

УДК 611.84:617.7-007.681-053.1-092

Г.В. Рева, Н.В. Филина, О.В. Гапонько

Владивостокский государственный медицинский университет (690600 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

МОРФОЛОГИЯ СТРУКТУР РАЗВИВАЮЩЕЙСЯ ДРЕНАЖНОЙ ЗОНЫ ГЛАЗА В КОНЦЕПЦИЯХ ПАТОГЕНЕЗА ВРОЖДЕННОЙ ГЛАУКОМЫ

Ключевые слова: патогенез глаукомы, иммунокомпетентные клетки, дренажная зона глаза, фагоцитоз.

Существующие концепции патогенеза врожденной глаукомы не опираются на морфологический субстрат. Современным методом иммунной гистохимии установлено участие иммунокомпетентных клеток в процессах физиологической регенерации дренажной зоны глаза. Предполагается взаимодействие иммунокомпетентных клеток в гистогенезе переднего отрезка глаза. Обсуждается роль фагоцитоза мезенхимной ткани в механизмах физиологической регенерации дренажной зоны. Выдвинута концепция о нарушениях в иммунофагоцитарном контроле регенерации дренажной зоны как одним из механизмов патогенеза глаукомы. Затронуты вопросы ограниченной локализации перестройки структур соединительной ткани, а именно в зоне перехода склеры в роговицу и в зоне трабекулярного переплета. Установлена роль механизмов фагоцитоза в формировании передней камеры глаза.

Нарушение развития органа зрения остается одной из важнейших проблем современной офтальмологии, так как больные с различными дисплазиями глаза составляют значительную группу в офтальмологических стационарах [3]. Для успешного изучения и лечения этой патологии необходимо знание основных закономерностей нормального развития органа зрения. Исследование морфогенеза, времени обособления, роста и дифференцировки клеток дренажной зоны глаза необходимо как для понимания нормальной структуры и функции глаза в целом, так и для более глубокого представления о гидродинамике и гистологических предпосылках нарушений в этой системе [7]. Кроме того, ни одному из авторов концепций патогенеза глаукомы не удалось показать морфологический субстрат, являющийся ключевым в механизме развития этого заболевания. 60% неудачно проведенных операций и 40% вмешательств, нормализующих внутриглазное давление, но не останавливающих прогрессирующую слепоту, свидетельствуют об их патогенетической необоснованности, что требует пересмотра классических представлений о дренажной зоне глаза как о ключевой структуре, ответственной за нарушения гидродинамики [4, 5].

Отсутствие единой концепции патогенеза глаукомы ставит решение этой проблемы на одно из первых мест по актуальности в офтальмологии [6]. Это определило цели и задачи нашего исследования.

Материал и методы. Материалом послужил 31 глаз эмбрионов, плодов и новорожденных человека. Использовались классические морфологические методы и методы иммунной гистохимии на выявление клас-

теров дифференцировки (Cluster of Differentiation – CD) ряда клеток.

Результаты исследования. На основании полученных данных выделено 3 периода в развитии дренажной зоны глаза:

- 1) период закладки (рис. 1, а, б). Источником дренажной зоны служит эктомезэнхима глаза. В этот период структуры дренажной зоны и угол передней камеры не идентифицируется, фильтрация внутриглазной жидкости осуществляется через все оболочки;
- 2) период дифференцировки структур дренажной зоны, который соответствует диффузии веществ через формирующийся трабекулярный аппарат, появляются шлеммов канал, трабекулы (рис. 2, а, б);
- 3) период специализации и окончательного гистогенеза тканей дренажной зоны. Склера приобретает волокнистое строение. Транспортная функция осуществляется эндотелием шлеммова канала и структурами трабекулярного переплета (рис. 2, г–ж).

Обсуждение полученных данных. В настоящее время существует несколько теорий патогенеза врожденной глаукомы: мембранная теория (Баркана), теория расщепления (Аллена), компрессионная теория (Маумени), модифицированная мембранная или теория мезодермальных остатков (Ворста) [11–15].

