

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СКЛЕРЫ У ПОВТОРНО ОПЕРИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Ольга Николаевна КУЛЕШОВА^{1,2}, Анастасия Константиновна ЛАЗАРЕВА²,
Светлана Владимировна АЙДАГУЛОВА², Мария Андреевна ДИКОВСКАЯ¹,
Ольга Викторовна ЕРМАКОВА¹, Вероника Викторовна ДУЛИДОВА¹,
Маргарита Александровна ГЛОК¹

¹ Новосибирский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова
Минздрава России
630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Цель исследования – изучить структурные особенности соединительной ткани склеры у повторно оперированных пациентов с первичной открытоугольной псевдоэксфолиативной глаукомой. Материал и методы: 49 образцов операционного материала 48 пациентов с первичной открытоугольной псевдоэксфолиативной глаукомой II–III стадии на фоне псевдоэксфолиативного синдрома, световая и электронная микроскопия. Результаты и обсуждение. У пациентов с первичной антиглаукомной операцией выявлены сравнительно низкая пролиферативная активность матрикс-продуцирующих клеток склеры, эластоз и псевдоэксфолиации в трабекулярной сети и наличие тучных клеток вблизи элементов дренажной системы. В склеральных лоскутах повторно оперированных пациентов обнаружены диффузные гранулемы с пролиферирующими фибробластами, наиболее многочисленными у края резекции.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, псевдоэксфолиативный синдром, повторная антиглаукомная операция, склеральный лоскут, соединительная ткань, электронная микроскопия.

Проблема слепоты и высокий уровень инвалидизации пациентов с глаукомой – наиболее приоритетные из нерешенных вопросов офтальмологии [2, 7]. Несмотря на достигнутые успехи консервативной терапии глаукомы, самым эффективным методом стабилизации глаукомного процесса является высокотехнологичное фистулизирующее хирургическое лечение, в том числе непроникающая глубокая склерэктомия, обеспечивающая отток внутриглазной жидкости (ВГЖ) [2].

Основное преимущество непроникающей глубокой склерэктомии заключается в сохранении внутреннего слоя трабекулы и участка обнаженной десцеметовой оболочки, что создает идеальные условия для управляемой фильтрации

ВГЖ в послеоперационном периоде. Тем не менее у 20–30 % больных в различные сроки после операции возникают декомпенсация внутриглазного давления (ВГД) и необходимость проведения повторных антиглаукомных операций [4, 6].

В результате применения офтальмологических методов визуализации установлено, что длительность и выраженность гипотензивного эффекта в послеоперационном периоде зависит от активности процесса рубцевания и облитерации хирургически созданных путей оттока ВГЖ. В связи с этим остро стоит вопрос долгосрочного прогнозирования исходов фистулизирующего хирургического лечения и поиска маркеров ускоренного фиброобразования зоны глубокой склерэктомии, в том числе в условиях псевдоэксфолиа-

Кулешова О.Н. – д.м.н., врач-офтальмолог, проф. кафедры офтальмологии, e-mail: okuleshova64@gmail.com

Лазарева А.К. – студентка 6-го курса лечебного факультета

Айдагулова С.В. – д.б.н., проф., зав. лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ЦНИЛ, e-mail: a_sv@ngs.ru

Диковская М.А. – врач-офтальмолог, зав. офтальмологическим отделением

Ермакова О.В. – врач-офтальмолог

Дулидова В.В. – врач-офтальмолог

Глок М.А. – врач-офтальмолог

тивного синдрома, рассматриваемого в качестве одного из ведущих предикторов развития глаукомного процесса [8].

Цель работы – исследование структурных особенностей соединительной ткани склеры у повторно оперированных пациентов с первичной открытоугольной псевдоэксфолиативной глаукомой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное офтальмологическое исследование и оперативное лечение 48 пациентов в возрасте от 40 до 86 лет с диагнозом «первичная открытоугольная псевдоэксфолиативная глаукома II–III стадии» и морфологическое изучение операционного материала. Первую группу составили 32 человека в возрасте $67,3 \pm 14,5$ года, впервые перенесшие антиглаукомное хирургическое вмешательство; вторую – 16 пациентов в возрасте $69,0 \pm 14,7$ года с антиглаукомным вмешательством в анамнезе (непроникающая глубокая склерэктомия), которым в связи с повышением ВГД в разные сроки от 2 до 13 лет была выполнена повторная операция – непроникающая глубокая склерэктомия или глубокая склерэктомия с применением антиглаукомного коллагенового дренажа «Ксенопласт» производства (Ксентек, ООО Дубна-Фарм, Москва). Все пациенты получали медикаментозную гипотензивную терапию. Офтальмологическое исследование включало в себя визометрию, авторефрактометрию, пахиметрию, тонометрию, сферопериметрию, гониоскопию, офтальмоскопию, ультразвуковую биомикроскопию (УБМ) и оптическую когерентную томографию (ОСТ).

