

ОСОБЕННОСТИ ПРОЗРАЧНЫХ СТРУКТУР ГЛАЗА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ГЛАУКОМЕ

^{1,1; 1,2}Рева Г.В., ^{1,2}Новиков А.С., ^{1,2}Николаенко Г.А., ^{1,1}Альбрандт К.Ф., ^{1,1}Можилевская Е.С., ^{1,2}Тясто В.А., ^{1,2}Слажинская А.В., ^{1,2}Балдаев С.Н., ^{1,2}Усов В.В., ^{1,2; 2}Рева И.В.

¹Дальневосточный Федеральный Университет, ^{1,1} Инженерная школа ДВФУ; ^{1,2}Школа Биомедицины ДВФУ, Владивосток, Россия (690950, Владивосток, ул. Суханова, 8; RevaGal@yandex.ru);

²Международный Медицинский Научно-образовательный Центр, Ниигата, Япония; e-mail: avers2@yandex.ru.

Проведено клинико-морфологическое исследование прижизненных изменений прозрачных структур глаза человека при глаукоме и установлены морфологические изменения роговицы, стекловидного тела, хрусталика и мембраны Бруха при терминальной глаукоме. В работе представлены данные об участии нейроглии в структуре прозрачных сред глаза. Отмечено, что при экстирпации хрусталика при глаукоматозной катаракте, в структуре хрусталика сохраняются клетки, выявляемые с помощью маркёров на белок S100. Отмечено, что сохранность зрительных функций находится в зависимости от гистофизиологии нейроглии, входящей в состав прозрачных сред глаза человека.

Ключевые слова: глаз человека, роговица, стекловидное тело, хрусталик, мембрана Бруха, глаукома

FEATURES TRANSPARENT STRUCTURE OF THE HUMAN EYE IN GLAUCOMA

^{1,1; 1,2} G.V. Reva., ^{1,2}A.S. Novikov, ^{1,2}Nikolaenko G.A., ^{1,1}K.F. Albrandt, ^{1,2}E.S. Mojilevskaya, ^{1,2}Tyasto V.A., ^{1,2}A.V. Slaghinskas, ^{1,2}S.N. Baldaev; ^{1,2}V.V. Usov, ^{1; 1,2; 2}I.V. Reva

¹Far Eastern Federal University, ^{1,1} Engineering School FEFU; ^{1,2} Biomedicine School FEFU, Vladivostok, Russia (690950, Vladivostok, Suchanova street, 8); e-mail: RevaGal@yandex.ru);

²International Medical Research Center (IMERC), Niigata, Japan), e-mail: avers2@yandex.ru.

A clinical-morphological study of lifetime changes transparent structures of the human eye in glaucoma and set the morphological changes of the cornea, vitreous, lens and Bruch's membrane at the terminal glaucoma. The paper presents data on the participation of glia in the structure of the transparent media of the eye. It is noted that when the lens when the extirpation of glaucomatous cataract, the lens is stored in the structure cells, detected using markers for protein S100. It is noted that the preservation of visual function is dependent on histophysiology glia, part of the transparent media of the human eye.

Keywords: human eye, the cornea, vitreous body, lens, Bruch's membrane, glaucoma

Актуальность. По данным ВОЗ, в мире насчитывается 70 миллионов людей, потерявших зрение из-за глаукомы [5]. Наблюдается рост этого заболевания, а с учётом того, что больные обращаются на этапе клинических проявлений с выраженной утратой зрительных функций, количество больных глаукомой к 2018 году вырастет до 80 миллионов человек. Патогенез глаукомы связан с помутнением прозрачных сред глаза, но какова роль этого процесса в динамике и прогнозе глаукомы на современном этапе не выяснено [25]. Наблюдаются сочетанные врождённые пороки развития мозга и прозрачных структур глаза, ведущие к врождённой глаукоме [2, 5, 11]. Известно, что в 100% случаев терминальной глаукомы наблюдаются изменения роговицы в диапазоне от кератопатий до язв роговицы, а в 30,79 % случаев причиной энуклеаций по поводу терминальной стадии глаукомы явилась перфорации роговицы [10, 19, 24]. В доступной литературе имеются данные о зависимости клинических изменений роговицы от стадии глаукомного процесса, от уровня

ВГД и фармакологического состава применяемых глазных капель [4, 7, 13, 16]. Выполненные отдельные исследования содержат разноречивые патоморфологические данные об изменениях состояния роговицы в динамике глаукомного процесса [19]. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости дальнейшего комплексного изучения этой проблемы, для правильного понимания причинно-следственных связей между структурными изменениями роговицы и стадией глаукомного. Данных об изменениях структур роговицы глаза человека при глаукоме недостаточно, что и послужило целью нашего исследования.