Согласно теории мезодермальных остатков Баркана [13], в онтогенезе глаза человека происходит нарушение физиологической регрессии избыточной увеальной ткани, закрытие потенциального угла передней камеры аномально развитой персистирующей гребенчатой связкой и переднее прикрепление

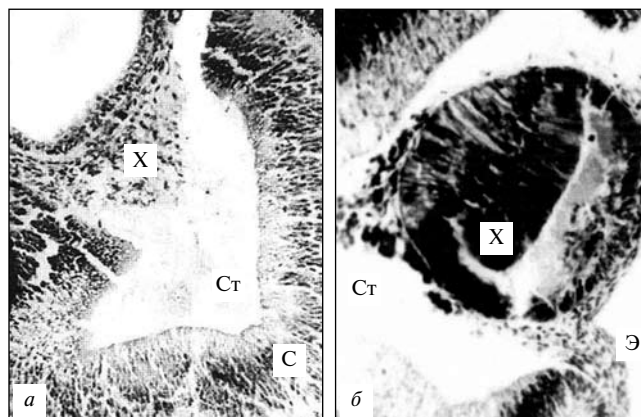


Рис. 1. Эмбрион человека. Закладка склеры и сосудистой оболочки: передняя камера глаза отсутствует, сосудистая оболочка и склера представлены общим зачатком.

а – 5 недель; б – 6 недель: С – сетчатка, Ст – стекловидное тело, Х – хрусталик, Э – эмбриональная закладка зоны радужно-роговичного угла. Окр. гематоксилином и эозином, $\times 400$.

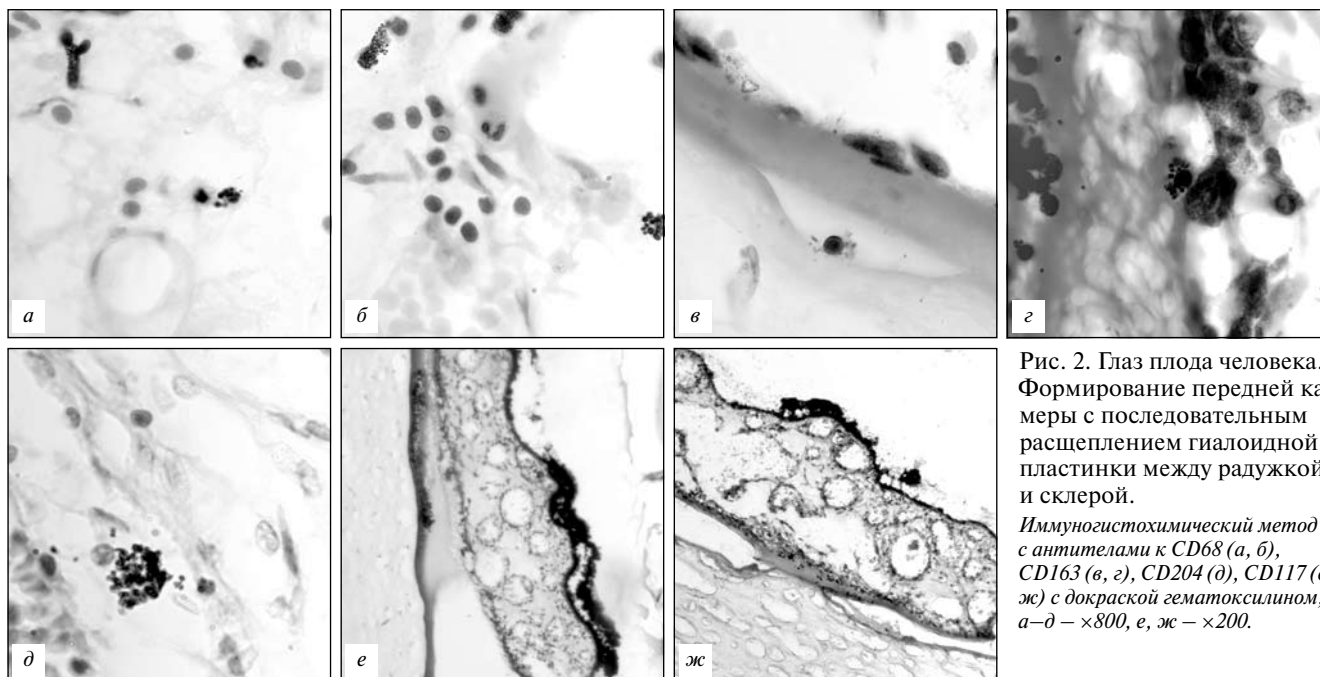


Рис. 2. Глаз плода человека. Формирование передней камеры с последовательным расщеплением гиалоидной пластинки между радужкой и склерой.

