

6. Bjerkvig R., Tysnes B.B., Aboody K.S. [et al.] Opinion: the origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights // Nat. Rev. Cancer. 2005. No.11. P. 899–904.
7. Doetsch F., Caillé I., Lim D.A. [et al.] Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain // Cell. 1999. Vol. 97, No. 6. P. 703–716.
8. Gage F.H., Temple S. Neural stem cells: generating and regenerating the brain // Neuron. 2013 Vol. 80, No. 3. P. 588–601.
9. Havrda M.C., Paoletta B.R., Ran C. [et al.] d2 mediates oligodendrocyte precursor cell maturation arrest and is tumorigenic in a PDGF-rich microenvironment // Cancer Res. 2014. Vol. 74, No. 6. P. 1822–1832.
10. Kim Y.Z. Altered histone modifications in gliomas // Brain Tumor Res. Treat. 2014. Vol. 2, No. 1. P. 7–21
11. Louis D.N., Perry A., Burger P. [et al.] International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines, for Nervous System Tumor Classification and Grading // Brain Pathol. 2014. DOI: 10.1111/bpa.12171.
12. Reya T., Morrison S.J., Clarke M.F., Weissman I.L. Stem cell, cancer and cancer stem cell // Nature. 2001. Vol. 414, No. 6859. P. 105–111.
13. Schichor C., Aibrecht V., Korte B. [et al.] Mesenchymal stem cells and glioma cells form a structural as well as a functional syncytium in vitro // Exp. Neurol. 2012. Vol. 234, No. 1. P. 208–219.
14. Stupp R., Hegi M.E. Brain cancer in 2012: Molecular characterization leads the way // National Review. Clin. Oncology. 2013. Vol. 10, No. 2. P. 69–70.
15. Wurmser A.E., Gage F.H. Cell fusion causes confusion // Nature. 2002. Vol. 6880, No. 416. P. 485–487.

Поступила в редакцию 08.09.2014.

Взаимодействие гемопоэтических стволовых и опухолевых клеток *in vitro*

И.С. Брюховецкий^{1–3}, П.В. Мищенко^{1,2}, Е.В. Толоч^{1,2}, Р.Ю. Хотимченко^{1,2}, А.С. Брюховецкий^{1,3}

1 Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета (690950, г. Владивосток, ул. Суханова, 8), 2 Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН (690041, г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17), 3 Клиника восстановительной и интервенционной неврологии и терапии «Нейровита» (115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23)

Резюме. Анализировали межклеточное взаимодействие и влияние гемопоэтических стволовых клеток человека на жизнедеятельность и пролиферацию опухолевых клеток глиомы *in vitro*. При совместном культивировании клеток глиомы, фибробластов и гемопоэтических стволовых клеток показано статистически достоверное замедление скорости пролиферации клеток опухоли. Делается вывод, что гемопоэтические стволовые клетки активно взаимодействуют с клетками глиомы и обмениваются регуляторными белками, что замедляет скорость неопластической пролиферации и сдвигает во времени фазу логарифмического роста опухоли.

Ключевые слова: глиома линии Сб, стволовые клетки, фибробласты, сочетанные культуры.

УДК 617.7–007.691–089.819.1–085.214.2

ЛЕЧЕНИЕ ГЛАУКОМНОЙ ОПТИКОНЕЙРОПАТИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА РЕТРОБУЛЬБАРНОЙ КАТЕТЕРИЗАЦИИ

В.В. Лузянина

Приморский центр микрохирургии глаза (690088, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100е)

Ключевые слова: открытоугольная глаукома, нейропротекторное лечение, внутриглазное давление.

TREATMENT OF GLAUCOMA ASSOCIATED OPTIC NEUROPATHY USING METHOD OF RETROBULBAR CATHETERIZATION

V.V. Luzyanina

Primorsky Center of Eye Microsurgery (100e Borisenko St. Vladivostok 690088 Russian Federation)

Background. The purpose of this research is to find out the efficiency of pharmaceutical treatment of progressive glaucoma associated optic neuropathy with using retrobulbar catheterization

Methods. Was observed 54 patients from 52 to 84 years old (59 eyes) with nonstabilized primary open-angle glaucoma. Treatment was began with insertion under local anesthesia of retrobulbar catheter, with help of which for 10 days long was injected retinalamin. At the same time under the skin of temple was injected histochrom, was provided intravenous infusions mexidol and choline alfosceras, intramuscular was injected milgamma. After the end of course of therapy catheter was extracted and was appointed per os systemics the same groups for 2 months.

