

УДК 617.7-001.4

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ФИБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ В ПОЛОСТИ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА**Игорь Викторович ЗАПУСКАЛОВ, Ольга Ивановна КРИВОШЕЙНА, Олег Борисович КОЧМАЛА***ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава
634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

В обзорной статье анализируется последовательность основных патогенетических событий в развитии пролиферативной ткани в полости глазного яблока при травме органа зрения. Нарушение целостности структур глаза служит стимулом для миграции в зону повреждения форменных элементов крови. Нейтрофильные фагоциты очищают зону травмы от инфекции, а также повреждают ткани глаза за счет усугубления нарушений микроциркуляции и деструкции экстрацеллюлярного матрикса. Мононуклеарные фагоциты в зоне повреждения обеспечивают фагоцитоз и подключают фибробласты к репаративным процессам за счет стимуляции их миграции, пролиферации и дифференцировки. Одновременно с формированием рыхлой соединительной ткани начинается рост новообразованных капилляров. При непрекращающемся действии факторов тканевой деструкции в тканях глазного яблока в условиях декомпенсированного повреждения возникает гипертрофия репаративной функции. Несовместимость повреждения с компенсаторными возможностями гомеостаза на разных уровнях регуляции (клеточном, тканевом, органном) ведет к клинически значимым последствиям.

Ключевые слова: травма глазного яблока, фиброваскулярная пролиферация, воспалительно-репаративные реакции, новообразования сосудов.

Повреждения органа зрения в настоящее время продолжают оставаться одной из основных причин потери зрения и инвалидности. Ежегодно в России травму глаза получает свыше 1 миллиона человек, показатель госпитализации составляет 600 человек на 100 тыс. населения [1–3]. Социальная значимость глазного травматизма обусловлена и тем, что возраст 58% пациентов не превышает 40 лет.

Характер повреждений, причины, механизмы развития патологических изменений в травмированном глазу, а также клинические проявления отличаются полиморфизмом [1, 4]. В исходе же повреждений в большинстве случаев вследствие избыточной регенерации тканей глаза наблюдается развитие фиброваскулярной ткани в различных отделах глазного яблока.

Последовательность основных патогенетических событий в развитии пролиферативной ткани представляется следующим образом.

Нарушение целостности структур глазного яблока служит стимулом для миграции в зону повреждения форменных элементов крови, в первую очередь полиморфноядерных лейкоцитов, обладающих высоким флогогенным потенциалом.

Попадая в патологический очаг, лейкоциты в полной мере реализуют свой эффекторный потенциал, связанный как с фагоцитозом, так и с синтезом и секрецией флогогенных

факторов, например, лизосомальных ферментов, простагландинов, лейкотриенов [5]. Продукты дегрануляции полиморфноядерных лейкоцитов повышают потенциал вновь прибывающих в очаг лейкоцитов, а также обеспечивают подключение к процессу тромбоцитов, эозинофилов и других клеточных популяций. Однако эффекторные молекулы фагоцитов не только участвуют в очищении зоны травмы от инфекции и продуктов распада, но и вызывают повреждение окружающих тканей глаза за счет усугубления нарушений микроциркуляции и деструкции экстрацеллюлярного матрикса.

Патогенное действие лейкоцитов связано также с генерацией активных форм кислорода: супероксид-аниона O_2^- , гидроксирадикала HO^\bullet , синглетного кислорода 1O_2 , пероксида водорода H_2O_2 [6, 7].

Высокая реакционная способность данных веществ делает их токсичными для биологических систем на всех уровнях, включая молекулярный, клеточный, тканевый. Взаимодействуя с биологическими макромолекулами, эти высокореакционные соединения приводят к нарушению целостности клеточных мембран, инактивации сульфгидрильных групп белков, разрушению митохондрий и образованию хромосомных aberrаций. Модификации белков вызывают появление у них антигенных

*Запускалов И.В. — зав. каф. офтальмологии, д.м.н., проф., e-mail: izapuskalov@yandex.ru
Кривошейна О.И. — проф. каф. офтальмологии, д.м.н., проф., e-mail: oikr@yandex.ru
Кочмала О.Б. — ассистент каф. офтальмологии, канд.м.н.*

свойств, а образующиеся при этом иммунные комплексы, в свою очередь, стимулируют продукцию активных форм кислорода.