Материалом для комплексного патоморфологического исследования 49 глаз 48 пациентов служили склеральные лоскуты, удаленные в ходе антиглаукомных операций. Операционный материал фиксировали в охлажденном до 4°C 4%-м растворе параформальдегида, приготовленном на фосфатном буфере Миллонига (рН 7,4), постфиксировали в 1 % растворе четырехоксида осмия и после дегидратации в серии спиртов и ацетоне заливали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие и ультратонкие срезы получали на ультратоме LKB 8800 (Швеция). Полутонкие срезы окрашивали 1%-м водным раствором толуидинового синего и изучали с помощью микроскопа Axio Scope.A1 с фотокамерой AxioCam MRc5 (Zeiss AG, Германия); ультратонкие срезы контрастировали насыщенным спиртовым раствором уранилацетата и цитратом свинца по Рейнольдсу и анализировали с помощью электронных микроскопов JEM-100S и JEM-1400 (Япония).

Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Острота зрения до антиглаукомной операции у пациентов 1-й группы варьировала от светощущения с неправильной светопроекцией до 0,7; во 2-й группе – от 0,001 до 0,85. Снижение остроты зрения объяснялось наличием катаракты разной степени зрелости и глаукомной атрофией зрительного нерва: в 1-й группе 12 пациентов (37,5 %) и во 2-й группе 12 человек (75 %) имели неполную и полную осложненную катаракту, у всех обследованных была далеко зашедшая стадия глаукомы. Данные сферопериметрии: в 1-й группе показатель суммарного поля зрения составил $304,2 \pm 29,3$, во 2-й группе – $267,2 \pm 34,2$.

У пациентов 1-й группы уровень ВГД был повышенным или высоким ($25,3 \pm 6,45$ мм рт. ст.), и на фоне применения максимальной гипотензивной терапии ВГД не достигало целевого уровня или отмечались его колебания. Результаты оперативного лечения пациентов 2-й группы были неудовлетворительными: в разные сроки наблюдения у 6 человек (37,5 %) имело место повышение ВГД более 26 мм рт. ст. с прогрессирующим ухудшением зрительных функций, у остальных пациентов ВГД было компенсированным или субкомпенсированным ($24,8 \pm 5,32$ мм рт. ст.), но не достигало целевых значений.

При биомикроскопическом исследовании переднего отрезка глаза у всех пациентов отмечали признаки псевдоэксфолиативного синдрома: 2 стадия (появление эксфолиативных отложений) на худшем глазу – у 8 пациентов (25 %) 1-й группы и у 10 пациентов (62,5 %) 2-й группы и 1 стадия (разрушение пигментного слоя радужки) – в остальных случаях. Кроме того, отмечены краевая дистрофия роговицы и помутнение ядра и задних корковых слоев хрусталика.

При микрогониоскопии у всех пациентов визуализировались открытый угол передней камеры, выраженное снижение прозрачности трабекулы с отложением псевдоэксфолиативного материала, а также экзо- и эндогенная пигментация II–III степени. Зона предыдущего оперативного вмешательства определялась как участок с измененной структурой и непрозрачной трабекулой серо-белого цвета.

По данным УБМ, у пациентов после ранее проведенной антиглаукомной операции в зоне оперативного вмешательства отмечалось утолщение, смещение и прогибание трабекуло-десцеметовой мембраны, что отражало недостаточную

эффективность созданного пути оттока ВГЖ и невозможность поддержания ВГД на оптимальном уровне. При этом интрасклеральная зона операции не визуализировалась, фильтрационная подушка была плоской или отсутствовала, контур конъюнктивы сливался со склеральной поверхностью.

По данным ОСТ, в обеих группах отмечали патологическую (средней глубины и глубокую) экскавацию зрительного нерва, исчезновение нейроретинального пояса, уменьшение толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки и перипапиллярных нервных волокон.

