенно расширенные и разрыхленные базальные мембраны кровеносных микрососудов. Под эндотелием, внутри него и в просвете микрососудов наблюдаются постмеланиновые структуры, что свидетельствует об их транспортировке через кровеносное русло (рис. 3).

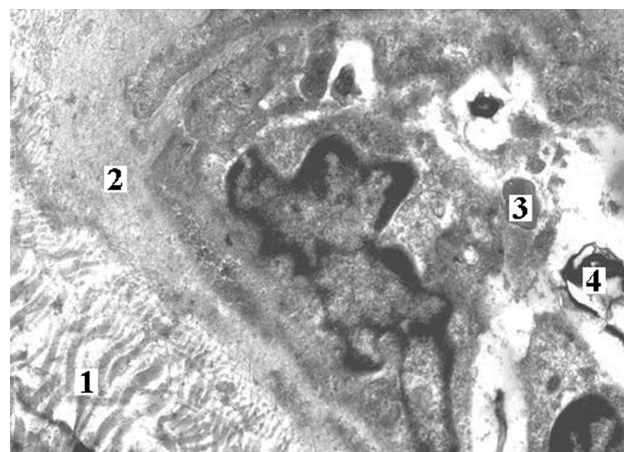


Рис. 3. Микрофото радужки больного П. (эксфолиативная глаукома IV с правого глаза).

Якорные филаменты (1), базальная мембрана (2), трансформированные меланосомы в цитоплазме эндотелиоцитов (3) и просвете кровеносного сосуда (4). Ув. 13000.

Таким образом, проведенный электронномикроскопический анализ доказал, что при глаукоме изменения в радужке касаются всех ее структурных компонентов, выраженность которых зависит от стадии глаукоматозного процесса и возраста пациента [2, 17].

В настоящее время большинство авторов считают, что глаукома является многофакторным заболеванием [4, 9, 14, 18]. С нашей точки зрения наиболее существенным являются сосудистый, механический и метаболические факторы, которые взаимосвязаны друг с другом.

В кровеносных сосудах изменения затрагивают как внутреннюю выстилку — эндотелий, так и мышечную оболочку, которая в других органах обычно более устойчива к действию повреждающего фактора. Наши исследования подтверждают данные литературы о том, что поражение и деструкция эндотелиальных клеток и перицитов при ЭГ вызывают патологию микрососудистого русла и объясняют повышенную проницаемость гематофтальмического барьера [2]. Наличие такого большого числа расположенных вне клеток меланосом приводит к поглощению их не только макрофагами, но и гладкомышечными клетками. Меланосомы

сливаются с лизосомами, образуют фаголизосомы, теряют их содержимое, а оставшиеся мембраны трансформируются в миелоноподобные структуры, которые видны в эндотелии и в просвете сосудов. Наличие большого количества форменных элементов крови в тканях радужки указывает на преобладание воспалительного процесса в патогенезе ЭГ, что можно рассматривать как последствие васкулопатии радужки и хронического нарушения гематоофтальмического барьера. При более поздних стадиях в гладкомышечных клетках нарастают процессы миоцитолита, ведущие к нарушению их функциональной активности, вследствие сужения просветов сосудов. Помимо этого просветы обтурированы микроклазматозными выростами, коагулятами белков плазмы, форменными элементами. Все это приводит к нарушению гемомикроциркуляции и трофики радужки, состояние которой усугубляется также трансформацией соединительнотканых элементов. Последнее связано как с повышенным функционированием фибробластов, которые активно синтезируют гликозаминогликаны и проколлаген, так и с нарушением ориентации и структурированности коллагеновых волокон, их набуханием.

К метаболическим факторам следует отнести изменения переднего и заднего (пигментного) эпителия. Для пигментцитов характерной является, с одной стороны, дегрануляция на апикальной стороне вследствие нарушений целостности плазматической мембраны, что приводит к накоплению меланосом в венозных сосудах. С другой стороны, образуются многочисленные базальные экстрезии, которые глубоко внедряются в сосудистый слой. В этих отростках пигментцитов происходит запустевание меланосом с образованием миелоноподобных фигур в результате трансформации меланина. Трансформированный меланин может быть дополнительным фактором, усугубляющим аутоиммунные процессы в радужке, развившиеся в ответ на повышенное количество гликозаминогликанов.