Биоокислители оказывают также цитотоксическое действие, инициируя реакции перекисного окисления липидов в биологических мембранах [6]. В основе перекисного окисления липидов лежит саморазвивающаяся цепная реакция, промежуточные и конечные продукты которой являются эндогенными мутагенами [7]. Наибольшую опасность в этом отношении представляют, по-видимому, альдегиды, которые за счет образования белковых сшивок способны инактивировать ферменты, обеспечивающие целостность генетических структур. Вместе с тем процессы перекисного окисления липидов развиваются позже, чем генерация активных форм кислорода, и обычно представляют собой итоговую фазу, отражающую влияние многих факторов.

Усиление генерации и накопление биоокислителей, помимо повреждения биологических мембран, вызывает также разрушение коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, провоцирует освобождение лизосомальных ферментов из разрушенных клеток в среду [6, 7].

В результате замыкается порочный патологический круг, и развивается состояние, обозначаемое как «хронический окислительный стресс» [8]. Иными словами, активные формы кислорода включают дополнительные каналы реализации деструктивного потенциала.

Наряду с нейтрофилами, сразу после травмы в зону повреждения устремляются и мононуклеарные фагоциты. В начале их миграция отстает от «аварийной» мобилизации нейтрофилов, однако уже через 18–24 часа численность мононуклеаров в патологическом очаге превышает численность полиморфноядерных лейкоцитов [5].

Необходимо отметить, что мононуклеары в зоне повреждения не только обеспечивают фагоцитоз и поддерживают клеточную инфильтрацию, но и выполняют более сложные функции, контролируя генетически детерминированную программу репаративной регенерации.

Фибропластический процесс зарождается в недрах клеточной инфильтрации патологического очага и находится под контролем множества механизмов. Однако, прежде всего, данный процесс зависит от структурно-функциональных параметров самих фибробластов, а также от формирующихся сложных каскадов межклеточных взаимодействий. Среди них важная роль принадлежит тандему «макрофаг-фибробласт» [9, 10] и триаде «лимфоцит-макрофаг-фибробласт» [9–11].

Связующей фигурой в указанных взаимодействиях является макрофаг. С одной стороны, через интерлейкин-1 и лимфокины он поддерживает прямые и обратные связи с лимфоцитами, а с другой — взаимодействует с фибробластами.

Активированные макрофаги представляют собой источник многочисленных биорегуляторов, в том числе факторов, стимулирующих пролиферацию и другие функции фибробластов [5, 10, 11]. Это обеспечивает один из центральных механизмов подключения фибробластов к репаративным процессам.

Безусловно, кроме монокинов, фибробласты воспринимают продукты лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, эпителия. Проллиферацию фибробластов запускают тромбин и ряд протеиназ. Однако больше данных за то, что именно макрофаги ведут главный диалог с фибробластами, трансформируя через них часть собственного патогенетического потенциала, а также эффекторные возможности ряда других клеток и гуморальных факторов [9]. Другими словами, активированные макрофаги рассматриваются как важнейшее связующее звено между фибробластами и повреждением, фиброгенезом и гомеостазом.

Морфологически макрофагально-фибробластические взаимодействия ведут к миграции и ускоренной пролиферации фибробластов, их дифференцировке и продукции компонентов экстрацеллюлярного матрикса [10, 11].

Одновременно с формированием рыхлой соединительной ткани начинается рост новообразованных капилляров, который, согласно современной теории ангиогенеза, осуществляется с помощью спрутинга, т. е. образования выростов или «почек роста» [12, 13]. Формируются «ростовые почки» на базальной поверхности капилляров и посткапиллярных венул в участках, лишенных перicyтов и адвентициальных клеток.

