

ПОЛИМОРФИЗМ ИЗМЕНЕНИЙ ДРЕНАЖНОЙ СИСТЕМЫ ГЛАЗА ПРИ ГЛАУКОМЕ

Анастасия Константиновна ЛАЗАРЕВА¹, Екатерина Аркадьевна ТАШЛЫКОВА¹,
Светлана Владимировна АЙДАГУЛОВА², Ольга Николаевна КУЛЕШОВА^{1,2},
Валерий Вячеславович ЧЕРНЫХ¹

¹ МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Минздрава России,
Новосибирский филиал
630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 1

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Цель исследования – при разных формах глаукомы изучить структурные особенности склеры с акцентом на изменениях дренажной системы глаза. **Материал и методы.** Выполнено сравнительное описательное исследование «случай – контроль» 103 пациентов (206 глаз) с разными формами первичной глаукомы, из них первичная врожденная глаукома – 8 человек, первичная ювенильная – 10, первичная открытоугольная – 24, эксфолиативная – 35, пигментная – 4 и первичная закрытоугольная – 22 пациента. Проведено патоморфологическое исследование 103 склеральных лоскутов, резецированных при хирургическом лечении пациентов. **Результаты.** В зависимости от вида глаукомного поражения выявлены характерные изменения соединительнотканых компонентов дренажной системы глаза. Для врожденной глаукомы свойственны обилие коллекторных канальцев, гиперплазия матрикс-продуцирующих клеток и выраженная гидрофильность волокнистого компартмента склеры. При закрытоугольной глаукоме на первый план выступали проявления по типу асептического воспаления с полиморфным периваскулярным клеточным инфильтратом, а также отеком эндотелия дренажной системы глаза. При открытоугольной глаукоме выявлены структурные эквиваленты длительного развития дистрофического процесса с постепенной деструкцией и редукцией клеточных элементов. При разных формах глаукомы варьировали выраженность и локализация пигментной имбибии компонентов дренажной системы. **Заключение.** В патоморфогенезе разных форм глаукомы выявлены стереотипные и специфичные изменения компонентов дренажной системы глаза, определяющие универсальность и полиморфизм клинических проявлений глаукомного процесса.

Ключевые слова: глаукома, склеральный лоскут, дренажная система глаза, световая микроскопия, электронная микроскопия.

Повсеместная распространенность глаукомы, поражение всех возрастных групп населения наряду с высоким уровнем инвалидизации пациентов определяют высокую медико-социальную значимость исследования закономерностей развития и прогрессирования данного патологического процесса для разработки и совершенствования методов лечения [1, 7, 15].

Хирургическое лечение является наиболее эффективным методом стабилизации глаукомного процесса. Многообразие форм и клинических

проявлений глаукомы диктует необходимость индивидуального подхода при выборе вида и объема оперативного вмешательства [9, 11, 13]. Стабильность и выраженность гипотензивного эффекта в послеоперационном периоде напрямую зависят от структурно-функциональных особенностей дренажной системы глаза и активности процессов облитерации искусственно созданных путей оттока внутриглазной жидкости, которые широко варьируют [3, 10, 16, 17]. В связи с этим по-прежнему востребована разработка профи-

Лазарева А.К. – врач-офтальмолог, e-mail: nastya.laz@mail.ru

Ташлыкова Е.А. – врач-офтальмолог, e-mail: katiapichikova@mail.ru

Айдагулова С.В. – д.б.н., проф., зав. лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ЦНИЛ, e-mail: s.aydagulova@gmail.com

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

Черных В.В. – д.м.н., проф., директор

лактических приемов, направленных на моделирование течения послеоперационного раневого процесса и предотвращение рубцовой блокады хирургически созданных путей оттока, решение которых базируется на фундаментальных вопросах управления пролиферативной и биосинтетической активностью матрикс-продуцирующих клеток [2, 6, 8, 14].

