

**Н.М. АНИЧКОВ, Д.Э. КОРЖЕВСКИЙ, М.С. ЗАХРЯПИН,
Д.Н. НИКИТИН, РИНДЖИБАЛ АЛМАЙСАМ, ФАРЗАД ЗАХЕДИ**

УДК 612.82:617.7-007.681-67

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург
Лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы,
г. Санкт-Петербург

Головной мозг и открытоугольная глаукома

Аничков Николай Мильевич

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ,
заведующий кафедрой патологической анатомии

195067, г. Санкт-Петербург, пр. Пискаревский, д. 47, павильон 23, тел. (812) 543-93-24, e-mail: anichkov@bk.ru

Несмотря на многочисленные исследования, проводящиеся в области изучения этиологии и патогенеза, диагностики и лечения первичной открытоугольной глаукомы, в настоящее время у большинства больных, длительно страдающих данным заболеванием, установлено прогрессирующее ухудшение зрительных функций, которое зачастую происходит, несмотря на нормализацию уровня офтальмотонуса. В настоящее время глаукому рассматривают как нейродегенеративное заболевание, характеризующееся изменениями не только сетчатки и зрительного нерва, но и более высоких отделов зрительного пути. Причинами этого могут быть неизученные на сегодняшний день механизмы патогенеза и факторы прогрессирования глаукомы, в частности так называемая митохондриальная патология, на основе которой развиваются многие сочетанные заболевания, а некоторые из них протекают более тяжело. В данной работе приводятся результаты морфологического и гистохимического исследования различных структур ЦНС у больных, страдавших первичной глаукомой.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, первичная глаукома, митохондриальная патология.

**N.M. ANICHKOV, D.E. KORZHEVSKY, M.S. ZAKHRYAPIN, D.N. NIKITIN,
RINDZHIBAL ALMAYSAM, FARZAD ZAHEDI**

Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg
Laboratory of Functional Morphology of the central and peripheral nervous system, St. Petersburg

The brain and open-angle glaucoma

Despite numerous studies, performed in the study of the etiology and pathogenesis, diagnosis and treatment of primary open-angle glaucoma, is now in the majority of patients suffering from this disease for a long time, found a progressive deterioration of visual function, which often occur despite the normalization of the level of IOP. Currently glaucoma is considered as a neurodegenerative disease characterized by changes not only the retina and optic nerve, but the higher parts of the visual pathway. The reasons may be unexplored to date, the mechanisms of pathogenesis and progression of glaucoma factors, in particular the so-called mitochondrial pathology, based on which many developing co-morbidity, and some of them more severe. In this paper we present the results of morphological and histochemical study of various structures of the central nervous system in patients suffering from primary glaucoma.

Keywords: neurodegenerative diseases, primary glaucoma, mitochondrial pathology.

ЦВЕТНЫЕ ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ НА СТР. 331

Учитывая большое количество новой интересной научной информации о состоянии дел у больных первичной открытоугольной глаукомой мы решили начать эту нашу статью с проекта определения — что же в конце концов должно считаться первичной открытоугольной глаукомой?

Глаукома (первичная открытоугольная) — это хроническое медленно прогрессирующее многофакторное заболевание с пороговым

эффектом, характеризующееся дистрофическими нарушениями всего зрительного пути от сетчатой оболочки до коркового отдела зрительного анализатора и имеющее в своей основе нарушение клеточной энергетике — митохондриальную дисфункцию.

Непривычным и требующим доказательного подтверждения является тезис о том, что при первичной открытоугольной

глаукоме страдает не только сетчатая оболочка и зрительный нерв, но и другие отделы зрительного пути, вплоть до коркового отдела зрительного анализатора.

Буквально до последнего времени первичную открытоугольную глаукому рассматривали как чисто глазное заболевание, основным проявлением которого является нарушение гидродинамики, приводящее к нарушениям микроциркуляции, ишемии с развитием глаукомной нейрооптикопатии. Однако со временем выяснилось, что распад зрительных функций все равно наступает, правда, существенно позже. Так, мы наблюдали группу больных, у которых после успешных гипотензивных операций тонометрическое ВГД не превышало 16 мм рт. ст. Мы наблюдали 27 таких пациентов и выяснили, что функции сохранялись в течение 5 лет (это само по себе уже здорово), но в более отдаленных сроках у 12 больных (44,4%) все же начался процесс увеличения экскавации и сужения поля зрения. При этом в группе пациентов (32 человека), у которых ВГД после гипотензивного вмешательства составило 23–25 мм рт. ст., ухудшение наступило у всех уже в течение первого года. Так что уровень ВГД является очень важным фактором сохранности зрительных функций, но не определяющим.

