

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ВИТРЕОРЕТИНОПАТИИ

Пролиферативная витреоретинопатия (ПВР) – типовой патологический внутриглазной процесс, сопровождающий такие тяжёлые заболевания органа зрения как отслойка сетчатки, глаукома, диабетическая ретинопатия, травмы. Несмотря на успешное развитие офтальмохирургии, вопрос о тактике лечения пациентов с ПВР остается дискуссионным и открытым. Последние исследования ученых, основанные на знаниях этиопатогенеза ПВР, направлены на поиск методов воздействия на пролиферативный процесс в глазу.

Ключевые слова: пролиферативная витреоретинопатия, этиопатогенез, пигментные клетки, регматогенная отслойка сетчатки, цитокины.

Пролиферативная витреоретинопатия (ПВР) представляет собой одну из тяжелейших форм заболеваний органа зрения и является серьёзной медико-социальной проблемой. ПВР рассматривается как типовой патологический процесс внутри глаза, характеризующийся местным рубцеванием [1].

Можно выделить главные этапы типового патологического процесса: начальным этапом выступает нарушение гематоретинального барьера, ведущего к накоплению хемотаксичных и митогенных субстанций в стекловидном теле; мембранообразование и активная продукция коллагена; тракционное воздействие на сетчатку вследствие сокращения мембран; смещение сетчатой оболочки к центру и её деформация, что в итоге ведет к развитию регматогенной ОС (РОС) [2]. Также процесс развития ПВР можно разделить на три фазы: воспалительная, пролиферативная и фаза образования рубцовой ткани. Отделение нейроэпителия при ОС ведёт к дегенерации палочек и колбочек, в основном их наружных сегментов, потере этих клеток, пролиферации и гипертрофии астроцитов и клеток Мюллера, изменяется апикальная часть клеток пигментного эпителия (ПЭ) [3].

При повреждении витреоретинальных структур, в частности разрыве сетчатки, нарушается гематоретинальный барьер, клетки крови выходят в субретинальное пространство и стекловидное тело. Возникающие в результате этого изменения инициируют каскад репаративных, патогенетических механизмов, зависящих друг от друга. В процессе образования пролиферативной ткани ведущую роль играют клетки пигментного эпителия, преобладающие

в составе преретинальных мембран при иммуно-гистохимических исследованиях и глиальные клетки, происхождение которых неизвестно. Кроме этого в мембранообразовании участвуют клетки Мюллера, астроциты, фибробласты, ганглиозные и горизонтальные клетки, коллаген. В заднем отделе глаза присутствуют также такие клеточные элементы крови, как макрофаги, эритроциты, моноциты, нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты [4].

В норме пигментные клетки неподвижны и митотически пассивны, размножаются лишь с целью заживления ран [5], [6]. При патологических состояниях эти клетки меняют свою форму – сокращаются апикальные микроворсинки и вершины клеток приобретают закруглённую форму. ПЭ также модулирует функции и поведение других клеток, в результате экспрессии хемоаттрактантов и факторов роста способствуют пролиферации и миграции фибробластов, глиальных клеток и макрофагов [7]. После контакта со специфическими иммуномодуляторами (цитокинами) и стекловидным телом пигментные клетки могут трансформироваться в миофибробласты, участвующие в сокращении мембран и образовании коллагеновой ткани [6]. Однако, согласно мнению некоторых авторов, более вероятно развитие фибробластов из сосудистых эпителиальных клеток, периваскулярной адвентиции или глии [8]. Миофибробласты являются промежуточной формой между фибробластами и клетками гладкой мускулатуры. Миофибробласты имеют линейную ориентацию вдоль тяжей пролиферации, что по мнению M. Weller и соавт играет роль в феномене сокращения мембран. В последних при

ПВР обнаруживаются экстрацеллюлярные матрицы, содержащие фибронектин – белок адгезии клеток, коллаген трёх типов и ламинин. Фибронектин продуцируется ПЭ и глиальными клетками [9], причём его концентрация прямо пропорциональна степени тяжести ПВР [10].

Глиальные клетки активно участвуют в пролиферации и развитии ПВР. Субретинальные вуали в 100% случаев имеют глиальную природу. Истинные глиальные мембраны образуются вблизи разрывов сетчатки и не оказывают тракционного действия. Эти клетки продуцируют факторы, стимулирующие размножение пигментных клеток и фибробластов.