Results. In all cases of examinations tolerant intraocular pressure staying on a mean value. Visual field expanded, generally because of reduction or total elimination of relative scotomas. In observation with developed stage of fast progressive and slow progressive glaucoma associated optic neuropathy decreasing of index of progression was registered and after 6 and 12 months. With advanced stage of glaucoma associated optic neuropathy decreasing of index of progression was verifiable only with fast progressive disease state.

Conclusions. Efficiency of retrobulbar catheterization was demonstrated by the results of functional and morphometric research of optic nerve with course of neuroprotective treatment under conditions of normalized intraocular pressure with intention to slow down development of glaucoma associated optic neuropathy.

Keywords: open-angle glaucoma, neuroprotective treatment, intraocular pressure.

Pacific Medical Journal, 2014, No. 4, p. 37–40.

Глаукомная оптиконеуропатия (ГОН) – нейродегенеративное заболевание с распадом зрительных функций (нередко при нормализованном внутриглазном давлении – ВГД), характеризующееся прогрессивным течением с инвалидизацией 28–41 % пациентов с первичной открытоугольной глаукомой [12].

Прогрессирование глаукомы отмечено при снижении офтальмотонуса ниже 18 мм рт. ст. в 14,4 % случаев [2]. Общепризнано, что ведущим фактором ГОН является ишемия с последующей реперфузией сетчатки и головки зрительного нерва [1, 2, 5, 11, 14]. Под реперфузией понимают восстановление кровообращения после предшествующей ишемии. Это приводит к активации глутаматкальциевого каскада в сетчатке и зрительном нерве, выбросу провоспалительных цитокинов и образованию свободных радикалов, повреждающих

эндотелий и инициирующих расстройства ауторегуляции капиллярного кровотока пре-, интра- и постламинарного отделов нерва из системы задних коротких цилиарных артерий, составляющих круг Цинна–Галера.

Ганглиозные клетки сетчатки в условиях ишемии утрачивают толерантность к прежним колебаниям внутриглазного и артериального давления вследствие уменьшения перфузионного давления в приводящих сосудах глаза в анатомических зонах максимального гемодинамического сопротивления – прежде всего, в области решетчатой мембраны [2]. Так, при перфузионном давлении менее 30 мм рт.ст. риск прогрессирования ГОН увеличивается в 6 раз, по сравнению с наблюдениями, где это давление выше 50 мм рт.ст. В условиях низкого перфузионного давления через барьеры «кровь–сетчатка» и «кровь–зрительный нерв» процессы обмена не осуществляются [14]. При этом метаболизм в аксонах замедляется и идет пассивно за счет диффузии из интерстициальной жидкости макроглиального окружения. Сложность лечения данного состояния заключается в необходимости доставки в зону ишемии лекарственных препаратов путем, альтернативным кровеносному руслу. Нейропротекция является прерогативой неврологической медицины, однако, ее задачи, а именно – прерывание прямых (глутамат-опосредованных реакций) и отсроченных механизмов гибели нейронов (эксайтотоксичность) – необходимо решать офтальмологу. Препараты для нейропротекции в офтальмологии достаточно изучены, но только единичные публикации по данной проблеме касаются вопросов лечения оптиконеуропатии [3, 7, 8, 10, 11, 15].

В офтальмологии известны хирургические способы, отвечающие стратегии и тактике нейропротекции при ГОН. Принципам топического лекарственного воздействия соответствует субтенозная имплантация коллагеновой инфузионной системы к ретросклеральной части зрительного нерва, предложенная А.П. Нестеровым и С.Н. Бассинским в 1991 г. Однако этот метод не приобрел широкого распространения из-за нестабильной фиксации наружной рабочей части катетера в наружном углу глазной щели. Позднее, в 2003 г., Е.А. Егоровым был реализован принцип аутобиотерапии в лечении ГОН, основанный на инициированном лазером «дозированном воспалении» цилиарного тела, которое обеспечивает повышение количества биологически активных веществ, транспортируемых через стекловидное тело и оптимизирующих метаболизм головки зрительного нерва. Кроме того, через зоны лазерного воздействия было предложено вводить пептидный биостимулятор (ретиаламин) и вазоактивные препараты (трентал), эффективность которых как вторичных нейропротекторов доказана как клинически, так и экспериментально [11]. Однако самим автором здесь описан ряд осложнений, в частности нейро- и ретинопатии, микротромбозы, глиоз сетчатки, имеющих необратимые последствия [6, 9].