В последнее время активно развивается метаболическая теория развития глаукомной нейрооптикопатии, придающая особое значение нарушениям перекисного окисления и эксайтотоксичности.

При этом, особенно в иностранной литературе, все громче звучат голоса, проповедующие родственность первичной глаукомы с такими нейродегенеративными заболеваниями, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [1–3]. Несомненно, между ними есть много общего: рост численности заболеваемости с возрастом, избранное поражение одного вида нейронов, одинаковый механизм гибели нервной клетки [4].

В эксперименте *in vitro* было показано, что повышенное давление на культуру клеток аксонов зрительного нерва в течение 3 дней приводит к вынужденному делению митохондрий вследствие гипоксии и снижения количества АТФ. Это приводит к нарушению структуры митохондрий, их функции и предрасполагает к апоптозу [5]. Авторы указывают на то, что митохондриальная дисфункция у некоторых людей является предрасполагающим фактором в развитии глаукомы.

Материалы и методы

Материал для нашего исследования составили 20 кроликов. Объектом экспериментальных исследований послужила модель глаукомы, разработанная в НИИ глазных болезней и тканевой терапии им. акад. В.П. Филатова (Липовецкая Е.М., 1966). Хроническое внутривенное введение кроликам небольших доз адреналина приводит к развитию первичной глаукомы со всеми характерными признаками этого заболевания, в отличие от офтальмогипертензий.

Результаты и обсуждение

При тонометрии нами обнаружено, что исходный уровень ВГД у здоровых кроликов имел более низкие цифры в среднем на 20% (89% — на правом глазу и 30% — на левом) по сравнению с исследованиями, проведенными Е.Б. Мартыновой (1995), В.Е. Корелиной (1999). Так исходный уровень ВГД у кроликов в нашем эксперименте на правом глазу составил $14,3 \pm 0,26$ мм рт. ст., на левом — $13,6 \pm 0,27$ мм рт. ст.

В период 3-месячного введения адреналина наблюдалось отчетливое повышение тонометрических показателей уровня ВГД на протяжении каждого месяца, которое к концу эксперимента достоверно увеличилось ($p < 0,001$): в группе кроликов с АИГ — на правом глазу с $14,3 \pm 0,26$ мм рт. ст. до $24,3 \pm 0,17$ мм рт. ст. (72%); на левом глазу с $13,6 \pm 0,27$ мм рт. ст. до $23,5 \pm 0,22$

мм рт. ст. (73%).

Первыми исследованию путем морфометрического анализа были подвергнуты сетчатка и зрительный нерв. Было выявлено, что наши данные согласуются с данными других исследований [8, 9], которые обнаружили, что в сетчатке страдают лишь третьи нейроны — ганглиозные клетки. Поражение других нейронов, в частности фоторецепторов, как и J. Jonas et al. (1992), мы не наблюдали.

Исследована назальная часть сетчатки кролика от цилиарного тела до решетчатой пластинки, как наиболее информативная. В работе установлено, что крупных клеток больше при приближении к периферии глазного яблока (цилиарному телу), а мелких — при приближении к диску зрительного нерва. Нами подтверждены данные Н.Г. Фельдмана (1951) о наличии в сетчатке кролика в ганглиозном слое 3 типов клеток: мелкие клетки — диаметр ядра 3 мкм, средние клетки — диаметр ядра 6 мкм, крупные клетки с диаметром ядра более 9 мкм. В опытах с ретроградным повреждением ганглиозных клеток (перерезка зрительного нерва) Н.Г. Фельдман (1951) установил различные временные параметры повреждаемости ганглиозных клеток: вначале страдали мелкие клетки, затем средние и только потом крупные. Аналогичные закономерности гибели в ганглиозном слое клеток сетчатки с первоначальным уменьшением количества мелких и средних клеток при глаукоме установлены нами, что противоречит данным других авторов [11, 12].

При подсчете клеток ганглиозного слоя в группе АИГ их слой разрежен, количество достоверно снижается на 45,5% (с $509,67 \pm 12,35$ до $279,00 \pm 5,18$), в большей мере за счет мелких — на 49% (со $184,00 \pm 5,55$ до $93,50 \pm 2,74$) (рис. 1, 2).