ВЫВОДЫ

1. Изменения в радужке при ЭГ касаются всех ее структурных компонентов, и их выраженность соответствует тяжести глаукоматозного процесса.

2. По данным электронной микроскопии, наиболее существенными факторами проявления ЭГ являются сосудистый и метаболический, которые взаимосвязаны.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Алдашева Н. А., Мамбетов Е. К.** О некоторых аспектах патогенеза псевдоэкзофолиативного синдрома // Офтальмол. журн. — 2001. — № 2. — С. 78-80.

2. **Алдашева Н. А.** О патогенезе псевдоэкзофолиативного синдрома: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Алматы, 2001. — 27 с.
3. **Бессмертный А. М., Киселева О. А., Фатуллоева Н. Ф.** Некоторые аспекты клинического течения псевдоэкзофолиативной глаукомы // Клиническая офтальмология. — 2008. — № 4. — С. 135-136.
4. **Волков В. В.** Глаукома открытоугольная. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. — 352 с.
5. **Кашинцева Л. Т., Телющенко В. Д.** Особенности состояния трофики тканей переднего отдела глаза и хрусталика у больных с экзофолиативной глаукомой // Офтальмол. журн. — 1999. — № 6. — С. 363-368.
6. **Ковылина И. В., Драгомирецкая Е. И., Дмитриев С. К.** Уровень оксипролина в периферической крови у больных катарактой и псевдоэкзофолиативным синдромом как фактор риска интраоперационного отрыва капсульного мешка хрусталика во время факоэмульсификации // Офтальмол. журн. — 2007. — № 2. — С. 15-18.
7. **Мальцев Э. В., Дмитриев С. К., Ковылина И. В.** Катаракта у больных псевдоэкзофолиативным синдромом // Офтальмол. журн. — 2005. — № 3. — С. 18-20.
8. **Муслимов С. А., Мулдашев Э. Р., Мусина Л. А. и др.** Стромальные меланоциты сосудистой оболочки глаза — резидентные макрофаги // Морфология. — 2000. — № 3. — С. 96.
9. **Нестеров А. П.** Глаукома. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. — 360 с.
10. **О'Эйнахан Р.** Более агрессивная тактика в сочетании с тщательным контрольным наблюдением позволяет улучшить прогноз лечения пациентов с экзофолиативной глаукомой // Новое в офтальмологии. — 2008. — № 1. — С. 46-47.
11. **Салдан И. Р., Саффар Мохаммед Желеледин.** Современные представления о морфологических изменениях при экзофолиативном синдроме и экзофолиативной глаукоме // Офтальмол. журн. — 2008. — № 4. — С. 69-74.
12. **Саркисов Д. С., Перов Ю. Л.** Микроскопическая техника. — М.: Медицина, 1996. — С. 224-252.
13. **Naumann G. O. H., Schlotzer-Schrehardt U., Kuchle M.** Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist // Ophthalmology. — 1998. — Vol. 105. — P. 951-968.
14. **Osborne N. N., Melena J., Chidlow G., Wood J. P.** A hypothesis to explain ganglion cell death caused by vascular insults at the optic nerve head: possible implication for the treatment of glaucoma // Br. J. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 85. — P. 1252-1259.
15. **Ringvold A.** Electron microscopy of the limbal conjunctiva in eyes with pseudoexfoliation syndrome // Arch. Abt. A. Path. Anat. — 1972. — Bd. 355. — S. 275-283.
16. **Ritch R.** Exfoliation syndrome: Beyond glaucoma // Arch. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 126. — P. 859-861.
17. **Schlotzer-Schrehardt U., Naumann G. O. H.** Perspective ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome // Am. J. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 141. — P. 921-937.
18. **Spry P. G. D., Spencer I. C., Sparrow J. M. et al.** The bristol shared care glaucoma study: reliability of community optometric and hospital eye service test measures // Br. J. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 83. — P. 707-712.
19. **Streeten B. W., Gibson S. A., Dark A. J.** Pseudoexfolia-