Для лечения сосудистой, дистрофической и воспалительной патологии заднего отрезка глаза и атрофии зрительного нерва также используется ретробульбарная

катетеризация [4, 13], однако, в доступной литературе отсутствуют сведения о ее применении при ГОН.

Цель данной работы – оценка эффективности медикаментозного лечения прогрессирующей ГОН с использованием ретробульбарной катетеризации, сопровождающейся курсом нейропротекторной терапии.

Материал и методы. В 2011–2013 гг. под наблюдением в Приморском центре микрохирургии глаза находилось 54 пациента 52–84 лет (59 глаз) с нестабилизированной первичной открытоугольной глаукомой. Во всех случаях регистрировалось нормализованное ВГД в границах индивидуальной средней нормы – от 13 до 18 мм рт.ст. Развитая стадия заболевания определялась на 39, далеко зашедшая – на 20 глазах.

На этапе формирования группы наблюдений и верификации прогрессирования ГОН выполнялось рутинное офтальмологическое обследование: морфометрия головки зрительного нерва (Cirrus HD–OCT, Германия) по четырем параметрам: толщина слоя нервных волокон сетчатки у зрительного нерва, площадь диска и объем экскавации зрительного нерва, соотношение экскавации и площади диска зрительного нерва. Компьютерная периметрия центрального поля зрения выполнялась на аппарате HFA II–745i (Германия) с использованием направленного анализа прогрессирования и оценки динамики основного суммарного показателя прогрессирования (стандартного среднего отклонения – MD), визометрия – на форопторе HDR-7000 (Южная Корея). Из исследования были исключены пациенты с низкой остротой зрения вследствие макулярной дегенерации или катаракты, аномалиями рефракции (± 5 диоптрий), сосудистыми заболеваниями глаз, системными коагулопатиями, артериальной гипотонией.

Быстро прогрессирующая ГОН (увеличение MD на 2 дБ и более в год) диагностирована на 27 глазах, медленно прогрессирующая (увеличение MD на 0,05–1,9 дБ в год) – на 32 глазах. Согласно стадиям глаукомного процесса и уровню ВГД выделены 4 группы пациентов, достоверно не различавшихся по половой структуре, возрасту и уровню артериального давления:

1-я группа: развитая стадия быстро прогрессирующей ГОН – 17 глаз (среднее ВГД – $18,0 \pm 1,6$ мм рт.ст., толерантное ВГД – $16,0 \pm 1,4$ мм рт.ст., MD – $13,5 \pm 1,2$ дБ);

2-я группа: далеко зашедшая стадия быстро прогрессирующей ГОН – 10 глаз (среднее ВГД – $17,0 \pm 1,4$ мм рт.ст., толерантное ВГД – $16,0 \pm 0,7$ мм рт.ст., MD – $21,3 \pm 2,3$ дБ);

3-я группа: развитая стадия медленно прогрессирующей ГОН – 22 глаза (среднее ВГД – $18,0 \pm 0,9$ мм рт.ст., толерантное ВГД – $15,0 \pm 1,9$ мм рт.ст., MD – $11,9 \pm 2,6$ дБ);

4-я группа: далеко зашедшая стадия медленно прогрессирующей ГОН – 10 глаз (среднее ВГД – $17,0 \pm 1,8$ мм рт.ст., толерантное ВГД – $15,0 \pm 0,8$ мм рт.ст., MD – $19,7 \pm 2,7$ дБ).