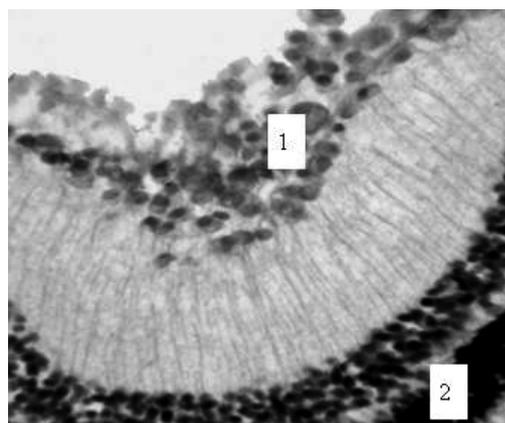
Рисунок 1.

Интактный кролик.

Обычное содержание клеток в сетчатке:

1 — ганглиозный слой

2 — слой биполярных клеток

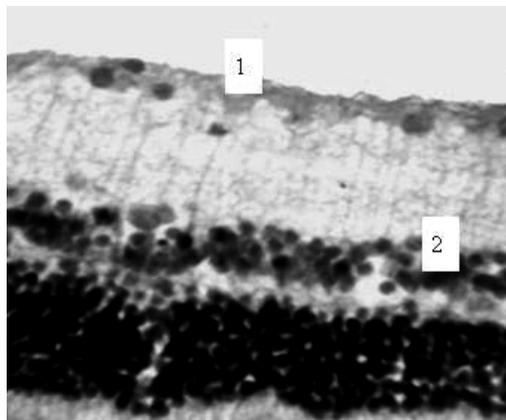


Количество средних снижается на 46% (с $229,17 \pm 12,41$ до $123,83 \pm 1,82$), крупных — на 36% (с $96,50 \pm 3,58$ до $61,67 \pm 3,91$). Выявляется нарушение соотношения клеток (мелкие-средние-крупные): их процент в норме составил 36–45 — 19%, а при глаукоме 33–44 — 22%. Снижается толщина слоя аксонов ганглиозных клеток на 39% (со $129,15 \pm 1,86$ до $78,85 \pm 1,86$ мкм), что формирует довольно выраженную экскавацию диска зрительного нерва (рис. 3, 4). В преламинарной части зрительного нерва наблюдается неравномерная толщина осевых цилиндров с очагами вакуолизации. Позади решетчатой пластинки миелиновые оболочки характеризуются набуханием и очаговой

деструкцией, местами подверглись растворению с образованием ситообразных пространств.

Рисунок 2.

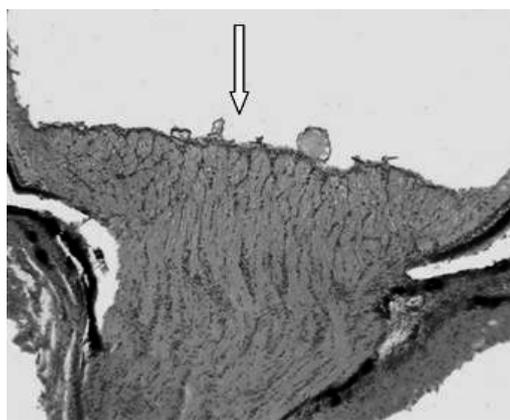
Экспериментальная глаукома. Резкое снижение содержания в сетчатке кролика ганглиозных клеток (1), слой биполярных клеток (2) не изменен



Такая морфологическая картина является проявлением, так называемой кавернозной дистрофии зрительного нерва [13, 14]. Характерен прекапиллярный склероз и исчезновение гликозаминогликанов, что отмечает при глаукоме M.R. Hernandez (1997). Типичные для глаукомы изменения в зрительном нерве подтверждаются электронно-микроскопическим исследованием.

Рисунок 3.

Диск (указан стрелкой) зрительного нерва интактного кролика



Казалось, что исследовано все, что необходимо исследовать, однако выраженные изменения продолжали выявляться все выше и выше по зрительному пути головного мозга. При взятии материала макроскопически зрительные центры (латеральные коленчатые тела и четверохолмие) выглядели меньшего размера, чем у интактных кроликов. Края больших полушарий были спаяны с продолговатым мозгом, отделялись с трудом. При микроскопическом исследовании выявлены выраженные атрофические изменения нервной ткани. Сосуды микроциркуляторного русла в этой области спавшиеся, просвет их неравномерно сужен или зияет в пределах одного сегмен-

та. Стенки сосудов несколько утолщены и гомогенизированы. В ткани определяются явления выраженной атрофии. Видны крупные участки группового расположения пикнотических сморщенных нейронов, тигроид не определяется, ядро пикнотично, что указывает на то, что эти клетки уже находятся на краю гибели. В зонах распространения таких клеток выявляются разные этапы атрофии нейронов, которые сочетаются с участками разрежения и очаговой пролиферации глии, что указывает на хронический, длительно протекающий процесс (рис. 5).

Рисунок 4.