Растущие клетки Мюллера, периваскулярная глия и астроциты служат в основном каркасом для фиксации и пролиферации других клеточных элементов, и таким образом участвуют в образовании преретинальных мембран [11]. Клетки Мюллера в условиях повреждения сетчатки приобретают высокую активность, гипертрофируются и размножаются, их отростки полностью заполняют место погибших фоторецепторов [12]. Колбочки продуцируют факторы, активирующие процесс врастания отростков клеток Мюллера в субретинальное пространство. В результате этого образуется так называемый глиальный рубец, блокирующий восстановление наружных сегментов колбочек [13]. Отростки клеток Мюллера распространяются и во внутренние слои сетчатки, формируя тем самым интратретинальную пролиферацию [14].

Повреждение сетчатки и следующий за этим каскад реакций инициируют структурные изменения в ганглиозных и горизонтальных клетках. У первого вида клеток образуются короткие и длинные нейриты, которые вплетаются в субретинальное пространство и распространяются вдоль витреальной поверхности, после контакта с клетками Мюллера образуют суб- и эпиретинальные мембраны [15]. Отростки горизонтальных клеток растут в направлении пресинаптических окончаний, субретинального пространства, образуют здесь совместно с клетками Мюллера глиальные рубцы [14].

Макрофаги запускают воспалительную реакцию в зоне повреждения сетчатки, создают длительный и высокий градиент хемоаттрактантов [16], участвуют в механизме отделения задней гиалоидной мембраны (ЗГМ).

Важную роль в патогенезе витреоретинальной пролиферации, по мнению многих исследователей, играет анатомическое строение и состояние стекловидного тела (СТ). Сетчатка эмбриологически тесно связана с СТ. Вторичное СТ образуется вследствие функционирования мюллеровских клеток сетчатки и представляет собой видоизменённую базальную мембрану сетчатки. Как любая базальная мембрана, СТ выполняет фильтрационную и механическую функции, реагирует на нарушения циркуляции и метаболизма формированием дефектов коркового слоя и образованием фиброзной ткани по краям этих дефектов. Именно в этих точках при тракционном воздействии СТ на сетчатку происходят разрывы. Кроме этого дефекты способствуют разрастанию клеточных элементов, проникновению их в СТ и образованию новых тракций [17]. Известно, что ЗГМ СТ фиксируется по окружности диска зрительного нерва (ДЗН) и в области базиса СТ. Тотальная отслойка СТ при отрыве ЗГМ от всех зон фиксации, кроме базиса, является благоприятным фактором, предотвращающим развитие ПВР. В случаях прочного прикрепления ЗГМ к сетчатке полной отслойки СТ не происходит. Развиваются тракции, приводящие к разрывам и ОС. Проллиферация чаще всего развивается по задней поверхности ЗГМ [18]. Однако возможен рост пролиферативной ткани в пределах коры СТ и в полость СТ [19]. М.М.Краснов, С.В.Сдобникова, А.А.Фёдоров, Г.Е. Столяренко выделяют 5 вариантов пролиферативной ткани, представляющих собой последовательность морфологических изменений: 1. Глиальная – гипоцеллюлярная или с включением клеток. 2. Глиально-васкулярная – с образованием тонкостенных сосудов внутри глиальной ткани. 3. Глиально-васкулярно-фиброзная – с растущими васкуляризованными фиброзными мембранами внутри ткани. 4. Фиброваскулярная – с преобладанием фиброзной васкуляризованной ткани. 5. Фиброзная – гипоцеллюлярная соединительная ткань с небольшим количеством сосудов или без них. Изменённая ЗГМ обладает контрактивной способностью. ПВР при РОС характеризуется первой стадией морфологических изменений, т. е. образования сосудов в глиальной ткани не происходит. Причины этого в настоящее время обсуждаются [2]. Вероятно это связано с преобладанием PEDF (ингибитор ангиогенеза) при ПВР в сравнении с более высоким содержанием VEGF (фактор роста эндотелия со-

судов) в СТ и СРЖ при диабетической ретинопатии [20].

Таким образом, множество исследований in vitro и in vivo доказывают сложность, много-

гранность и нерешенность патогенеза ПВР. Это обуславливает необходимость дальнейших исследований и поиска новых методов профилактики и лечения заболевания.