Цель исследования — определение изменений морфологии и плотности клеток эндотелия роговицы при различных стадиях первичной открытоугольной глаукомы.

Материал и методы. Обследовано 169 пациентов (338 глаз) с диагнозом первичной открытоугольной глаукомы. Контрольная группа включала в себя 15 человек (30 глаз) сопоставимого возраста без глазной патологии. Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование. Эндотелиальную биомикроскопию выполняли на эндотелиальном микроскопе TOMEY, EM—2000, NIDEK. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6,0». Также в работе использовался материал, полученный при судебно-медицинских вскрытиях людей, погибших от травм; а также материал, полученный при оперативных вмешательствах по поводу посттравматической энуклеации глаз и энуклеации по клиническим показаниям при глаукоме, в возрасте от 25 до 85 лет. В работе были использованы морфологические методы исследования: окраска гематоксилин-эозином, нативные препараты, метод Ван Гизона, импреганація серебром по Кахалю, импреганація осмием по Гольджи; и метод иммунной гистохимии на выявление макрофагов, тучных и интерстициальных дендритных клеток – CD-68, CD-163, CD-204 и c-cit 117. Анализ материала проведен с помощью микроскопа Olympus BX 51 с цифровой камерой CD-25 и компьютерным программным обеспечением фирмы Olympus.

Результаты и их обсуждение. Патология прозрачных сред глаза человека занимает авангардное место в патогенезе глаукомы. Хрусталик крупных размеров, маленькая передняя камера глаза человека, относительно маленькая роговица и стекловидное тело при пониженной толерантности к глюкозе составляют группу факторов риска для развития глаукомы. Установлено, что плотность эндотелиальных клеток роговицы снижается по сравнению с возрастным контролем при всех стадиях глаукомы, статистически значимых величин это различие достигает при II–IV стадиях заболевания ($p < 0,05$). По сравнению с контролем установлено достоверное увеличение процентного содержания квадроугольных клеток при всех стадиях глаукомы с параллельным снижением числа гексагональных клеток

($p < 0,05$). Как и в исследованиях Коо (2015), нами отмечено, что наибольшим изменениям подвергается периферическая зона роговицы, что может иметь отношение вместе с дегенеративными процессами в ганглионарном слое сетчатки к утрате периферического зрения [10]. Как и другими авторами, нами отмечено, что не только роговица, но и склера резко истончаются [1, 8]. Склера становится все более тонкой, голубовато-синеватой, в ней могут появляться стафиломы (выпячивания) и даже разрыв. В зависимости от продолжительности болезни и уровня внутриглазного давления возникают изменения на глазном дне. Диск зрительного нерва и окружающая его сетчатка подвергаются дистрофическим изменениям, и вследствие растяжения решетчатой пластинки склеры появляется его атрофическая патологическая экскавация [12].

Вследствие высокого внутриглазного давления и резкого затруднения оттока водянистой влаги значительно увеличиваются диаметр и радиус кривизны роговицы, может нарастать ее помутнение, еще более углубляется передняя камера и становится отчетливо заметным увеличение (растяжение) всего глазного яблока с последующим гидрофтальмом и буфтальмом.. При этом создается впечатление экзофтальма — выпячивание глаза, однако при истинном экзофтальме размеры глаза не изменены.