Иммуногистохимический метод с антителами к CD68 (а, б), CD163 (в, г), CD204 (д), CD117 (е, ж) с докраской гематоксилином; а–д – $\times 800$, е, ж – $\times 200$.

радужки. Лечение заключается в рассечении непроницаемой для камерной влаги мембраны [2, 8].

Теория расщепления Аллена [11] базировалась на том, что в развитии радужно-роговичного угла лежит механизм расщепления мезенхимы на структуры сосудистой оболочки и склеры с роговицей. Согласно концепции автора, нарушение оттока влаги при врожденной глаукоме связано с неполным расщеплением угла передней камеры и сращиванием радужки и ресничного тела с трабекулярным переплетом, а также их неправильной дифференцировкой. Сам механизм расщепления до сих пор является спорным, так как нет единого мнения по поводу того, в результате чего идет расщепление: апоптоза или неравномерно-го роста тканей [9].

Компрессионная теория Маумени [14] учитывает четыре признака врожденной глаукомы:

- 1) недостаточность отделения радужки и цилиарного тела от трабекулы;
- 2) сдавление склеральной шпоры продольными мышцами цилиарного тела;
- 3) смещение цилиарного тела к анатомической оси глаза;
- 4) сужение шлеммова канала.

Противники данной теории не нашли изменений трабекулы, не обнаружили избыточной увеальной ткани или мембраны, а только отметили неправильное прикрепление продольных, иногда и циркулярных мышц к трабекулярному переплету в обход склеральной шпоры, достигающее задней трети шлеммова канала [6, 7]. Из-за невозможности сокращения продольных мышц и расширения шлеммова канала с ячейками трабекулярной сети следует неэффективность лечения миотиками. Правильная гониотомия отделяет корень радужки и цилиарное тело от трабекулярного переплета.

Согласно теории мезодермальных остатков Ворста [15], формирование камерного угла протекает без атрофии и расщепления, описанных раньше. Автор утверждал, что на ранних стадиях развития глаза радужно-роговичный угол, часто наблюдаемый как щелевидное пространство, присутствует лишь на гистологических препаратах – эта искусственная щель возникает в результате уплотнения тканей при фиксации. Причиной глаукомы является избыток увеальной сети, недоразвитый корнеосклеральный переплет, закрытие камерного угла персистирующей гребенчатой связкой. Но гониотомия с отделением увеальной сети от корнеосклеральной трабекулы и формирование большого камерного угла не дали ожидаемого снижения офтальмотонуса [10].

J. Andersson (1939) считал, что закрытие канала – процесс безусловно вторичный. Мы также поддерживаем эту концепцию, так как предполагаем, что в основе патоморфологических изменений в дренажной зоне лежат метаболические процессы. Меняется осмотическое давление в жидкости передней и задней камер, длительность этого процесса влияет на структуры трабекулярного переплета, возникает отек эндотелия шлеммова канала, затрудняется отток жидкости [12].

В настоящее время концепции гистогенеза глаза в целом и его передней камеры в частности основаны на том, что механизм формирования передней камеры осуществляется за счет апоптоза структур, ответственных за образование дренажной зоны [2]. Анализ собственных результатов показал, что в момент открытия передней камеры глаза между развивающейся роговицей и радужной оболочкой появляется гомогенно окрашенная пластинка, служащая границей расщепления сосудистой и фиброзной оболочек, которая разрушается клетками, по нашему мнению,