- tive material contains an elastic microfibrillar-associated glycoprotein // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. — 1986. — Vol. 84. — P. 304-320.
20. **Streeten B. W., Li Z. Y., Wallace R. N. et al.** Pseudoexfoliative fibrilopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome // Arch. Ophthalmol. — 1992. — Vol. 110. — P. 1757-1762.
21. **Thorleifsson G., Magnusson K. P., Sulem P. et al.** Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma // Science Express. — 2007. — Vol. 317, № 5873. — P. 1397-1400.
22. **Vesaluoma M., Mertaniemi P., Mannonen S. et al.** Cellular and plasma fibronectin in the aqueous humor of primary open-angle glaucoma, exfoliative glaucoma and cataract patients // Eye. — 1998. — Vol. 36, № 12. — P. 886-890.
23. **Vesti E., Kiveld T.** Exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma // Prog. Retinal eye Res. — 2000. — Vol. 19. — P. 345-368.

Поступила 5.03.2009.

Рецензент канд. мед. наук Н. И. Молчанюк

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF THE IRIS OF PATIENTS WITH EXFOLIATIVE GLAUCOMA ACCORDING TO ELECTRONIC MICROSCOPY

I. R. Saldan, Saffar Mohammed Zheleledin, L. A. Stechenko, T. P. Kukhtyрева
Vinnitsa, Ukraine

The article presents results of electromicroscopic study of iris fragments taken during operation in patients with different stages of exfoliative glaucoma. It is established that different factors and processes interact in pathogenesis of this pathology and that changes in the iris are related to all its structural components which expressiveness is comparable with severity of glaucomatous atrophy of the optic nerve.



УДК 671.7-007.681-097.3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ ЛИПОФЛАВОН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

А. М. Петруня, д-р мед.наук, проф., **А. И. Задорожная**, асп.

Луганский государственный медицинский университет,
Луганский областной центр глазных болезней

Обстежено 96 хворих на первинну відкритокутову глаукому. Встановлено, що використання очних крапель Ліпофлавіон у 52 хворих на ПВКГ основної групи сприяло поліпшенню клінічної картини та показників місцевого імунітету органа зору, що проявляється зниженням рівня ЦІК та прозапальних цитокінів ФНПо і ІЛ-1β, а також підвищенням концентрації протизапального цитокіна ІЛ-4 та місцевих факторів захисту лізоциму та ІgА.

Ключевые слова: открытоугольная глаукома, липофлаван, местный иммунитет, цитокины.

Ключові слова: відкритокутова глаукома, ліпофлавіон, місцевий імунітет, цитокіни.

ВВЕДЕНИЕ. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, во всем мире сейчас насчитывается около 45 млн. слепых и около 135 млн. слабовидящих людей. Причины, ведущие к слепоте, постоянно претерпевают изменения. В настоящий момент, по некоторым оценкам, среди причин слепоты первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) занимает одно из ведущих мест в мире [7, 14].

Достижения последних лет в изучении патогенеза глаукомы привели к пониманию сути глаукоматозного процесса, заключающегося не только в повышении внутриглазного давления, но и в развитии специфической глаукомной нефроретинопатии [5]. Однако единого мнения в отношении этиоло-

гии и патогенеза ПОУГ не сформировано. Доказано, что совокупность дистрофических процессов в структурах угла передней камеры глаза, а также местных метаболических, биохимических и гемодинамических расстройств приводит к нарушению циркуляции водянистой влаги и, в итоге, к постоянному или периодическому повышению внутриглазного давления [1, 11]. Все это сопровождается местными иммунными нарушениями и повышенной выработкой биологически активных веществ, среди которых особую роль играют цитокины, так как они продуцируются всеми типами клеток тканей глаза и имеют широкий спектр функций — яв-

© А. М. Петруня, А. И. Задорожная, 2009.