Лечение начинали с установки под местной анестезией ретробульбарного катетера: через насечку кожи в наружной части брови в периорбитальном направлении формировали подкожный тоннель вдоль

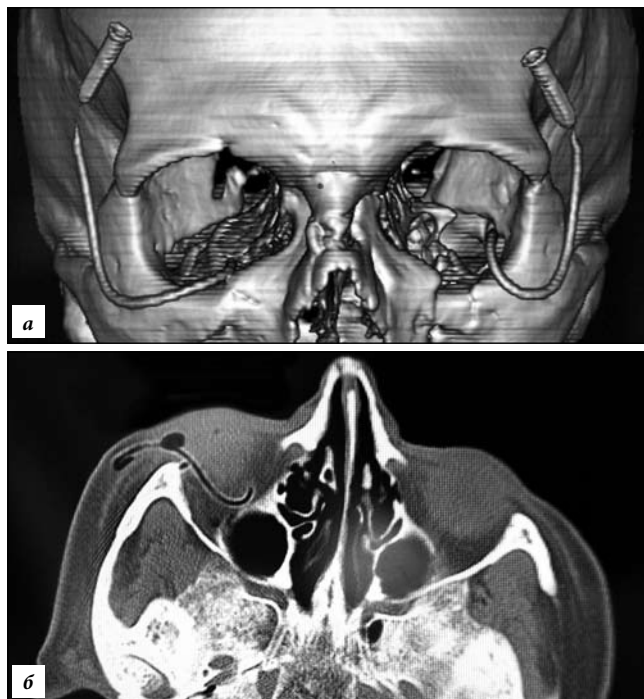


Рис. Компьютерная томография при ретробульбарной катетеризации:

а – фронтальная топограмма при двусторонней катетеризации; б – аксиальная топограмма при односторонней катетеризации (орбитальный конец катетера располагается за тенью глазного яблока).

наружного и нижнего края орбиты. В ниже-наружном квадранте переходили к формированию орбитальной части тоннеля, глубиной 24–26 мм, в направлении анатомической оси орбиты. Внутривенный катетер 23G требуемой длины, дистальный конец которого был окклюзирован гемостатической губкой, проводили по тоннелю и заправляли в ретробульбарное пространство. Периорбитальная (наружная) часть катетера обеспечивала привычный образ жизни пациента в лечебном периоде в амбулаторных условиях. В некоторых случаях, для контроля стабильности топографического положения дистальной части установленного катетера (при ретробульбарной катетеризации единственно видящего глаза, и/или далеко зашедшей ГОН), выполнялась компьютерная томография (рис.).

Лекарственная терапия проводилась в течение 10 дней. Через катетер ежедневно ретробульбарно вводили ретиналамин (1 мл), под кожу виска – гистохром (1 мл), выполняли внутривенные инфузии мексидола (5 мл) и холина альфосцерата (250 мг), внутримышечно вводили мильгамму (2 мл). Во всех случаях после завершения курса интенсивной терапии ретробульбарный катетер удаляли и назначали per os системные препараты аналогичных групп на 2 месяца.

Статистический анализ полученных данных выполнялся в программе Statistica 6 с вычислением средних арифметических (M) и их стандартных отклонений (σ), уровень значимости при проверке различий до и после лечения оценивался по критерию Стьюдента.

Результаты исследования. Жалобы на болезненность и умеренный отек операционной зоны, которые полностью исчезали через 2–3 дня, зарегистрированы в 45 %

случаев. Ретробульбарных гематом, депрессии глазодвигательных мышц, моторной диплопии, инфекционных осложнений на собственном материале не отмечено.

Во всех группах пациентов на протяжении всего периода наблюдения толерантное ВГД сохранялось в пределах средних значений для каждой стадии глаукомного процесса. Поле зрения расширялось в основном за счет уменьшения либо полного устранения относительных скотом. Так, в наблюдениях с развитой стадией быстро и медленно прогрессирующей ГОН (1-я и 3-я группы) снижение индекса прогрессирования отмечено и через 6, и 12 мес. Клинически это проявлялось увеличением поля зрения на 25° периметрии, что также служит доказательством пребывания пациентов в данный период на толерантном уровне ВГД (табл.).

При далеко зашедшей стадии быстро и медленно прогрессирующей ГОН (2-я и 4-я группы), снижение индекса прогрессирования оказалось достоверным только при быстро прогрессирующей ГОН, где через 6 и 12 мес. после лечения в сравнении с исходными показателями получено расширение границ поля зрения и достоверное снижение индекса прогрессирования. Это, вероятно, стало возможным вследствие своевременной коррекции метаболических сдвигов в заднем отрезке глаза с повышением толерантности ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов к условиям гипоксии. В этот же период в группе с медленно прогрессирующей ГОН в далеко зашедшей стадии после лечения поле зрения и MD достоверно не изменялись (табл.).