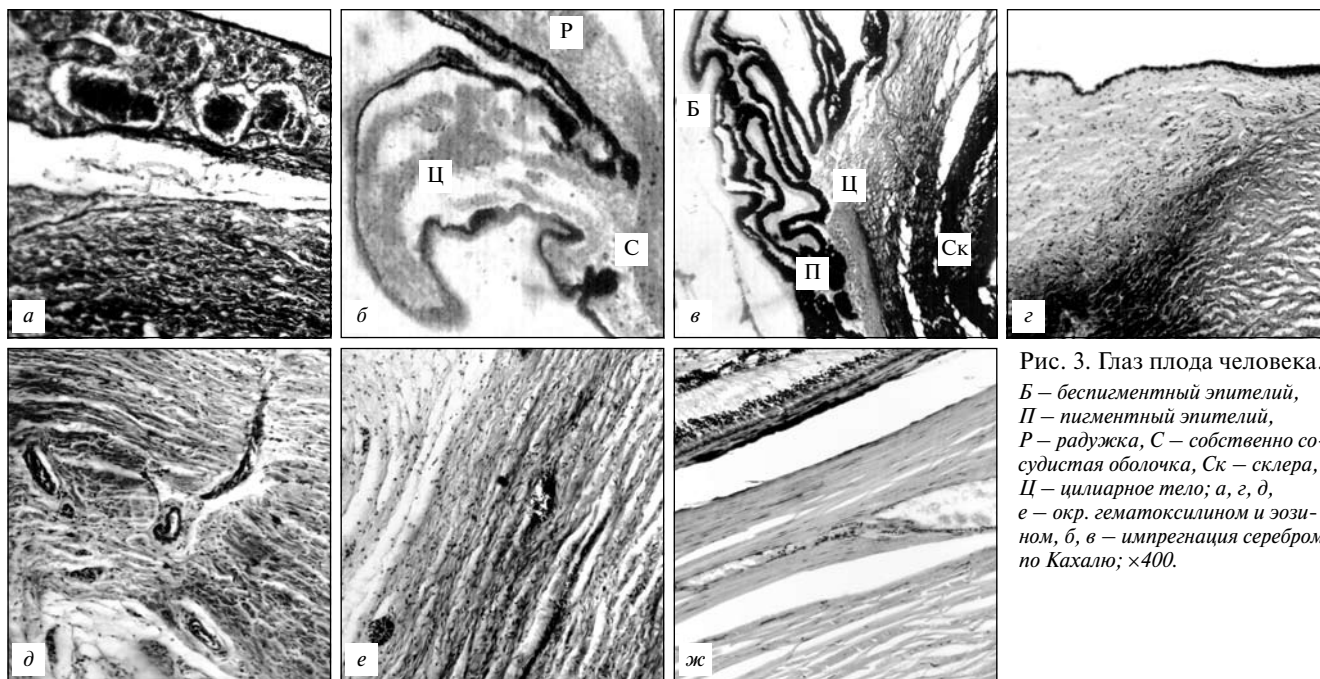


Рис. 3. Глаз плода человека. Б – беспигментный эпителий, П – пигментный эпителий, Р – радужка, С – собственно сосудистая оболочка, Ск – склера, Ц – цилиарное тело; а, г, д, е – окр. гематоксилином и эозином, б, в – импрегнция серебром по Кахалю; $\times 400$.

макрофагами (рис. 3, а–ж). Это предположение получило дополнительное подтверждение с помощью иммунной гистохимии на выявление макрофагов CD68⁺ и CD163⁺. Было установлено, что в момент закладки они отсутствуют и появляются и количественно нарастают с 4 до 6,5 месяца внутриутробного развития, что соответствует периоду дифференцировки дренажной зоны. Макрофаги участвуют в регуляции пролиферативных процессов. В условиях культуры ткани они почти в двадцать раз ускоряют рост клеток, при этом через моно- и лимфокины поддерживают контакты с лимфоцитами. Активированные макрофаги, секретируя большой спектр цитокинов-моноккинов, влияют на миграцию, пролиферацию и функцию моноцитов, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов.

В свою очередь цитокины могут как угнетать, так и стимулировать в клетках очага воспаления процессы синтеза ДНК. Так, фактор некроза опухоли- γ ингибирует пролиферацию Т-хелперов 2-го типа, но не влияет на продукцию ими цитокинов. Антипролиферативное действие этого цитокина обусловлено экспрессией гена, ответственного за подавление выработки пролиферативного фактора макрофагами. Интерлейкин-2 индуцирует Т-клеточную пролиферацию, увеличивает число эффекторных клеток, потенцирует выделение других цитокинов. Фактор некроза опухоли- α обладает антипролиферативным действием, которое обратимо только в течение 24 часов, в дальнейшем же происходит индукция апоптоза. Действие цитокинов необходимо рассматривать в связи с действием других стимуляторов, прежде всего гормонов, и с учетом типа клеток-мишеней и их тканевого микроокружения. Полипептиды, которые индуцируют дифференцировку и останавливают пролиферацию одних клеток, могут быть высокоиммуногенными для других.