Роль стекловидного тела (СТ) в механизме развития данного заболевания не совсем ясна. Нами установлено, что при глаукоме СТ претерпевает изменения, связанные с деструкцией, дегенерацией и фрагментацией его фибриллярного остова. Наличие гипогидратации СТ в переднем отделе гиалоида подтверждает концепцию А.П. Нестерова о механизме развития закрытоугольной глаукомы, согласно которой оформленное стекловидное тело смещает иридохрусталиковую диафрагму кпереди, вызывая при этом блокаду угла передней камеры. Анализируя литературные и собственные данные, учитывая накопление в корнеосклеральной сети фибронектина - экстраклеточного гликопротеина и его способность связывать коллаген второго типа, можно предположить, что нарушение оттока внутриглазной жидкости при открытоугольной глаукоме связано с нарушением проницаемости передней гиалоидной мембраны и усиленным поступлением несвязанной воды и коллагена во влагу передней камеры, а также последующим накоплением коллагена стекловидного тела в трабекулярной сети [1, 8]. По нашему мнению, деструкция коллагенового остова СТ приводит к тому, что часть жидкости, не связанная с коллагеном, утратившим свои способности удерживать воду (по литературным данным 1 г коллагена удерживает 5 г воды), а также нарушенным синтезом гиалуроновой кислоты (одна молекула которой удерживает 500 молекул воды), должна пройти дренажную систему передней камеры глаза, утратившей свои пропускные способности вследствие изменений трабекулярного аппарата и эндотелия шлеммова канала. Это демонстрирует не только

процесс изменения трабекулярных волокон, но и гипертрофия эндотелия шлеммова канала. Таким образом, данные о том, что при открытоугольной глаукоме происходит гипогидратация стромы переднего отдела СТ, а при закрытоугольной - гипергидратация, свидетельствуют о важной роли структур стекловидного тела в развитии глаукомы. Снижение уровня коллагена, деструкция коллагенового остова, потеря им свойства удерживать воду приводит к гипергидратации всего СТ, увеличению нагрузки на дренажную систему глаза. Для открытоугольной глаукомы приобретённой характерны нарушения оттока и продукции водянистой влаги, дистрофические изменения в переднем отделе сосудистой оболочки, асимметрия в состоянии парных глаз, прогрессирующее течение болезни. При этом наблюдается выраженная пигментация трабекулы и большие размеры экскавации ДЗН. Имеются сведения, что в эпителии цилиарных отростков идет нарушение синтеза меланина и перекисных липидов, происходит гибель пигментного эпителия, одной из важнейших функций которого является удаление метаболитов сетчатки, фильтрующихся через структуры стекловидного тела. Продукты распада клеток, заполняющие элементы дренажной системы, препятствуют оттоку жидкости и оказывают токсическое действие на все внутриглазные структуры [15]. Интоксикация, гипоксия и последующие за ними нарушения регенерации структур оболочек глаза приводят к нарушениям зрительных функций. Мы считаем, что операции, направленные на нормализацию оттока ВГД, осуществляются в позднюю стадию заболевания и не являются патогенетически обусловленными, а, скорее, симптоматическими.

В связи с растяжением капсулы глаза могут возникать изменения в состоянии хрусталика и его связочного аппарата [6, 17, 22]. Связки, удерживающие хрусталик (ресничный пояс), могут разрываться, наступает дислокация линзы и хрусталик приобретает более округлую форму. Изменения формы и расположения хрусталика сопровождаются изменением клинической рефракции в сторону ее усиления (близорукость), передняя камера становится неравномерно глубокой, при движениях глаза радужка дрожит (иридодонез). В этот период в связи с функциональным совершенствованием черепной иннервации появляются боли в глазу. Высокое внутриглазное давление через более или менее длительный промежуток времени (месяцы, год) может вызвать значительное нарушение трофики глаза, в результате чего развиваются помутнения хрусталика (последовательная глаукоматозная катаракта), а также стекловидного тела, что значительно снижает зрение.

При офтальмоскопии сосудистый пучок сдвигается в носовую сторону диска зрительного нерва и сосуды после перегиба могут исчезать из зоны видимости диска. Чем сильнее выражена патология диска, тем ниже острота и уже поле зрения. В терминальных

случаях передне-задний размер глаза при врожденной глаукоме может превышать 30 мм (в норме до 24 мм), диаметр роговицы достигать 20 мм (в норме до 11 мм), радиус кривизны роговицы 12 мм (в норме до 8 мм), глубина передней камеры 6—8 мм (в норме до 4 мм), т. е. нормальные размеры превышены приблизительно в 2 раза. Причины врожденной глаукомы различны — это инфекционные заболевания, диагностическая рентгенизация беременной, гипертермия, авитаминозы и др. Эти тератогенные факторы могут оказать влияние на эмбриогенез глаза и, тем самым, вызвать изменения, препятствующие оттоку водянистой влаги. Непосредственными причинами врожденной глаукомы могут быть недоразвитие радужно-роговичного угла, рецессия или отсутствие структур угла, закрытие угла остатками мезодермальной ткани, ангиоматозными или нейрофиброматозными разрастаниями, что можно купировать только инвазивными методами лечения [14, 21]. Как и в других исследованиях [2, 3, 13], нами отмечены морфологические изменения хориоидальных структур, мембраны Бруха, стекловидного тела в глазах, удалённых по поводу терминальной глаукомы.