Цель исследования – при разных формах глаукомы изучить структурные особенности склеры с акцентом на изменениях дренажной системы глаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное описательное исследование «случай – контроль» 103 пациентов (206 глаз) с разными формами первичной глаукомы, из них первичная врожденная глаукома (ПВГ) – 8 человек, первичная ювенильная (ПЮГ) – 10, первичная открытоугольная (ПОУГ) – 24, эксфолиативная (ПЭГ) – 35, пигментная (ПП) – 4 и первичная закрытоугольная (ПЗУГ) – 22 пациента. Комплексное офтальмологическое исследование и лечение проведены в Новосибирском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова с 2013 по 2016 г. Диагноз основывался на обнаружении характерных изменений диска зрительного нерва, выявляемых при помощи бинокулярной офтальмоскопии и оптической когерентной томографии, изменений поля зрения, регистрируемых при проведении сферопериметрии, изменений угла передней камеры, определяемых при помощи микрогониоскопии и ультразвуковой биомикроскопии, а также регистрации величины внутриглазного давления (ВГД), превышающей толерантный уровень.

Резецированные в ходе антиглаукомных операций 103 склеральных лоскута фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида, приготовленном на фосфатном буфере. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта. Для заливки в смесь эпона и аралдита образцы постфиксировали в 1%-м растворе четырехоксида осмия и дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне. Полутонкие и ультратонкие срезы получали на ультратоме LKB 8800. Полутонкие срезы окрашивали 1%-м водным раствором толудинового синего и анализировали с помощью микроскопа Axio Scope.A1 с фотокамерой AxioCamMRc5 (Zeiss AG, Германия). Ультратонкие срезы контрастировали насыщенным спиртовым раствором уранилацетата и цитратом свин-

ца по Рейнольдсу и анализировали с помощью электронных микроскопов JEM-100S и JEM-1400 (Japan Electronic Materials Corporation, Япония).

Во всех случаях получено информированное согласие пациентов на проведение оперативного лечения в МНТК «Микрохирургия глаза» и использование результатов клинического и гистологического исследования в научном исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом МНТК «Микрохирургия глаза».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Образцы клинического материала в зависимости от объема гипотензивных операций (непроникающая глубокая склерэктомия, глубокая склерэктомия) включали в себя часть трабекулы, внутреннюю стенку шлеммова канала, юстаканаликулярную ткань (ЮКТ) и глубокие слои склеры. Склеральные лоскуты, резецированные при разных формах глаукомы, имели форму треугольника, базис которого обращен к шлеммову каналу, что позволяло определять топографию дренажных элементов глаза. Образцы незначительно отличались размерами, но существенно варьировали по характеру структурных изменений компонентов дренажной системы глаза, субпопуляций матрикс-продуцирующих клеток и элементов клеточной инфильтрации, а также ультраструктурным особенностям клеток и волокон соединительной ткани.

При сравнении структурной организации плотной волокнистой соединительной ткани склеры при разных формах первичной глаукомы контрольной группой служили пациенты с ПЗУГ, у которых было зафиксировано резкое повышение ВГД в течение 1–8 недель до момента хирургического вмешательства. При гистологическом изучении операционного материала эндотелий внутренней стенки шлеммова канала был в состоянии отека и десквамации. ЮКТ преимущественно отечна, с наличием одиночных или многочисленных гранул пигмента, мигрирующих по дренажной системе с диффузным распространением по всему образцу и фагоцитируемых меланофагами. Все постшлеммальные элементы дренажной системы расширены и выстланы полиморфными эндотелиоцитами с пиноцитозными везикулами и вакуолями (рис. 1). Периваскулярно локализованы перициты и фибробласты с канальцами гранулярной цитоплазматической сети. Экстрацеллюлярный матрикс склеры содержал грубые разнонаправленные пучки коллагеновых волокон с многочисленными фокусами электронной прозрачности. На первый план выступала полиморфная клеточная инфильтрация

