

6. Heander C., Fu L.C., Pena A. et al. Impact of an education program on late diagnosis of retinoblastoma in Honduras // *Pediatr. Blood Cancer*. 2007. Vol. 46, No. 6. P. 817–819.
7. Kingston J.E., Hungerford J.L. Retinoblastoma // *Pediatric Oncology. Clinical Practice and Controversies* / eds. P.N. Plowman, C.R. Pinkerton. London; New York; Tokyo: Chapman & Hall Medical, 1992. P. 268–291.
8. Nouvelles strategies de traitements conservateurs dans le retinoblastome. Project Curie 98. Curie Institute, France, 1998.
9. Shields J.A., Shields C.L., De Potter P. Enucleation technique for children with retinoblastoma // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 1992. Vol. 29. P. 213–215.
10. Woods W.G., Gao R.N., Shuster J.J. et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 1041–1046.

Поступила в редакцию 15.12.2010.

ANALYSING MORBIDITY AND RESULTS OF TREATMENT OF RETINOBLASTOMA

A.S. Begimkulova

National Oncological Centre of the Kyrgyz Republic (92 Akhunbaeva St. Bishkek 720064 Kyrgyz Republic)

Summary – The paper analyses revised disease rate for retinoblastoma in the Kyrgyz Republic, studies efficiency of its integrated and combined treatment during 1994–2008 (78 cases) and summarises that the combined treatment using post-operative polychemotherapy appears to have better results at I–IIIA tumour stages (5-year survival rate is 83%). The increasing survival rate of patients with retinoblastoma depends on timely diagnostics and early treatment in specialized medical departments.

Key words: retinoblastoma, children, treatment, recurrence.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 3, p. 39–41.

УДК 617.7-007.681-02:612.017

ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Д.А. Рукина, А.В. Кириенко

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: глаукома, патогенез, металлопротеиназы.

В слезной жидкости и сыворотке крови исследовано содержание матриксной металлопротеиназы-9 и ее тканевого ингибитора у 21 пациента с первичной открытоугольной глаукомой и у 9 человек из группы риска развития данной патологии (миопия, гипертоническая болезнь, сахарный диабет). Определен высокий уровень исследуемых показателей, особенно на локальном уровне, что свидетельствует о выраженных нарушениях системы тканевых протеаз/антипротеаз. Изменения локальной концентрации (слезная жидкость) изучаемых показателей оказалось более информативным по сравнению с системным уровнем (сыворотка крови). Выявленный иммунный дисбаланс может быть ключевым фактором в механизмах нарушения регуляции процессов ремоделирования в структурах трабекулярной сети, решетчатой пластинке склеры и диске зрительного нерва.

Глаукома – хроническое заболевание глаз, сопровождающееся триадой признаков: постоянным или периодическим повышением внутриглазного давления, характерными изменениями полей зрения, краевой экскавацией зрительного нерва. Глаукома является одним из наиболее социально-значимых заболеваний, характеризуется широким распространением и высокой частотой инвалидизации. Кроме того, в последнее время наблюдается «омоложение» глаукомной патологии с поражением населения трудоспособного возраста [1].

Несмотря на достаточно интенсивные научные исследования, многие вопросы патогенеза первичной открытоугольной глаукомы остаются открытыми. Известно, что к повышению внутриглазного давления приводит нарушение оттока водянистой

влаги, которое обусловлено недостаточностью трабекулярной сети (уменьшение межтрабекулярного пространства, увеличение толщины структур трабекулы). Повышенное внутриглазное давление приводит к механической компрессии, запуская сложный механизм глаукоматозного поражения структур глаза, исходом которого является атрофия зрительного нерва. Известно, что факторами риска глаукомы и усугубления ее течения являются определенные физиологические условия (возраст, наследственность, раса) и системные нарушения (сосудистые заболевания и др.). Гипертензия и гипотензия приводят к нарушению перфузии клеток сетчатки и диска зрительного нерва, результатом чего является ишемия и оксидативный стресс, формирующие глаукоматозное поражение [4, 5].