Средние показатели площади диска зрительного нерва во всех группах оказались практически идентичными, что существенно повлияло на достоверность такого параметра, как объем экскавации. При мониторинге через 6 мес. средние показатели объема экскавации в обеих группах развитой стадии ГОН достоверно уменьшились по сравнению с дооперационными значениями. Однако при медленно прогрессирующей развитой ГОН (3-я группа) в срок наблюдения до 12 мес. достоверность утрачивалась (табл.). Согласно общепринятому мнению, сформулированному А.В. Водовозовым, это явление можно охарактеризовать как «обратимую функциональную депрессию» головки зрительного нерва при восстановлении аксоплазматического тока.

Отсутствие динамики средних по группам показателей объема экскавации в развитой стадии ГОН может быть объяснена наличием метаболических нарушений самой решетчатой пластинки зрительного нерва, а именно – увеличением ее толщины и утраты пластичности, что даже в условиях улучшения перфузии, являясь известным фактом патогенеза, и определит исход ГОН в атрофию зрительного нерва.

Слой нервных волокон сетчатки папилломакулярного пучка достоверно изменился после проведенного лечения лишь в одной группе наблюдения с развитой быстро прогрессирующей ГОН в сроке наблюдения 6 мес. (табл.). Вероятно, лечебный эффект нейропротекции завершился через 6–12 мес. после удаления ретробульбарного катетера с медикаментозным лечением, и динамика патологического процесса возобновилась.

Таблица

Динамика функционально-морфометрических показателей у больных ГОН до и после ретробульбарной катетеризации с нейротропной лекарственной терапией ($M \pm \sigma$)

Группа	Период	ВГД, мм рт. ст.	MD, дБ	S ДЗН, мм ²	V _{экск} , мм ³	Э/Д	СНВС, мм
1-я	До лечения	16,0±0,9	-11,0±7,9	1,41±0,04	0,069±0,011	0,63±0,18	0,2110±0,0002
	Через 6 мес.	17,0±0,8	-7,1±3,6*	1,43±0,02	0,065±0,012*	0,61±0,15	0,2360±0,0001*
	Через 12 мес.	16,0±1,1	-8,9±4,9*	1,42±0,02	0,058±0,003*	0,62±0,11	0,2410±0,0001
2-я	До лечения	16,0±0,7	-20,8±7,5	1,39±0,01	0,083±0,014	0,80±0,12	0,1450±0,0001
	Через 6 мес.	17,0±0,4	-18,3±3,6*	1,37±0,03	0,087±0,012	0,70±0,09	0,1600±0,0002
	Через 12 мес.	15,0±0,6	-17,2±4,3*	1,39±0,01	0,085±0,014	0,80±0,71	0,1510±0,0002
3-я	До лечения	15,0±1,9	-12,1±5,2	1,37±0,06	0,067±0,007	0,65±0,34	0,1980±0,0012
	Через 6 мес.	15,0±0,8	-9,9±3,1	1,34±0,09	0,064±0,013*	0,55±0,50	0,2040±0,0001
	Через 12 мес.	16,0±1,2	-10,1±2,1*	1,33±0,10	0,061±0,009	0,59±0,12	0,1940±0,0011
4-я	До лечения	15,0±0,8	-22,1±5,4	1,35±0,09	0,086±0,009	0,90±0,02	0,1600±0,0001
	Через 6 мес.	16,0±0,4	-19,5±2,5	1,37±0,06	0,078±0,002	0,80±0,62	0,1650±0,0001
	Через 12 мес.	15,0±0,7	-19,1±1,8	1,34±0,08	0,083±0,012	0,80±0,12	0,1590±0,0002

Примечание: S ДЗН – площадь диска зрительного нерва; V_{экск} – объем экскавации зрительного нерва; Э/Д – отношение площади экскавации к площади диска зрительного нерва; СНВС – слой нервных волокон сетчатки (толщина).

* Разница с показателем «до лечения» статистически значима.

Обсуждение полученных данных. Результаты функциональных и морфометрических исследований зрительного нерва продемонстрирована эффективность ретробульбарной катетеризации с курсом нейротропного лечения в условиях нормализованного ВГД с целью замедления развития глаукомной оптиконейропатии. Медленно прогрессирующее течение ГОН, зачастую, является более неблагоприятным вследствие отсутствия явных параметров прогрессирования как для врача при мониторинге, так и для самого пациента. В развитой стадии ГОН лечение является более эффективным как по функциональным так и морфометрическим критериям. Нормализованное ВГД не исключает других факторов прогрессирования ГОН, что требует современных методов мониторингирования компьютерной периметрии, когерентной томографии с использованием программ анализа прогрессирования глаукомы.