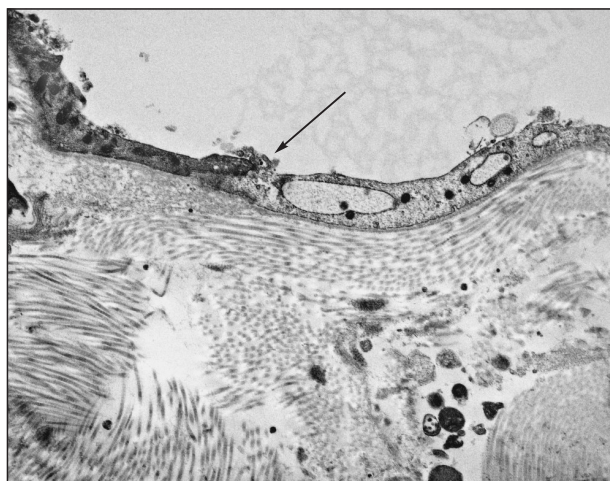


Рис. 1. Фрагмент юстаканаликулярной ткани склерального лоскута пациента с острым приступом закрытоугольной глаукомы. Два эндотелиоцита: плотный межклеточный контакт (стрелка); крупные вакуоли в цитоплазме менее осмиофильной клетки; тонкая базальная мембрана. Субэндотелиально – неупорядоченные пучки коллагеновых фибрилл; внизу – органеллы разрушенной клетки. Электронограмма. Ув. 12000

преимущественно водяных вен с ведущей ролью лимфоцитов, а также нейтрофилов и макрофагов с длинными цитоплазматическими выростами и фагосомами. Пациенты с непродолжительными приступами повышения ВГД служили контрольной группой для других форм глаукомы с открытым углом передней камеры глаза.

Аналогичным образом пациенты с ПВГ рассматривались как своеобразная контрольная группа с точки зрения возраста манифестации глаукомы. При комплексном гистологическом изучении образцов пациентов с ПВГ во всех случаях обращала на себя внимание гиперплазия матрикс-продуцирующих клеточных элементов: фрагменты ЮКТ, компартмента коллекторных канальцев вплоть до водяных вен содержали многочисленные пролиферирующие фибробласты и в меньшей степени – фиброциты, локализующиеся как диффузно, так и формирующие периваскулярные скопления, к которым иногда приурочены лимфоциты. Во внеклеточном матриксе соединительной ткани склеры преобладали коллагеновые волокна с неравномерной плотностью и варьирующими тинкториальными свойствами, в том числе очаговой метахромазией и усиленной гомогенной эозинофилией. В целом, образцы ПВГ резко отличались многочисленными матрикс-продуцирующими клетками при отсутствии полиморфной клеточной инфильтрации и пигментной имбиции юстаканаликулярной ткани.

Феномен пигментной дисперсии выявлен при всех остальных формах глаукомы, достигая своего апогея у пациентов с ПГ, с максимально выраженной пигментной имбицией всех компартментов дренажной системы глаза. Достаточно крупные многочисленные коричневые (или осмиофильные в ультратонких срезах) гранулы пигмента мигрировали с трафиком внутриглазной жидкости по элементам дренажной системы глаза вплоть до самых глубоких слоев склеры, что сопровождалось гиперплазией меланофагов с индукцией их фагоцитарной активности, а также усилением мононуклеарной клеточной инфильтрации и пролиферативной активностью матрикс-продуцирующих клеток.

У пациентов с ПЭГ пигментная имбиция элементов дренажной системы глаза была весьма частым, но существенно менее выраженным явлением, чем при ПГ, и также сочеталась с активацией матрикс-продуцирующих клеточных элементов соединительной ткани и иногда – мелкими периваскулярными гранулемами. Выраженность и локализация пигментной имбиции коррелировали со стадией глаукомного процесса и степенью повышения ВГД. Так, II стадия ПЭГ характеризовалась многочисленными крупными меланофагами в ЮКТ и одиночными гранулами пигмента в дистальных элементах дренажной системы, однако значительной пролиферативной реакции матрикс-продуцирующих клеток не выявлено. При этом III стадия ПЭГ у впервые оперированных пациентов, а также при повторных операциях отличалась многочисленными меланофагами и в ЮКТ, и в дистальных отделах склерального лоскута, в сочетании с активацией пролиферативной активности фибробластов.