В ответ на действие раздражающего фактора эндотелиоциты предсуществующих сосудов после локального разрушения базальной мембраны и потери прочной связи с ней начинают мигрировать в направлении стимулятора [12–14], в этом процессе выделяют быструю и медленную фазы [12]. Во время быстрой фазы миграции образуются сосудистые «почки» с длинными, лишенными просвета концами. Перемещение эндотелиоцитов осуществляется за счет скользящих относительно друг друга движений. В медленную фазу сосудистые «почки» становятся широкими, с открытым просветом, а движения эндотелиоцитов — амебоподобными.

Одновременно с клеточным движением в эндотелиальных клетках отмечается повышение митотической активности, что приводит к формированию и удлинению «почек роста». Отпочковывающиеся сосуды представляют собой тяжи эндотелиоцитов, в которых при достижении определенной длины начинают формироваться просветы. Однако механизм их формирования до настоящего времени остается не вполне понятным. По мнению ряда авторов [14, 15], канализация вновь образованных капилляров является результатом отграничения эндотелиоцитами части внеклеточного пространства. Такой способ, названный межэндотелиальным, предполагает наличие 3–4 эндотелиальных клеток, окружающих формирующийся просвет капилляра.

Согласно другой точке зрения [16], просвет новообразованных сосудов формируется за счет слияния нескольких вакуолей эндотелиоцитов. В экспериментах *in vitro* установлено, что эндотелиальные клетки могут спонтанно образовывать капиллярные трубочки в результате слияния расположенных в ряд удлинённых вакуолей соседних клеток.

Роль гемодинамических факторов в механизме формирования просвета капилляров до настоящего времени является предметом дискуссий. Одни исследователи считают обязательным условием участие внутрисосудистого давления в процессе раскрытия просвета новообразованных капилляров [12, 17]. Другие же ученые, опираясь на наблюдения по формированию просвета капиллярной трубки в культуре эндотелиоцитов, утверждают, что ток и давление крови не столь необходимы для раскрытия новообразованных сосудов, и формирование просвета является лишь особенностью их сущности [14, 16].

Рост капилляров первоначально происходит в направлении, перпендикулярном предсуществующему сосуду. Однако многократно повторяющееся образование боковых и концевых «почек роста» приводит к формированию ветвящихся структур [12].

При непрекращающемся действии факторов тканевой деструкции в тканях глазного яблока в условиях декомпенсированного повреждения возникает гипертрофия репаративной (фибропластической) функции. Следует подчеркнуть, что репаративная регенерация включает в себя как сложный комплекс реконструктивных процессов на клеточном уровне (размножение клеток, их миграция, усиление образования межклеточного вещества), так и перестройку на тканевом уровне. Сюда относится восстано-

вление сосудистой системы на ином, новом уровне в области повреждения, изменение архитектуры и расположения коллагеновых и эластических структур и т. д. Результатом является формирование фиброваскулярной пролиферативной ткани [18–20].

Однако в зависимости от вида, локализации травмы и числа поврежденных структур глазного яблока существуют определенные клинические и патоморфологические особенности посттравматической пролиферации.

Так, например, при проникающих ранениях роговицы заживление протекает наиболее благоприятно в том случае, если повреждается только роговая оболочка и не затрагиваются глубже лежащие ткани [21, 22]. Это относится, прежде всего, к ранам с прилежащими друг к другу краями, т. к. вследствие быстро развивающегося отека собственного вещества в области краев раны последняя закрывается, и наружная часть раны покрывается эпителием. В результате создаются благоприятные условия для регенерации роговицы. При этом находящиеся в покое кератоциты активизируются и трансформируются в фибробласты, мигрирующие в зону дефекта [23, 24]. В течение 2–3 недель за счет миграции и пролиферации указанных клеточных элементов, а также синтеза и секреции компонентов экстрацеллюлярного матрикса стромальный дефект роговицы закрывается. С течением времени клеточная плотность в новообразованной ткани уменьшается, коллагеновые структуры приобретают параллельное друг другу и поверхности роговицы положение.