В последнее время все больше исследований посвящается иммунным механизмам развития первичной открытоугольной глаукомы. В частности, некоторые недавние публикации касаются роли матриксных металлопротеиназ в повреждении трабекулы, значения апоптотических процессов и нейродегенерации в зрительном нерве [7, 8].

Матриксные металлопротеиназы (МПП) являются цинк- и кальцийзависимыми эндопептидазами, участвующими (в зависимости от принадлежности к тому или иному семейству) в «разборке» компонентов внеклеточного матрикса и регулирующие тем самым характер его структурно-функциональные свойства в норме и патологии [2]. Особенности этой регуляции во многом зависят от наличия или отсутствия того или иного патологического процесса:

Рукина Дарья Александровна – заочный аспирант кафедры патологической физиологии ВГМУ; e-mail: rukina-daria@mail.ru

некоторые из МПП, такие как коллагеназы 1 и 3, стромелизин 1, 2 и 3 и желатиназа В, практически не экспрессируются в физиологических условиях. При развитии патологического процесса (воспаление, опухоль, повреждение ткани и др.) наблюдается увеличение экспрессируемости МПП, их активное участие в ремоделировании биологических структур [2, 3].

Процесс выработки МПП на посттрансляционном уровне определяется тесной взаимосвязью между индукторами и тканевыми ингибиторами их активности. Регуляция функций этих соединений и их тканевых ингибиторов – тонко координированный процесс, осуществляемый при участии системы цитокинов, гормонов и других биологических модуляторов. МПП-9 (желатиназа В) локализуется большей частью в макрофагах. Этот фермент деградирует коллагены IV и V внеклеточной матрицы. МПП играют важную роль в процессах ангиогенеза, повреждения ткани, воспаления, опухолевой инвазии [6]. Высказано предположение, что при глаукоме они участвуют в ремоделировании решетчатой пластинки склеры и области диска зрительного нерва, активируют нейтрофилию [8].

Целью нашего исследования стал анализ активности МПП-9 и ее комплекса с тканевым ингибитором матриксных металлопротеиназ-1 (МПП-9/ТИМП-1) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и лиц из группы риска развития данного заболевания.

Материал и методы. В клинике офтальмологии ВГМУ обследовано 30 пациентов (9 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 35 до 75 лет, которые были разделены на три группы:

- 1-я группа – 10 человек с начальной и развитой стадиями глаукомы,
- 2-я группа – 11 человек с далеко зашедшей и терминальной глаукомой,
- 3-я группа (риска) – 9 человек, страдавших миопией, гипертонической болезнью, сахарным диабетом.

В группу сравнения (контроль) вошли 14 человек сопоставимого возраста. Внутриглазное давление в 1-й и 2-й группах было субкомпенсировано применением глазных капель (миотики различных групп или их комбинациями).

Исследовали слезную жидкость и сыворотку крови. Количественная оценка уровней эндопротеазы и ее ингибитора определялась методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США). При статистической обработке результатов использовались программы Statistica 5 и Biostat.

Результаты исследования. В слезной жидкости и сыворотке крови пациентов с глаукомой (1-я и 2-я группы) регистрировался повышенный уровень МПП-9, причем наиболее высокие значения отмечены во 2-й группе (табл. 1).

Таблица 1

Уровни МПП-9 у больных первичной открытоугольной глаукомой и лиц группы риска ее развития ($M \pm m$), нг/мл

Группа	Сыворотка крови	Слезная жидкость
Контроль	205,4 $\pm$ 54,4	6,1 $\pm$ 1,3
1-я и 2-я	253,9 $\pm$ 27,4	28,6 $\pm$ 7,5 ¹
1-я	188,6 $\pm$ 24,6 ²	15,1 $\pm$ 3,0 ^{1,2}
2-я	269,0 $\pm$ 30,7	34,2 $\pm$ 9,2 ¹
3-я	317,4 $\pm$ 50,1 ¹	33,9 $\pm$ 14,2 ¹

¹ Разница с контролем статистически значима.

² Разница с 3-й группой статистически значима.