При электронно-микроскопическом исследовании ЮКТ (рис. 2) трабекулярные клетки полиморфны, многие из них – с рибосомами, короткими профилями гранулярной цитоплазматической сети, выростами люминальной плазмолеммы и множеством вакуолей. Субэндотелиально отмечены очаговые скопления фибриллярного материала, резкие утолщения базальной мембраны с вплетениями плотных эластических волокон. В целом, в склеральных лоскутах пациентов с ПЭГ заметна роль пигментной дисперсии, приводящей к фагоцитарной активности и гиперплазии меланофагов, в свою очередь, при наличии predisposing факторов, индуцирующих пролиферативную и биосинтетическую активность матрикс-продуцирующих клеточных элементов соединительной ткани.

По сравнению с ПЭГ, склера пациентов с ПОУГ при светооптическом изучении полутонких срезов и электронной микроскопии ультра-

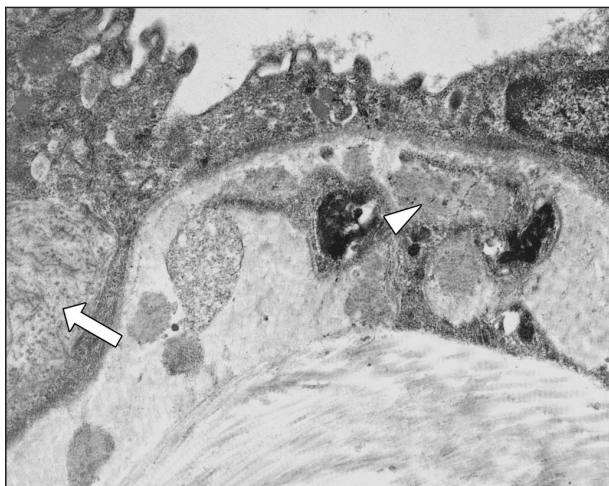


Рис. 2. Фрагмент юкстаканаликулярной ткани склерального лоскута пациента с псевдоэксфолиативной глаукомой. Трабекулярная клетка слева – с рибосомами, короткими профилями гранулярной цитоплазматической сети, выростами люминальной плазмолеммы и множественностью вакуолей. Субэндотелиально – скопления фибриллярного материала (стрелка), резкое утолщение базальной мембраны с вплетениями плотных эластических волокон (острие стрелки) и осмиофильными фрагментами макрофага. Внизу – дезорганизованные пучки коллагеновых фибрилл. Электронограмма. Ув. 25000

тонких срезов представлена преимущественно плотными изоморфными массами коллагеновых волокон, в которых «замурованы» одиночные фиброциты. ЮКТ образована тонкими извитыми коллагеновыми волокнами, среди которых локализованы фибробласты и фиброциты. Почти у всех матрикс-продуцирующих клеток ЮКТ наблюдались признаки деструкции цитоплазматических органелл, а водяные вены имели резко суженные просветы. Однако в ряде случаев в ЮКТ и просветах коллекторных канальцев проксимальной склеры обнаруживались немногочисленные интра- и экстрацеллюлярные гранулы меланина, что свидетельствовало о наличии деликатной пигментной дисперсии.

Соединительная ткань склеры при ПЮГ характеризовалась слабо выраженными эозинофилией и разволокнением, а также полиморфными изменениями наружной стенки шлеммова канала и прилежащей ЮКТ. При электронно-микроскопическом исследовании коллагеновые волокна значительно варьировали по толщине, электронной плотности и характеру исчерченности, образуя конгломераты с эластическими волокнами с нарастанием осмиофильности и резким колебанием электронной плотности коллагеновых фи-

брилл в глубоких слоях склеры. Как и в случаях ПОУГ, при ПЮГ отмечена слабо- и умеренно выраженная пигментная имбибиция ЮКТ, не сопровождающаяся ни трафиком в дистальные отделы дренажной системы, ни значительной активацией матрикс-продуцирующих клеток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез глаукомы исследуют с помощью различных методов, при этом световая и электронная микроскопии позволяют визуализировать тканевые и клеточные изменения при запуске и реализации глаукомного процесса [4, 5, 12, 18]. В настоящем исследовании выявлены характерные изменения соединительнотканых компонентов дренажной системы глаза в зависимости от вида глаукомного поражения.