В том случае, если при ранении роговой оболочки между краями раны остается широкая щель, то она заполняется фибринозным сгустком, который постепенно замещается грубой новообразованной тканью [21, 23].

При проникающих ранениях роговицы и склеры заживление протекает с явлениями более или менее выраженного воспаления, развитием грануляционной ткани и неоваскуляризацией в области раны и по ходу раневого канала. Необходимо отметить, что регенерационная способность собственного вещества склеры невысока, поэтому при заживлении прободных ранений склеры преобладающее значение имеют клеточные элементы конъюнктивы и эписклеры [25]. В случае ранения склеры в области лимба с повреждением цилиарного тела и базальных отделов стекловидного тела клеточный состав раны и раневого канала усложняется за счет миграции и пролиферации клеток ретинального пигмент-

ного эпителия и глиальных клеток [25, 26]. При травмах заднего полюса глазного яблока основными резидентными клетками, участвующими в процессе заживления, являются пигментный эпителий и глия, мигрирующие в зону повреждения или по обеим поверхностям отслоенной сетчатки [25, 26].

По мере развития воспалительно-репаративных реакций грануляционная ткань созревает: среди клеток начинают преобладать синтезирующие фибробласты, межуточное вещество уплотняется за счет соединительнотканых компонентов. Одновременно происходит перекалибровка новообразованной сосудистой сети [10, 19, 27].

В области раны и по ходу раневого канала в полости глазного яблока формируется фиброваскулярная ткань, обладающая контрактными свойствами. Тракционные воздействия пролиферативных мембран индуцируют развитие отслойки сетчатки, цилиарного тела с гипотонией и последующей прогрессирующей субатрофией глазного яблока [25, 28].

Таким образом, несовместимость повреждения с компенсаторными возможностями гомеостаза на разных уровнях регуляции (клеточном, тканевом, органном) ведет к клинически значимым последствиям. Срыв гомеостатических механизмов обуславливает утрату процессами воспаления и регенерации защитно-приспособительного характера с неадекватным разрастанием фиброваскулярной ткани и нежелательными, а в ряде случаев и необратимыми последствиями для глаза.