При проведении непроникающей глубокой склерэктомии у впервые оперированных пациентов операционный материал представлен частью трабекулы и юкстаканаликулярной ткани, задней стенкой шлеммова канала и глубокими слоями склеры. При светооптическом изучении полутонких срезов и электронной микроскопии ультратонких срезов эндотелиальная выстилка шлеммова канала на большем протяжении атрофирована и десквамирована, сохранившиеся клетки содержали гиперхромные ядра и редуцированную электронно-плотную цитоплазму. Юкстаканаликулярная трабекулярная ткань представлена тонкими извитыми коллагеновыми и эластическими волокнами, среди которых локализованы полиморфные матрикс-продуцирующие клетки и гетерогенные зерна пигмент-содержащих эксфолиаций (рис. 1, а).

При электронно-микроскопическом исследовании юкстаканаликулярной ткани (рис. 1, б) у впервые оперированных пациентов с открытоугольной псевдоэксфолиативной глаукомой отмечен ярко выраженный феномен эластоза – усиление осмиофильности и деструкция эластических волокон в сочетании с редукцией их микрофибриллярных компонентов. Эластоз сопровождался фрагментацией коллагеновых фибрилл и значительными деструктивными изменениями большинства матрикс-продуцирующих клеточных элементов. Эксфолиативный материал, представленный хлопьями варьирующей осмиофильности и зернами меланина, диффузно ингибировав юкстаканаликулярную ткань и глубоко проникал в плотные слои склеры.

В склеральном лоскуте у пациентов с первичной антиглаукомной операцией плотная волокнистая соединительная ткань образована преимущественно изоморфными массами коллагеновых волокон, в которых «замурованы» одиночные истонченные фиброциты и более редко встречающиеся фибробласты (рис. 2, а). Склеральные элементы дренажной системы глаза – коллекторные каналы и водяные вены – имели, как прави-

ло, резко суженные просветы; периваскулярные элементы клеточной инфильтрации в большинстве случаев отсутствовали. При этом важно отметить, что у пациентов в возрасте 40–50 лет, в отличие от пациентов более старшего возраста, к склеральным элементам дренажной системы приурочены достаточно многочисленные дегранулирующие тучные клетки.

В отличие от клинических наблюдений с первичной операцией, у повторно оперированных пациентов резецированный склеральный лоскут представлен в основном перифокальным склеральным компартментом, сочетающимся в небольшом числе случаев с коротким фрагментом юкстаканаликулярной ткани; у двух пациентов зона повторного оперативного вмешательства

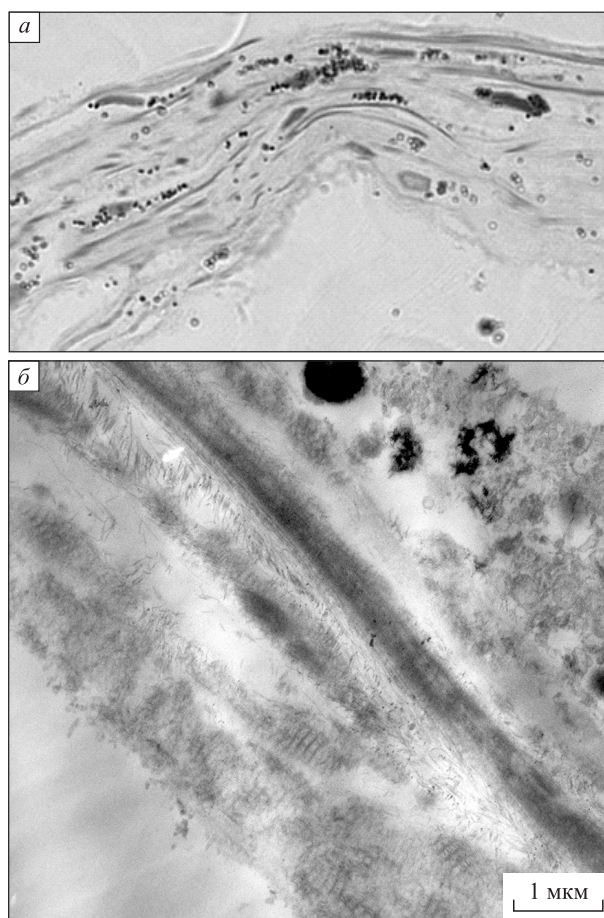


Рис. 1. Первичная открытоугольная псевдоэксфолиативная глаукома IIIВ стадии. Фрагмент склерального лоскута, первичная операция: а – шлеммов канал и трабекулярная сеть: полиморфизм клеточных элементов и волокон, множество зерен эксфолиативного материала, полутонкий срез, окраска толудиновым синим, ув. 850; б – электронная микроскопия того же образца: фрагментация коллагеновых фибрилл, осмиофилия эластических волокон, гетерогенность псевдоэксфолиаций, ув. 20 000