Структура склеры при ПВГ характеризовалась гиперплазией матрикс-продуцирующих клеток, обилием коллекторных канальцев и выраженной гидрофильностью волокнистого компартмента склеры. По-видимому, высокая пролиферативная активность клеточных элементов соединительной ткани при ПВГ, с одной стороны, может служить фактором, провоцирующим блокаду зоны фильтрации, с другой стороны, является избыточной, компенсаторно возникающей репаративной реакцией. В стремительном патоморфогенезе ЗУГ на первый план выступили проявления по типу асептического воспаления с полиморфным периваскулярным клеточным инфильтратом, широкими просветами водяных вен, а также отеком эндотелия дренажной системы глаза. При ПОУГ выявлены структурные эквиваленты длительного развития дистрофического процесса с постепенной деструкцией и редукцией клеточных элементов. При разных формах глаукомы операционный материал варьировал по степени пигментной инфильтрации элементов дренажной системы глаза, а также по выраженности пролиферативной активности матрикс-продуцирующих клеток. Пигментная имбибиция превалировала у пациентов с ПГ, при этом в случаях с ПЭГ ее выраженность и локализация коррелировали со стадией глаукомного процесса и степенью повышения ВГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью световой и электронной микроскопии участков глубоких слоев склеры, полученных в ходе антиглаукомной операции, выявлены стереотипные и специфичные изменения компонентов дренажной системы глаза, что свидетельствует о значительной роли изменений соединительной ткани в патоморфогенезе разных

форм глаукомы и определяет универсальность и полиморфизм клинических проявлений данного патологического процесса.

БЛАГОДАРНОСТИ

Приносим благодарность Центру коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов Института цитологии и генетики СО РАН (<http://www.bionet.nsc.ru/microscopy/>) за предоставленное оборудование (рук. – к.б.н. С.И. Байбородин).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 456 с.
2. Киселева О.А., Бессмертный А.М., Клейман А.П. Литературный обзор: профилактика рубцевания в хирургическом лечении глаукомы // Рос. офтальмол. журн. 2014. 7. (4). 88–92.
3. Корчуганова Е.А. Морфологические особенности склеры при глаукоме // Рус. мед. журн. 2017. (4). 227–230.
4. Кулешова О.Н., Лазарева А.К., Айдагулова С.В., Диковская М.А., Ермакова О.В., Дулидова В.В., Глок М.А. Структурные особенности соединительной ткани склеры у повторно оперированных пациентов с первичной открытоугольной псевдоэксфолиативной глаукомой // Сиб. науч. мед. журн. 2014. 34. (3). 56–60.
5. Кулешова О.Н., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В., Шведова Е.В. Ультраструктура эндотелия дренажной системы глаза // Бюл. эксперим. биологии и медицины 2008. 145. (5). 574–577.
6. Сеннова Л.Г. Ретроспективный взгляд на роль соединительной ткани в патогенезе глаукомы // Глаукома. 2018. 17. (1). 113–116.
7. Braunger B.M., Fuchshofer R., Tamm E.R. The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2015. 95. (Pt. B). 173–181.
8. Coudrillier B., Pijanka J.K., Jefferys J.L., Goel A., Quigley H.A., Boote C., Nguyen T.D. Glaucoma-related changes in the mechanical properties and collagen micro-architecture of the human sclera // PLoS One. 2015. 10. (7). e0131396.
9. Hollo G. Wound healing and glaucoma surgery: modulating the scarring process with conventional antimetabolites and new molecules // Dev. Ophthalmol. 2017. 59. 80–89.
10. Huang W., Fan Q., Wang W., Zhou M., Laties A.M., Zhang X. Collagen: a potential factor involved in the pathogenesis of glaucoma // Med. Sci. Monit. Basic Res. 2013. 4. (19). 237–240.
11. Johnson M.S., Sarkisian S.R. Jr. Using a collagen matrix implant (Ologen) versus mitomycin-C as a wound healing modulator in trabeculectomy with the Ex-PRESS mini glaucoma device: a 12-month retrospective review // J. Glaucoma. 2014. 23. (9). 649–652.
12. Keller K.E., Acott T.S. The juxtacanalicular region of ocular trabecular meshwork: A tissue with a unique extracellular matrix and specialized function // J. Ocular Biol. 2013. 1. (1). 3–18.
13. Quigley H.A., Cone F.E. Development of diagnostic and treatment strategies for glaucoma through understanding and modification of scleral and lamina cribrosa connective tissue // Cell Tissue Res. 2013. 353. (2). 231–244.
14. Rasmussen C.A., Kaufman P.L. The trabecular meshwork in normal eyes and in exfoliation glaucoma // J. Glaucoma. 2014. 23. (8, Suppl. 1). 15–19.
15. Sihota R., Goyal A., Kaur J., Gupta V., Nag T.C. Scanning electron microscopy of the trabecular meshwork: Understanding the pathogenesis of primary angle closure glaucoma // Indian J. Ophthalmol. 2012. 60. (3). 183–188.
16. Stamer W.D., Braakman S.T., Zhou E.H., Ethier C.R., Fredberg J.J., Overby D.R., Johnson M. Biomechanics of Schlemm's canal endothelium and intraocular pressure reduction // Prog. Retin. Eye Res. 2015. 44. 86–98.
17. Tamm E.R., Braunger B.M., Fuchshofer R. Intraocular pressure and the mechanisms involved in resistance of the aqueous humor flow in the trabecular meshwork outflow pathways // Prog. Mol. Biol. Transl. 2015. 134. 301–314.
18. 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.