Литература:

1. Алексеев В.Н., Малеванная О.А. Исследование качества жизни больных ПОУГ // Глаукома: проблемы и решения: сб. статей Всерос. науч.-практ. конф. М., 2004. С. 389–393.
2. Астахов Ю.С. Влияние гемодинамики глаз на развитие глаукомы // Мир офтальмологии. 2013. № 5. URL: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?13022> (дата обращения 02.06.2014).
3. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В. [и др.] К вопросу об оценке нейротропного действия акатинол мемантина, ретиналамина и бетаксолола у больных с первичной открытоугольной глаукомой // Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ-клуб России: тез. докл. М., 2005. С. 331–335.
4. Бахритдинова Ф.А., Максудова З.Р. Методика ретробульбарной катетеризации в сочетании с магнитоимпульсацией при лечении частичной атрофии зрительного нерва // Глаукома. 2004. № 1. С. 18–21.
5. Волков В.В. Как диагностировать и контролировать начальную открытоугольную глаукому // Глаукома. 2009. № 2. С. 3–13.
6. Егоров Е.А. Управляемое локальное воспаление как новый подход к лечению глаукомной оптиконейропатии: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 165 с.
7. Егоров Е.А., Давыдова Н.Г., Романенко И.А. [и др.] Мексидол в комплексном лечении глаукомы // Клиническая офтальмология. 2011. Т. 12, № 3. С. 107–109.
8. Егоров Е.А., Егоров А.Е., Брежнев А.Ю. Нейротропная

терапия глаукомы: методические рекомендации. М.: Российское глаукомное общество, 2012. 27 с.

9. Егоров Е.А. Касимов Э.М., Шрамко Ю.Г. Временное локальное нарушение проницаемости гематофтальмического барьера как способ введения лекарственных средств для лечения глаукомной оптической нейропатии // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2003. Т. 3, № 1. С. 43–46.
10. Егоров В.В., Смолякова Г.П., Сорокин Е.Л. Клиника, патогенез и лечение нестабилизированной глаукомы. Хабаровск: РИОТИП, 2002. 80 с.
11. Курышева Н.И. Нейротропное лечение первичной глаукомы: уч.-метод. пособие. М., 2008. 62 с.
12. Либман Е.С., Рязанов Д.П. Инвалидность вследствие нарушения зрения населения России // Федеральные чтения-2014: XII Всерос. науч.-практ. конф. М., 2014. С. 162.
13. Мачехин В.А., Яблокова Н.В., Платонов А.А. Способ введения катетера в ретробульбарное пространство: патент RU2180542.
14. Мозафари М., Фламмер Й. Кровобращение глаза и глаукомная оптическая нейропатия / пер. с англ. Нефедовой Д.М. и Астахова Ю.С. СПб.: Эко-Вектор, 2013. 141 с.
15. Ставицкая Т.В., Егоров Е.А. Изучение влияния нейротропных препаратов на электрофизиологические параметры в условиях пролонгированной ишемии // IV Всероссийская школа офтальмолога: сб. статей. М., 2005. С. 324–332.

Поступила в редакцию 02.07.2014.

Лечение глаукомной оптиконейропатии с использованием метода ретробульбарной катетеризации

В.В. Лузьянина

Приморский центр микрохирургии глаза (690088, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100е)

Резюме. Наблюдали 54 пациента (59 глаз) в возрасте 52–84 года с нестабилизированной первичной открытоугольной глаукомой в развитой (39 глаз) и далеко зашедшей (20 глаз) стадиях. В условиях нормализованного внутриглазного давления выявлена быстро и медленно прогрессирующая глаукомная оптиконейропатия. Проведено лечение с использованием ретробульбарной катетеризации и курса нейротропных препаратов. Функциональные и морфометрические критерии оценки доказали эффективность лечения при быстро прогрессирующей оптиконейропатии в развитой и далеко зашедшей стадиях. При медленно прогрессирующем течении в развитую стадию глаукомы описанное лечение результатов не продемонстрировало.

Ключевые слова: открытоугольная глаукома, нейротропное лечение, внутриглазное давление.