Наличие клеток, участвующих в фагоцитозе структур в активный период развития дренажной зоны, свидетельствует о том, что в ее формировании присутствует механизм фагоцитоза. Мы не исключаем полностью и механизм апоптоза, так как предполагаем, что часть эктомезенхимных клеток подвергается апоптозу.

Наличие дендритных клеток, меченных CD163, причем только в зоне перестройки склеры, свидетельствует о том, что в момент формирования дренажной зоны они осуществляют антигенпредставляющую функцию для индуцирования дальнейшей миграции в дренажную зону производных стволовых кроветворных клеток, продуцирующих соединительную ткань – тучных клеток и фибробластов.

Тучные клетки, выявленные маркерами CD204, в свою очередь, также индуцируют морфологическую перестройку: вырабатывая интерлейкин-8, они привлекают в зону перестройки макрофаги [1]. Гепарин тучных клеток склеры совместно с белками образует протеогликаны, необходимый компонент межклеточного вещества и антикоагулянт. Кроме гепарина цитоплазматические гранулы тучных клеток содержат химазу и триптазу, которые способны потенцировать действие гистамина, разрушают коллаген, секретируют факторы миграции макрофагов и фиброкластов.

При дегрануляции лаброциты выделяют лизосомные протеолитические ферменты, стимулирующие коллагенозную активность. На тучных клетках есть разные типы рецепторов для Fc-рецепторов молекул иммуноглобулинов. Рецептор Fc γ R1/IIb, связывающий иммунные комплексы антигенов с антителами класса G, является негативным коцептором, сигнал с которого ингибирует биосинтез активных продуктов и дегрануляцию тучных клеток. Активирующим тучные клетки является Fc ϵ R1 – высокоаффинный рецептор для

иммуноглобулина Е, способный связывать свободные антитела класса Е до того, как они свяжут свой антиген в комплексе. Поэтому тучные клетки с этим рецептором на поверхности и с гранулами биологически активных веществ готовы в считанные секунды выбросить содержимое гранул в ответ на поступивший на их иммуноглобулин-Е-Fcε R1-антиген. Этим самым тучные клетки обеспечивают немедленные местные защитные реакции: гистамин вызывает локальное расширение сосудов, повышает их проницаемость, что служит попыткой тампонировать антиген в очаге, не пропустить его в системную циркуляцию. Это очень важно в условиях локальной перестройки дренажной зоны и структур радужно-роговичного угла. Цитокин тучных клеток — фактор некроза опухоли-α — оказывает противовоспалительное действие: активирует миграцию и выработку цитокинов другими клетками. Несмотря на малую концентрацию, серотонин тучных клеток ускоряет миграцию лейкоцитов через эндотелий сосудов. Кроме этого, он увеличивает чувствительность мононуклеаров к различным факторам хемотаксиса путем повышения концентрации циклического аденозинмонофосфата. В присутствии серотонина стимулируется секреция лимфокинов — хемотаксических факторов для моноцитов. Наличие тучных клеток и их морфологическое взаимодействие с коллагеновыми волокнами свидетельствует о важной роли лаброцитов в индуцировании фагоцитоза макрофагами тканей передней камеры в момент формирования трабекулярного переплета. Интерстициальные дендритные антигенпредставляющие клетки составляют пул, который вызывает локальную перестройку, предотвращая развитие генерализованного аутоиммунного ответа.

Результаты нашего исследования говорят о необходимости пересмотра классических представлений о патогенезе врожденной глаукомы с последующей разработкой патогенетически обоснованного алгоритма консервативных мероприятий в лечении данной патологии путем влияния на клетки иммунофагоцитарного звена.

Выводы

При развитии дренажной зоны глаза человека в зоне формирования трабекулярного переплета одним из механизмов является фагоцитоз, о чем свидетельствует наличие клеток иммунофагоцитарного звена.