POLYMORPHISM OF EYE DRAINAGE SYSTEM CHANGES IN GLAUCOMA

Anastasiya Konstantinovna LAZAREVA¹, Ekaterina Arkad'yevna TASHLYKOVA¹,
Svetlana Vladimirovna AYDAGULOVA², Ol'ga Nikolaevna KULESHOVA^{1,2},
Valeriy Vyacheslavovich CHERNYKH¹

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

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

The study aim was to investigate structural peculiarities of sclera in different types of glaucoma, with an accent on changes of the eye drainage system. **Materials and methods.** Comparative descriptive case-control study of 103 patients (206 eyes) with different glaucoma types has been carried out: primary congenital glaucoma – 8 people, juvenile open-angle glaucoma – 10, primary open-angle glaucoma – 24, pseudoexfoliative – 35, pigmentary – 4, angle-closure – 22. A pathomorphological study of 103 surgical scleral specimens has been conducted. **Results.** Distinctive changes of eye drainage system connective tissue were revealed according to the glaucoma type. Congenital glaucoma is characterized by an abundance of collector channels, a quantity of matrix-producing cells and explicit hydrophilic fiber compartment of sclera. Angle-closure glaucoma is defined by aseptic inflammation with polymorphic perivascular cell infiltrate and edema of eye drainage system endothelium as well. Structural equivalents of a long-lasting dystrophic process with a gradual destruction and reduction of cell elements are distinguishing features of primary open-angle glaucoma. Different glaucoma types vary in the explicitly and location of pigment imbibition of the drainage system components. **Conclusion.** Stereotypical and specific changes of eye drainage system were revealed in pathomorphogenesis of different types of glaucoma. These features determine the universal character and polymorphism of clinical aspects of glaucoma.

Key words: glaucoma, scleral sample, eye drainage system, light microscopy, electron microscopy.

Lazareva A.K. – ophthalmologist, e-mail: nastya.laz@mail.ru

Tashlykova E.A. – ophthalmologist, e-mail: katiapichikova@mail.ru

Aydagulova S.V. – doctor of biological sciences, professor, head of the laboratory of cellular biology and reproduction fundamental basis, e-mail: s.aydagulova@gmail.com

Kuleshova O.N. – doctor of medical sciences, professor of the department of ophthalmology, ophthalmologist, e-mail: okuleshova64@gmail.com

Chernykh V.V. – doctor of medical sciences, professor, director