Возможно также недоразвитие или отсутствие вортикозных вен глаза. Встречаются и различные комбинации этих аномалий развития путей оттока и продукции водянистой влаги. Клинические исследования позволяют выявить при обследовании ребенка все необходимое, чтобы четко сформулировать клинический диагноз и, исходя из него, быстро и правильно решить вопрос о хирургическом лечении и возможном прогнозе. Silverman AL соавт. (2015) считают, что томография обладает высокой специфичностью выявления глаукомы [23], а по нашему мнению, более информативными являются методы, позволяющие раскрыть механизмы патогенеза глаукомы.

Заключение. Нами установлено, что при глаукоме морфологические изменения структур глаза опережают клиническую симптоматику, что можно использовать в ранней диагностике глаукомы. В патогенезе глаукомы первостепенное значение придаётся дренажной зоне угла передней камеры глаза, но патоморфологические изменения происходят в прозрачных средах. Появление пигментного эпителия в зоне трабекулярного аппарата свидетельствует о том, что цилиарный эпителий частично разрушен, базальная мембрана подверглась дегенерации.

Для разработки стратегии лечения врожденной глаукомы в первую очередь необходимо решить вопросы этиологии: наследственная или внутриутробная причина лежит в основе патологии. Происхождение глаукомы выясняют на основе тщательного анамнестического изучения течения беременности и наличия тератогенных факторов, а также с помощью медико-генетических консультаций. Профилактика дистрофических изменений в эндотелиальном монослое диктует необходимость контроля и протекции

данных клеток при проведении всех вариантов лечения глаукомы, так как установлено, что все стадии первичной глаукомы сопровождаются изменением плотности и морфологии клеток эндотелия роговицы.

Методы хирургического лечения глаукомы совершенствуются [1, 6, 14], но будущее принадлежит консервативным методам, основанных на глубоких знаниях патогенетических механизмов этой патологии.

Работа выполнена при поддержке научного фонда ДВФУ, в рамках государственного задания 2014/36 от 03.02.2014 г. и Международного гранта ДВФУ (соглашение № 13-09-0602-м от 6 ноября 2013 г.).

Список литературы

1. Alvarado JA, Chau P, Wu J, Juster R, Shifera AS, Geske M. Profiling of Cytokines Secreted by Conventional Aqueous Outflow Pathway Endothelial Cells Activated In Vitro and Ex Vivo With Laser Irradiation.//Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Nov 1;56(12):7100-7108.
2. Alzial C, Dufier JL, Brasnu C, Aicardi J, de Grouchy J. True" microcephaly with dominant-inheritance chorioretinal dysplasia.//Ann Genet. 1980;23(2):91-4.
3. Biesemeier A, Yoeruek E, Eibl O, Schraermeyer U. Iron accumulation in Bruch's membrane and melanosomes of donor eyes with age-related macular degeneration.//Exp Eye Res. 2015 Aug;137:39-49.
4. Cronemberger S, Calixto N, Avellar Milhomens TG, Gama PO, Milhomens EG, Rolim H, Mendonça SC. Effect of intraocular pressure control on central corneal thickness, horizontal corneal diameter, and axial length in primary congenital glaucoma.//J AAPOS. 2014 Oct;18(5):433-6.
5. Dascotte JC, Woillez M, Dhoine G. Association of striated vitreum, iritic coloboma, and hereditary cataract.//Bull Soc Ophthalmol Fr. 1975 Mar;75(3):335-7.
6. Epstein RH, Mamalis N, Price FW 2nd, Price MO. Histopathologic analysis of successful endothelial keratoplasty following multiple failed keratoplasties.//J Cataract Refract Surg. 2015 Feb;41(2):460-3.
7. Gye HJ, Shim SH, Kim JM, Bae JH, Choi CY, Kim CY, Park KH. Effect of axial length on diurnal IOP in cataract patients without glaucoma.//Optom Vis Sci. 2015 Mar;92(3):350-6
8. Jonas JB, Ritch R, Panda-Jonas S. Cerebrospinal fluid pressure in the pathogenesis of glaucoma.//Prog Brain Res. 2015;221:33-47.
9. Kaser-Eichberger A, Schrödl F, Trost A, Strohmaier C, Bogner B, Runge C, Motloch K, Bruckner D, Laimer M, Schlereth SL, Heindl LM, Reitsamer HA. Topography of Lymphatic Markers in Human Iris and Ciliary Body.//Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Jul;56(8):4943-53.