Литература

1. Гундорова Р.А., Кашиников В.В. Повреждения глаз в чрезвычайных ситуациях. Новосибирск: СО РАМН, 2002. 240 с.
2. Gundorova R.A., Kashnikov V.V. Eyes damage in emergency situations. Novosibirsk: SO RAMN, 2002. 240 p.
3. Либман Е.С. Современные позиции клинико-социальной офтальмологии // Вестн. офтальмол. 2004. (1). 10–12.
4. Libman E.S. Modern positions of clinical social ophthalmology // Vestn. Oftalmol. 2004. (1). 10–12.
5. Гундорова Р.А. Приоритетные направления в проблеме глазного травматизма // Вестн. офтальмол. 2004. (1). 12–14.
6. Gundorova R.A. Foreground trends in eye traumatism problem // Vestn. Oftalmol. 2004. (1). 12–14.
7. Кашиников В.В. Контузионная травма глаза. Новосибирск: Ли Вест, 2007. 192 с.
8. Kashnikov V.V. Concussion eye trauma. Novosibirsk: Lee Vest, 2007. 192 p.
9. Васильева Г.М., Иванова И.А. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами // Иммунология. 2000. (5). 11–17.
10. Vasilyeva G.M., Ivanova I.A. Cooperative interaction of mono- and polynuclear phagocytes, mediated mono- and neutrophilokines // Immunology. 2000. (5). 11–17.
11. Kanuga N., Bailey T.A. Oxidative stress affects the junctional integrity of retinal pigment epithelial cells // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004. 45. 675–684.
12. Величковский Б.Г. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестн. РАМН. 2001. (6). 45–52.
13. Velichkovsky B.G. Free radical oxidation as a link of urgent and long term adaptation of the organism to the factors of environment // Vestn. RAMN. 2001. (6). 45–52.
14. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Свободнорадикальные окислительные процессы в хроническом воспалении // Фундаментальные и клинические аспекты хронического воспаления: Сб. науч. трудов. Новосибирск, 2000. 91–93.
15. Zenkov N.K., Menshchikova E.B. Free radical oxidation in chronic inflammation // Fundamental and clinical aspects of chronic inflammation: Collection of scientific works. Novosibirsk, 2000. 91–93.
16. Рабсон А., Роит А. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. М.: Мир, 2006. 320 с.
17. Rabson A., Roit A. Bases of medical immunology: Translation from English. M.: Mir, 2006. 320 p.
18. Кривошеина О.И., Запускалов И.В. Патогенетические особенности развития пролиферативной витреоретинопатии. Томск: Иван Федоров, 2006. 184 с.
19. Krivosheina O.I., Zapuskalov I.V. Pathogenetic peculiarities of the development of proliferative vitreoretinopathy. Tomsk: Ivan Fedorov, 2006. 184 p.
20. Кривошеина О.И. Клеточные механизмы развития пролиферативной витреоретинопатии (экспериментально-клиническое исследование): Автор. дисс. ... докт.мед. наук. Томск, 2004. 251 с.
21. Krivosheina O.I. Cell mechanisms of development of proliferative vitreoretinopathy (experimental clinical research): Abstract of thesis MD. Tomsk, 2004. 251 p.
22. Angiogenesis: from basic science to clinical applications. Ed. M. Ferrara. London, 2006. 280 p.
23. Carmiliet P. Angiogenesis in health and disease // Nat. Med. 2003. 9. 653–660.
24. Davis S., Gale N.W. Vascular specific growth factors and blood vessels formation // Nature. 2000. 407. 242–248.
25. Jain R.K. Molecular regulation of vessel maturation // Nat. Med. 2003. 9. 685–693.
26. Peper M.S. Extracellular proteolysis and angiogenesis // Thromb. Haemost. 2001. 86. 346–355.
27. Сергеева Т.М. Динамическое состояние микрососудов глаза при корнеосклеральных ранениях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 1998. 143 с.
28. Sergeeva T.M. Dynamic condition of eye microvessels at corneoscleral injury: Abstract of thesis MD. Tomsk. 1998. 143 p.
29. Rohrbach J.M., Steuhl K. Ophthalmologische traumatologie. Stuttgart, 2002. 434 p.
30. Кривошеина О.И. Пролиферативная витреоретинопатия: факторы патогенеза и закономерности развития // Вестн. офтальмол. 2003. (3). 47–50.