3.10.2014

Список литературы:

1. С.В. Сосновский, Э.В. Бойко, Н.Н. Харитонов. Обоснование и разработка системы количественной оценки тяжести пролиферативной витреоретинопатии // Офтальмохирургия – 2009. – №4. – с. 25
2. Кузнецова И.С. Прогнозирование и ранняя диагностика прогрессирования пролиферативной витреоретинопатии после успешного хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки: дис. ... канд.мед.наук. – Москва, 2012. – 191 с.
3. Arroyo J.G., Yang L., Bula D., Chen D.F. Photoreceptor apoptosis in human retinal detachment // Am. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 139, №4. – P. 605-610.
4. Martin F., Pastor J.C., De La Rúa E.R. et al. Proliferative vitreoretinopathy: cytologic findings in vitreous samples // Ophthalmic Res. – 2003. – Vol. 35, №4. – P. 232-238
5. Canataroglu H., Varinli I., Ozean A.A. et al. Interleukin (IL)-6, interleukin (IL)-8 levels and cellular composition of the vitreous humor in proliferative diabetic retinopathy, proliferative vitreoretinopathy, and traumatic proliferative vitreoretinopathy // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2005. – Vol. 13, №5. – P. 375-381.
6. Ando A., Ueda M., Uyama M. et al. Enhancement of dedifferentiation and myoid differentiation of retinal pigment epithelial cells by platelet derived growth factor // Br. J. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 84, №11. – P. 1306-1311
7. Karakousis P.C., John S.K., Behling K.C. et al. Localization of pigment epithelium derived factor (PEDF) in developing and adult human ocular tissues // Mol. Vis. – 2001. – Vol. 7. – P. 154-163.
8. Hiscott P., Walter HA, Grierson I, Butler MG, Scott DL, Gregor Z, Morino I. Fibronectin synthesis in subretinal membranes of proliferative vitreoretinopathy. //Br J Ophthalmol 1992, v.76, P. 486-490.
9. Hiscott P, Waller HA, Grierson I, Butler MG, Scott D. Local production of fibrocetin by ectopic human retinal cells. // Cell tissue Res 1992, v.267, p. 185-192.
10. Casaroli Marano RP, Vilaro S. The role of fibrocetin, laminin, fibronectin and their receptors on cellular adhesion in proliferative vitreoretinopathy. // Invest Ophthalmol Vis Sei 1994, v.35, P. 2791-2803.
11. Sethi C.S., Lewis G.P., Fisher S.K. et al. Glial remodeling and neural plasticity in human retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2005. – Vol. 46, №1. – P. 329-342.
12. Linberg K.A., Sakai T., Lewis G.P., Fisher S.K. Experimental retinal detachment in the cone-dominant ground squirrel retina: morphology and basic immunocytochemistry // Vis. Neurosci. – 2002. – Vol. 19, №5. – P. 603-619.
13. Lewis G.P., Fisher S.K. Miiller cell outgrowth after retinal detachment: association with cone photoreceptors // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2000. – Vol. 41, №6.-P. 1542-1545.
14. Fisher S.K., Lewis G.P., Linberg K.A., Verardo M.R. Cellular remodeling in mammalian retina: results from studies of experimental retinal detachment // Prog. Retin. Eye Res. – 2005. – Vol. 24, №3. – P. 395-431.
15. Coblentz F.E., Radeke M.J., Lewis G.P., Fisher S.K. Evidence that ganglion cells react to retinal detachment // Exp. Eye Res. – 2003. – Vol. 76, №3. – P. 333-342.
16. Weller M., Heimann K., Wiedemann P. Mononuclear phagocytes and their growth factors: pacemakers of proliferative vitreoretinopathy? // Klin. Monbl. Augenheilkd. – 1990. – Vol. 196, №3. – P. 121-127.
17. Антелава Д.Н., Пивоваров Н.Н., Садоян А.А. Первичная отслойка сетчатки. – Тбилиси, 1986.
18. Жургумбаева Г.К. Витреосинеретик «Vitrenal» в хирургии пролиферативной витреоретинопатии при отслойке сетчатки: дис.... канд. мед. наук. – Алматы, 2009. – 112 с.
19. Garcia C.A., Ruis R.S. Ocular complication of diabetes // Clinical symposia. – 1992 – Vol. 44 – №1 – p. 22.
20. Nam D.H., Oh J., Roh J.H., Huh K. Different expression of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor between diabetic and non-diabetic epiretinal membranes // Ophthalmologica. – 2009. – Vol. 223, №3. – P.188-191.

Сведения об авторах:

Ботабекова Т.К., генеральный директор Казахского научно-исследовательского института глазных болезней, доктор медицинских наук, профессор

Канафьянова Э.Г., заведующий 2 отделением Казахского научно-исследовательского института глазных болезней, доктор медицинских наук

Байырханова А.О., докторант PhD

Одинцов К.В., исполняющий обязанности заведующего 2 отделением Казахского научно-исследовательского института глазных болезней

Аль-Асталь М.С., врач 2 отделения Казахского научно-исследовательского института глазных болезней, кандидат медицинских наук

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, 95а, e-mail: kaznii.gb@mail.ru