Таблица 2

Уровни МПП-9/ТИМП-1 у больных первичной открытоугольной глаукомой и лиц группы риска ее развития ($M \pm m$), нг/мл

Группа	Сыворотка крови	Слезная жидкость
Контроль	4,6 $\pm$ 0,6	0,1 $\pm$ 0,03
1-я и 2-я	5,9 $\pm$ 0,8	0,2 $\pm$ 0,03 ¹
1-я	4,0 $\pm$ 1,0 ²	0,1 $\pm$ 0,02
2-я	7,0 $\pm$ 1,0 ¹	0,3 $\pm$ 0,03 ¹
3-я	8,4 $\pm$ 1,5 ¹	0,1 $\pm$ 0,01

¹ Разница с контролем статистически значима.

² Разница с 3-й группой статистически значима.

При анализе комплекса МПП-9/ТИМП-1 в слезной жидкости установлено его повышение у больных глаукомой, при этом во 2-й группе его значения значительно превышали показатели в 1-й группе. В сыворотке крови уровень МПП-9/ТИМП-1 мало отличался от показателей контроля. Однако при далеко зашедшей и терминальной глаукоме содержание в крови исследуемого комплекса оказалось увеличенным в 1,5 раза. Интересно, что изменения концентраций протеазы и ее комплекса с ингибитором демонстрировали прямую однонаправленную корреляцию в сыворотке крови пациентов (табл. 2).

Отдельно следует отметить изменения уровней МПП-9 и МПП-9/ТИМП-1 у лиц группы риска (3-я группа). В слезной жидкости здесь было зарегистрировано повышение концентрации МПП-9 более чем в 5 раз. В то же время уровень МПП-9 в сыворотке крови был увеличен лишь в 1,5 раза по сравнению с нормой. Обращал на себя внимание размах колебаний показателей во всех биоматериалах у этой категории обследованных. Так, медиана содержания МПП-9 в слезной жидкости составила 15,8 нг/мл (min. – 6,6, max. – 161 нг/мл), а в сыворотке крови – 317,8 нг/мл (min. – 143,4, max. – 535,5 нг/мл). Что же касается уровней МПП-9/ТИМП-1, то в данной группе они практически соответствовали нормальным значениям в слезной жидкости и были увеличены в 2 раза в сыворотке крови относительно группы контроля. Медиана концентрации МПП-9/ТИМП-1 в слезной жидкости составила 0,13 нг/мл (min. – 0,06, max. –

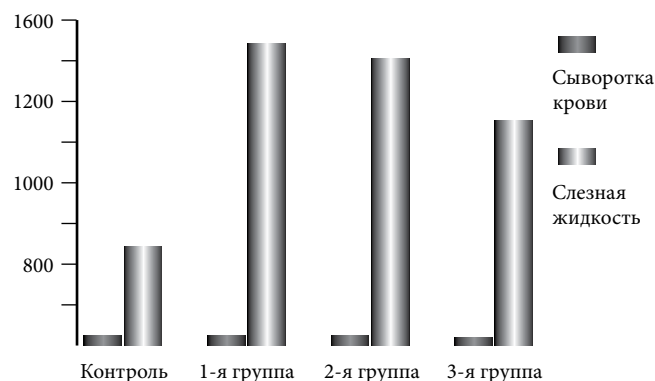


Рис. Коэффициент отношения МПП-9 к комплексу МПП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови и слезной жидкости.

0,5 нг/мл), в сыворотке крови – 10,7 нг/мл (min. – 2,6, max. – 13,9 нг/мл).

С учетом разной степени увеличения содержания МПП-9 и ее комплекса с ингибитором и особенностей их экспрессии на системном и локальном уровнях были рассчитаны коэффициенты соотношения данных показателей в биологических жидкостях (рис.). В контрольной группе этот коэффициент составил $47,4 \pm 1,6$, в слезной жидкости – $489,6 \pm 74,0$. У пациентов с глаукомой в сыворотке крови коэффициент был близок к норме, а в слезной жидкости он был достоверно увеличен более чем в 3 раза. В группе риска развития данного заболевания при наличии нормального сывороточного коэффициента его значение в слезной жидкости было значимо выше, чем в контроле, и близко к таковому у больных глаукомой. Это свидетельствует о высокой информативности данного показателя, позволяющего выявить начальные признаки глаукомного процесса у лиц с миопией, гипертонической болезнью, сахарным диабетом.