- Krivosheina O.I.* Proliferative vitreoretinopathy: factors of pathogenesis and the mechanisms of development // *Vestn. Oftalmol.* 2003. (3). 47–50.
20. *Кривошеина О.И., Запускалов И.В.* Проблема формирования и развития пролиферативной витреоретинопатии с позиций системного подхода // *Вестн. офтальмол.* 2004. (4). 44–46.
- Krivosheina O.I., Zapuskalov I.V.* the problems of formation and development of Proliferative vitreoretinopathy with system approach // *Vestn. Oftalmol.* 2004. (4). 44–46.
21. *Гундорова Р.А., Синельникова И.В.* Биомеханические основы первичной хирургической обработки проникающих ранений роговицы // *Биомеханика глаза — 2007: Сб. науч. трудов.* М., 2007. 80–82.
- Gundorova R.A., Sinelnikova I.V.* Biomechanical bases of primary surgical d-bridement of penetrating cornea injury // *Eye biomechanics—2007: Collection of scientific works.* М., 2007. 80–82.
22. *Синельникова И.В.* Прогнозирование и профилактика посттравматического рубцового астигматизма: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999. 23 с.
- Sinelnikova I.V.* Prediction and prevention of posttraumatic cicatricial astigmatism: Abstract of thesis ... MD. М., 1999. 23 p.
23. *Гундорова Р.А., Макаров П.В.* Перспективы применения новых биотехнологических методов в регуляции регенерации роговицы // *Вестн. офтальмол.* 2004. (6). 49–52.
- Gundorova R.A., Makarov P.V.* Perspectives of the use of new biotechnological methods in regulation of cornea regeneration // *Vestn. Oftalmol.* 2004. (6). 49–52.
24. *Николаева Л.Р., Ченцова Е.В.* Лимбальная клеточная недостаточность // *Вестн. офтальмол.* 2006. (3). 43–47.
- Nikolaeva L.R., Chentsova E.V.* Limbal cell insufficiency // *Vestn. Oftalmol.* 2006. (3). 43–47.
25. *Шишкин М.М.* Передняя пролиферативная витреоретинопатия (патогенез, лечение, профилактика): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 2000. 51 с.
- Shishkin M.M.* Front proliferative vitreoretinopathy (pathogenesis, treatment, prevention): Abstract of thesis ... MD. SPb., 2000. 51 p.
26. *Эль Жухадар Висам Хабиб.* Особенности развития раневого процесса в стекловидной камере глаза в зависимости от локализации проникающего склерального ранения (экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2001. 16 с.
- El Zhukhadar Visam Khabib.* The peculiarities of the development of traumatic process in vitreous chamber of eye depending on localization of penetrating sclera injury (experimental research): Abstract of thesis ... MD. SPb., 2001. 16 p.
27. *Запускалов И.В., Кривошеина О.И., Кhoroshikh Y.I.* Vascular system of the eye in health and disease. Tomsk: Print Manufacture Publishers, 2007. 118 p.
28. *Капелюшников Н.И.* Механизмы развития и методы лечения посттравматической тракционной цилиохориоидальной отслойки // *Современные технологии лечения витреоретинальной патологии — 2007: Сб. науч. трудов.* М., 2007. 122–124.
- Kapelushnikova N.I.* Mechanisms of the development and methods of treatment of posttraumatic traction cyliochoiroidal detachment // *Modern treatment technologies of vitreoretinopathy—2007: Collection of scientific works.* М., 2007. 122–124.

REGULARITIES OF PATHOGENESIS OF POSTTRAUMATIC FIBROVASCULAR PROLIFERATION IN AN EYEBALL

Igor Victorovich ZAPUSKALOV, Olga Ivanovna KRIVOSHEINA, Oleg Borisovich KOCHMALA

*Siberian State Medical University, Ophthalmology Department
2, Moskovskiy str., Tomsk, 634050*

This review paper analyzes the sequence of main pathogenetic events in the development of proliferative tissue in an eyeball after its trauma. Solution of continuity of eye structures serves as a stimulus for the migration of blood corpuscles to the damage area. Neutrophilic phagocytes clear the trauma zone from infection, but also disturb eye tissues due to the aggravation of microcirculation disorders and the destruction of extracellular matrix. Mononuclear phagocytes in the damage area provide for phagocytosis and invoke fibroblasts to reparative processes due to the stimulation of their migration, proliferation, and differentiation. Simultaneously with the formation of the areolar tissue, neoplastic capillaries begin to grow. Under conditions of decompensated destruction, the continuous action of tissue destructive factors leads to the hypertrophy of the reparative function in eyeball tissues. The incompatibility of a destruction with compensatory capabilities of homeostasis at different regulation levels (cellular, tissue, and organ) leads to clinically significant consequences.

Key words: eyeball trauma, fibrovascular proliferation, inflammatory-reparative reactions, vascular neoplasms.

*Zapuskalov I.V. — chief the Ophthalmology Department, University, doctor of Medicine, professor, e-mail: izapuskalov@yandex.ru
Krivosheina O.I. — professor the Ophthalmology Department, doctor of Medicine, professor, e-mail: oikr@yandex.ru
Kochmala O.B. — assistant Ophthalmology Department, candidate of Medicine*