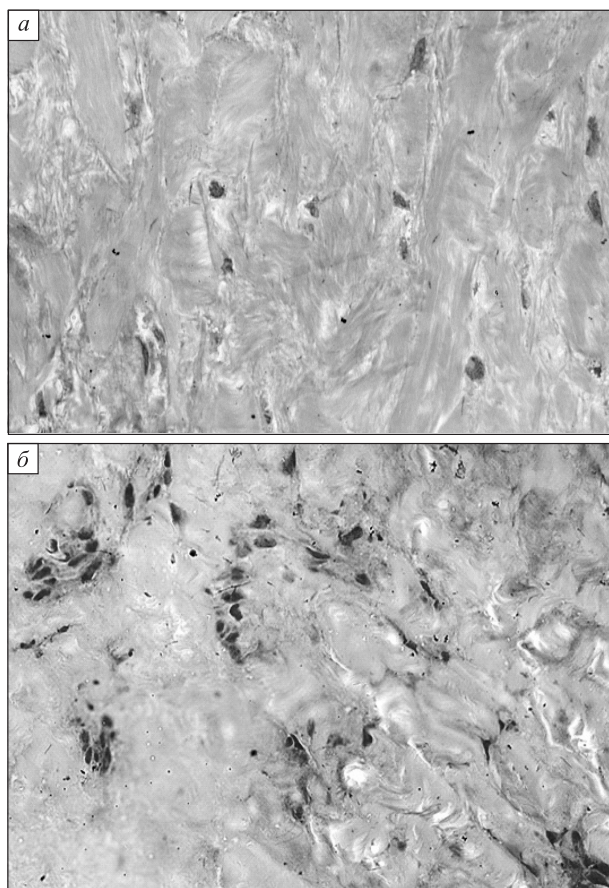


Рис. 2. Первичная открытоугольная псевдоэксфолиативная глаукома IIIВ стадии. Фрагменты склеральных лоскутов: а – первичная операция: одиночные фибробласты и фиброциты; б – повторная операция: скопления пролиферирующих фибробластов. Полутолстые срезы, окраска толуидиновым синим. Ув. 450

почти полностью соответствовала зоне первичной операции.

Все образцы склеры повторно оперированных пациентов резко отличались от образцов группы сравнения ярко выраженной пролиферативной активностью матрикс-продуцирующих клеток и полиморфизмом волокнистого компартмента соединительной ткани (рис. 2, б). Фибробласты локализовались среди гетерогенных по тинкториальным свойствам масс-коллагеновых волокон в виде многочисленных мелких и весьма крупных (до 20 клеток) скоплений и были представлены полиморфными клетками с относительно большими ядрами, с метахромазией цитоплазмы и экстрацеллюлярного матрикса. Наибольшая пролиферативная активность фибробластов наблюдалась вблизи зоны резекции и юстаканаликулярной ткани, как правило, соответствуя локализации склеральных элементов дренажной системы глаза. Клеточная инфильтрация была

представлена одиночными мононуклеарными клетками – мастоцитами и/или лимфоцитами. В целом в склеральных лоскутах повторно оперированных пациентов с первичной псевдоэксфолиативной глаукомой II–III стадии формировались мелкие диффузные гранулемы с ведущей ролью матрикс-продуцирующих клеточных элементов соединительной ткани и редуцированным сосудистым компонентом.

Несмотря на совершенствование методов антиглаукомных фистулизирующих операций, в том числе с применением местных противовоспалительных препаратов и высокотехнологичных дренажных конструкций, продолжается интенсивный поиск методов, способных препятствовать прогрессированию глаукомного процесса, который определяется особенностями ремоделирования соединительной ткани глаза конкретного пациента [1, 5, 9]. На избыточное формирование соединительнотканного рубца в зоне антиглаукомной операции влияют фиброгенные стимулы биологически активных субстанций, секретлируемых и резидентными клеточными популяциями, и элементами клеточной инфильтрации, локализующимися в трабекуле и склере [3, 10, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для оценки патогенетической и диагностической значимости в глаукомном процессе морфологических изменений клеточных элементов и волокон соединительной ткани глаза проведено сравнительное светооптическое и электронномикроскопическое исследование структурных особенностей резецированного склерального лоскута у впервые и повторно оперированных пациентов с первичной открытоугольной псевдоэксфолиативной глаукомой II–III стадии. В склере пациентов с первичной антиглаукомной операцией выявлены сравнительно низкая пролиферативная активность матрикс-продуцирующих клеток, в трабекулярной сети – эластоз и скопления псевдоэксфолиативного материала; кроме того, наличие тучных клеток вблизи элементов дренажной системы глаза у пациентов нестарческого возраста может служить прогностическим маркером рефрактерности глаукомы. В склеральных лоскутах повторно оперированных пациентов обнаружены мелкие диффузные гранулемы с пролиферирующими фибробластами, наиболее многочисленные у края резекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Л.Д., Журавлева А.Н. Распределение основных типов коллагена в склере глаукомных глаз // Рос. офтальмол. журн. 2009. 2. (2). 4–8.

2. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Шуко А.Г. Национальное руководство по глаукоме. М., 2008. 217 с.
3. Кулешова О.Н., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В., Шведова Е.В. Ультраструктура эндотелия дренажной системы глаза // Бюл. exper. биол. мед. 2008. 145. (5). 574–577.
4. Кулешова О.Н., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В. Анализ морфологических изменений юкстаканаликулярной ткани и склеры по операционному материалу при первичной ювенильной и открытоугольной глаукоме // Офтальмохирургия. 2008. (3). 12–15.
5. Acott T.S., Kelley M.J. Extracellular matrix in the trabecular meshwork // Exp. Eye. Res. 2008. 86. 543–561.
6. Clark A.F. The cell and molecular biology of glaucoma: biomechanical factors in glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. 53. (5). 2473–2475.
7. Kokotas H., Kroupis C., Chiras D. et al. Biomarkers in primary open angle glaucoma // Clin. Chem. Lab. Med. 2012. 50. (12). 2107–2119.
8. Schlotzer-Schrehardt U. Molecular pathology of pseudoexfoliation syndrome / glaucoma – new insights from LOXL1 gene associations // Exp. Eye Res. 2009. 88. (4). 776–785.
9. Sihota R., Goyal A., Kaur J. et al. Scanning electron microscopy of the trabecular meshwork: Understanding the pathogenesis of primary angle closure glaucoma // Indian J. Ophthalmol. 2012. 60. (3). 183–188.
10. Tamm E.R. The trabecular meshwork outflow pathways: Structural and functional aspects // Exp. Eye Res. 2009. 88. 648–655.
11. Watanabe Y., Hamanaka T., Takemura T., Murakami A. Involvement of platelet coagulation and inflammation in the endothelium of Schlemm's canal // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010. 51. (1). 277–283.

SCLERAL CONNECTIVE TISSUE FEATURES IN RE-OPERATED PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE PSEUDOEXFOLIATIVE GLAUCOMA

**Olga Nikolaevna KULESHOVA¹, Anastasiya Konstantinovna LAZAREVA²,
Svetlana Vladimirovna AIDAGULOVA², Maria Andreevna DIKOVSKAYA¹,
Olga Viktorovna ERMAKOVA¹, Veronika Viktorovna DULIDOVA¹,
Margarita Aleksandrovna GLOK¹**

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch
630071, Novosibirsk, Kolkhidskaya str., 10

² Novosibirsk State Medical University
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52

Objective. To study scleral connective tissue structural properties in patients with primary open-angle pseudoexfoliative glaucoma underwent repeat surgery. **Material and methods.** 49 surgical scleral specimens of 48 patients with primary open-angle pseudoexfoliative of II–III stage glaucoma; light and electron microscopy. **Results and discussion.** The relatively low proliferative activity of matrix-producing scleral cells, elastosis and pseudoexfoliations in the trabecular meshwork and the mast cells localization near the drainage system elements were found in the patients with primary anti-glaucoma surgery. The diffuse granulomas with proliferative fibroblasts were found in the scleral samples of patients underwent repeat surgeries, especially numerous – near the resection margin.

Key words: primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliative syndrome, repeated anti-glaucoma surgery, scleral sample, connective tissue, transmission electron microscopy.

*Kuleshova O.N. – doctor of medical science, professor of the chair for ophthalmology, ophthalmologist,
e-mail: okuleshova64@gmail.com*

Lazareva A.K. – student of 6 year of the faculty for general medicine

*Aidagulova S.V. – doctor of biological sciences, professor, head of the laboratory for cellular biology
and fundamental basis of reproduction, e-mail: a_sv@ngs.ru*

Dikovskaya M.A. – head of the ophthalmology department, ophthalmologist

Ermakova O.V. – ophthalmologist

Dulidova V.V. – ophthalmologist

Glok M.A. – ophthalmologist