За механизм фагоцитоза в дренажной зоне глаза человека ответственны фиброкласты и макрофаги. Роль дендритных и тучных клеток заключается в создании условий для ограничения процесса локальной перестройки соединительной ткани только в зоне трабекулярного переплета.

Количество антигенпредставляющих клеток, клеток моноцитарного пула и тучных клеток находится в прямой корреляционной зависимости от степени открытия передней камеры глаза.

В механизмах патогенеза глаукомы не исключается роль нарушений физиологической регенерации

дренажной зоны, зависимой от функциональных взаимодействий эффекторных иммунокомпетентных клеток.

Литература

1. Алексеев Б.Н. Тактика оперативной диагностики и патогенетически ориентированной микрохирургии открытоугольной глаукомы // *Вестн. офтальм.* 1974. № 2. С. 26–30.
2. Арсютков Д.Г., Скворцов В.Н., Паистаев Н.П. Использование внутренней стенки склерального синуса в ходе антиглаукоматозных операций для активации оттока внутриглазной жидкости // *Глаукома: сб. науч. тр. VI Международной конференции.* М., 2008. С. 74–80.
3. Бакинский П.П., Шамишинова А.М., Дроздова Г.А. Глазная гемо- и микрогемодинамика у больных первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным офтальмотонусом // *Рос. офтальм. журн.* 2009. № 2. С. 9–17.
4. Валиулина Ф.Г. Состояние зрительных функций после антиглаукоматозных операций // *Вестн. офтальм.* 1972. № 1. С. 14–17.
5. Водовозов А.М. Толерантное и интолерантное внутриглазное давление при глаукоме. Волгоград, 1991. 160 с.
6. Вургафт М.Б. Вторичная глаукома. М.: Медицина, 1993. 205 с.
7. Краснов М.М. Микрохирургия глауком. М.: Медицина, 1986. 248 с.
8. Нестеров А.П. Первичная глаукома. М.: Медицина, 1995. 288 с.
9. Хватова А.В., Лакомкин В.И. Патогенетически ориентированные операции при врожденной глаукоме // *V Всес. съезд офтальмологов: тез. докл. Т. 3.* М., 1979. С. 24–26.
10. Шкарлова С.И. Глаукома и катаракта. Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. 192 с.
11. Allen L., Burian H.M., Braley A.E. A new concept of the development of the anterior chamber angle in relationship to developmental glaucoma and other structures anomalies // *Arch. ophthalmol.* 1955. Vol. 53. P. 783.
12. Andersson D.R. Pathology of glaucomas // *Brit. J. Ophthalmol.* 1972. Vol. 56, No. 3. P. 146–157.
13. Barcan O. Surgery of congenital glaucoma. Review of 196 eyes operated by goniotomy // *Amer. J. Ophthalmol.* 1953. Vol. 36, No. 11. P. 1523–1534.
14. Maumenee A.E. The pathogenesis of congenital glaucoma // *Amer. J. Ophthalmol.* 1963. Vol. 55. P. 1163.
15. Worst F.G.F. The pathogenesis of congenital glaucoma. An embryological, gonioscopic, goniosurgical and clinical study // *Invest. Ophthalmol.* 1968. Vol. 7, No. 2. P. 127–134.

Поступила в редакцию 08.10.2009

MORPHOLOGY OF DEVELOPING EYE DRAINAGE SYSTEM IN CONCEPTIONS OF CONGENITAL GLAUCOMA PATHOGENESIS

G.V. Reva, N.V. Filina, O.V. Gaponko

Vladivostok state medical university (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)

Summary — The present conceptions of the congenital glaucoma pathogenesis aren't based on the morphologic substrate. The participation of the immunocompetent cells in the process of eye drainage system physiological regeneration was determined by the modern method of the immune histochemistry. The interaction of the immunocompetent cells in the eye anterior segment is supposed. The role of the mesenchymal tissue phagocytosis, as one of the key restructuring mechanism during the physiological regeneration of the drainage system was considered. The authors put forward the conception of the immune phagocytic control imbalance in the glaucoma pathogenesis.

Key words: glaucoma pathogenesis, immunocompetent cells, drainage system, phagocytosis.