10. Koo EB, Hou J, Han Y, Keenan JD, Stamper RL, Jeng BH. Effect of glaucoma tube shunt parameters on cornea endothelial cells in patients with Ahmed valve implants.//*Cornea*. 2015 Jan;34(1):37-41.
11. Mastropasqua R, Agnifili L, Fasanella V, Curcio C, Brescia L, Lanzini M, Fresina M, Mastropasqua L, Marchini G. Corneoscleral limbus in glaucoma patients: in vivo confocal microscopy and immunocytological study.//*Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Mar 5;56(3):2050-8.
12. Medsinghe A, Nischal KK. Technique for identifying Schlemm's canal in paediatric glaucoma surgery.//*Br J Ophthalmol*. 2015 May;99(5):715-6.
13. Muth DR, Hirneiß CW. Structure-Function Relationship Between Bruch's Membrane Opening-Based Optic Nerve Head Parameters and Visual Field Defects in Glaucoma.//*Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 May;56(5):3320-8.
15. Ng Jy, Srinivasan S, Roberts F. Fibrous proliferation into anterior segment after acute angle-closure glaucoma.//*Cornea*. 2015 Jan;34(1):103-6.
16. Nafissi N, Foldvari M. Neuroprotective therapies in glaucoma: II. Genetic nanotechnology tools.//*Front Neurosci*. 2015 Oct 14;9:355.
17. Nailfold Capillary Abnormalities in Primary Open-Angle Glaucoma: A Multisite Study.//*Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Nov 1;56(12):7021-8.
18. Oh E, Yoo TK, Hong S. Artificial Neural Network Approach for Differentiating Open-Angle Glaucoma From Glaucoma Suspect Without a Visual Field Test.//*Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jun;56(6):3957-66.
19. Park JH, Jun RM, Choi KR. Significance of corneal biomechanical properties in patients with progressive normal-tension glaucoma.//*Br J Ophthalmol*. 2015 Jun;99(6):746-51.
20. Pasquale LR, Hanyuda A, Ren A, Giovingo M, Greenstein SH, Cousins C, Patrianakos T, Tanna AP, Wanderling C, Norkett W, Wiggs JL, Green K, Kang JH, Knepper PA. Nailfold Capillary Abnormalities in Primary Open-Angle Glaucoma: A Multisite Study.//*Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Nov 1;56(12):7021-8.
21. Pearson C, Martin K. Stem cell approaches to glaucoma: from aqueous outflow modulation to retinal neuroprotection.//*Prog Brain Res*. 2015;220:241-56.
22. Shi M, Jiang H, Ye Y, Chen B. Treatment of adults with accommodative esotropia using implantable collamer lenses.//*J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015 Jan-Feb;52(1):31-6.
23. Silverman AL, Hammel N, Khachatryan N, Sharpsten L, Medeiros FA, Girkin CA, Liebmann JM, Weinreb RN, Zangwill LM. Diagnostic Accuracy of the Spectralis and Cirrus Reference Databases in Differentiating between Healthy and Early Glaucoma Eyes.//*Ophthalmology*. 2015 Oct 31. pii: S0161-6420(15)01144-6.

24. Yazdani S, Doozandeh A, Haghghat M, Akbarian S, Pakravan M, Yaseri M. Intrasubject Difference in CCT among POAG versus Normal Individuals.//Optom Vis Sci. 2015 Aug;92(8):879-83.
25. Yazdani S, Akbarian S, Pakravan M, Doozandeh A, Afrouzifar M. Biometric parameters in different stages of primary angle closure using low-coherence interferometry.//Optom Vis Sci. 2015 Mar;92(3):343-9.

Рецензенты:

Храмова И.А., д.м.н., профессор, врач акушер - гинеколог, Приморский Краевой Диагностический Центр, г. Владивосток;

Шульгина Л.В., д.б.н., профессор, зав. лабораторией микробиологии ФГУП "ТИНРО-Центр", г. Владивосток.