Обсуждение полученных данных. Изменения концентрации металлопротеиназы и ее комплекса у больных глаукомой свидетельствуют о нарушении тканевого барьерного равновесия как на локальном, так и на системном уровнях. Концентрация МПП-9 в слезной жидкости превышала уровень ее комплекса с ингибитором почти в 3 раза. Выявленный иммунный дисбаланс, особенно на локальном уровне, может быть ключевым фактором в механизмах нарушения регуляции процессов ремоделирования в структурах трабекулярной сети, решетчатой пластинке склеры и диске зрительного нерва. На системном уровне выявленная гиперфункция МПП-9, особенно у лиц с далеко зашедшей и терминальной стадиями глаукомы, компенсируется активацией тканевых ингибиторов металлопротеиназ. Полученные данные свидетельствуют о существенной роли этих медиаторов в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы.

Исследование локальной концентрации изучаемых показателей (слезная жидкость) по сравнению с системной (сыворотка крови) было более

информативным и выявляло высокие концентрации не только у больных глаукомой, но и в группе риска (почти в 5 раз). При анализе показателей МПП-9 у пациентов группы риска, напротив, наиболее высокие и достоверные значения получены в системном кровотоке, что, возможно, свидетельствует о доминировании сосудистых нарушений на начальных стадиях патогенеза. Причем больные гипертонической болезнью демонстрировали наиболее высокие уровни МПП-9. Критически высокая концентрация протеазы – $402,1 \pm 10,2$ нг/мл – отмечена у 5 человек с сочетанной соматической патологией (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, миопия), что отражает состояние дисфункции эндотелия сосудов у этой категории пациентов.

Литература

1. Евсеев С.В. Особенности иммунобиохимических изменений в начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы. Новосибирск: Сибмедииздат, 2007. 22 с.
2. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие / под ред. А.В. Караулова. М.: Медицинское информационное агентство, 2002. 651 с.
3. Назаров П. Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001. 423 с.
4. Свирина Т.А. Медикаментозная регуляция перекисного окисления липидов и гемодинамика глаз у больных первичной открытой и закрытоугольной глаукомой. Рязань, 2003. 23 с.
5. Свирина Т.А., Кунин В.Д. Гемодинамика глаза у здоровых лиц в зависимости от возраста и уровня артериального давления // Глаукома. 2002. № 1. С. 10–13.
6. Соболева Г.М., Шуришалина А.В., Сухих Г.Т. Активность матриксных металлопротеиназ 2 и 9 в сыворотке крови // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. 2006. Т. 141, № 2. С. 210–213.
7. Ronkoo S., Rekonen P., Kaarniranta K. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the chamber angle of normal eyes and patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmology. 2007. Vol. 245. P. 697–704.
8. Yan X., Tezel G., Wax M. B. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head // Archives of Ophthalmology. 2000. Vol. 5. P. 666–674.

Поступила в редакцию 28.12.2010.

IMPORTANCE OF MATRIX METALLOPROTEINASE IN THE PATHOGENESIS OF PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA

D.A. Rukina, A. V. Kirienko

Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)

Summary – The authors studied contents of matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in lachrymal fluid and blood serum of 21 patients with primary open angle glaucoma and 9 patients of risk group (myopia, hypertension, and diabetes). There was high level of these parameters, at local level, especially. It confirmed evident disorders in the tissue protease/antiprotease system. Some changes in local concentration (lachrymal fluid) appeared to be more informative than those of the systemic level (blood serum). This immune-related imbalance can serve a key factor in mechanisms of disorders in regulation of re-modelling processes in trabecular reticulum structure, cribriform plate and disk of optic nerve.

Key words: glaucoma, pathogenesis, metalloproteinases.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 3, p. 41–43.