Экспериментальная глаукома. Выраженная атрофия слоя аксонов ганглиозных клеток (указана стрелкой) сетчатки кролика у диска зрительного нерва

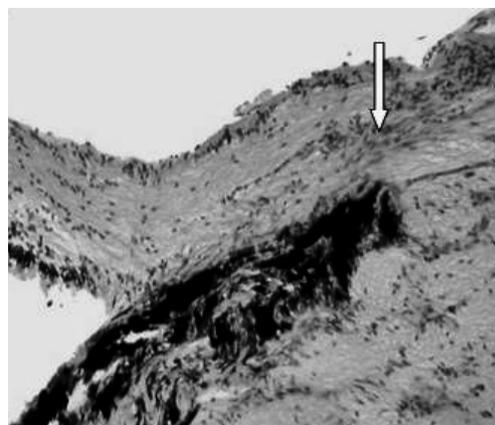
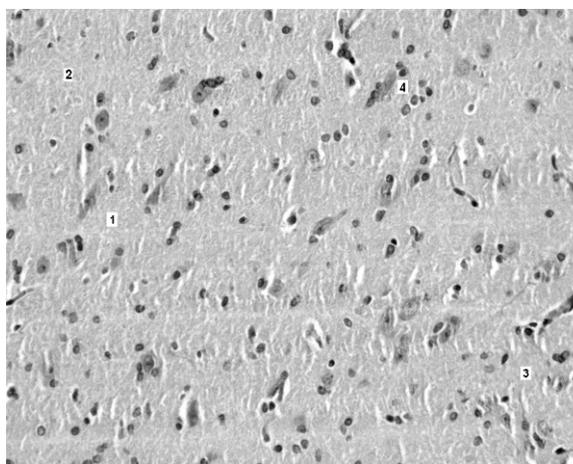


Рисунок 5.

Зрительные центры головного мозга кролика при экспериментальной глаукоме: 1 — пикнотические сморщенные нейроны с истонченными отростками; 2 — участки разрежения глии; 3 — участки очаговой пролиферации глии; 4 — нейронафагия



Атрофия имеет распространенный характер, отмечаются крупные зоны атрофии нервных клеток находящихся на разных этапах пикноза и сморщивания с изменением формы клеток, превращением их в пирамидальные, где пикнотическое ядро сливается с гомогенной цитоплазмой.

Иными словами, все отделы центрального участка зрительного пути вплоть до коркового отдела имеют выраженные дегенеративные изменения, характер которых четко указывает

на единообразии дистрофических изменений от сетчатой оболочки до корковых центров.

И наконец, чтобы избежать обвинения в однобокости подхода, ориентации только на экспериментальные исследования мы приведем два клинических наблюдения при которых после смерти, не связанной с патологией ЦНС, изучалось состояние центрального отдела зрительного анализатора у больных ПОУГ. Один случай в Канаде [15], другой в Санкт-Петербурге (2011).

Рисунок 6.
Амилоидные тельца (1) в зрительном нерве человека при глаукоме

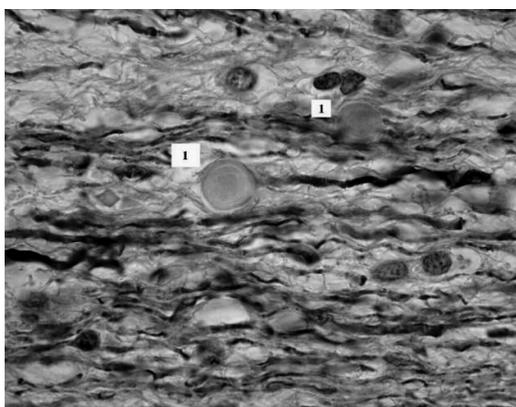
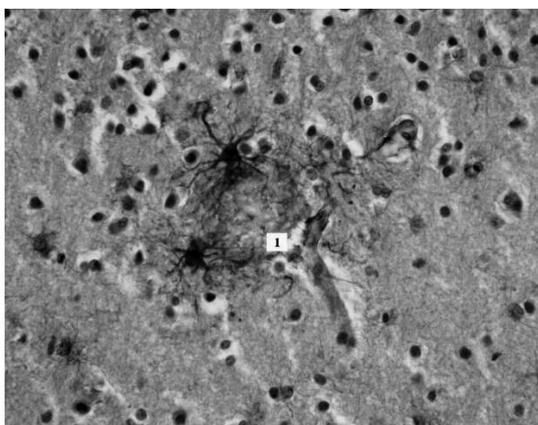


Рисунок 7.
Амилоидная бляшка (1) в коре головного мозга человека при глаукоме



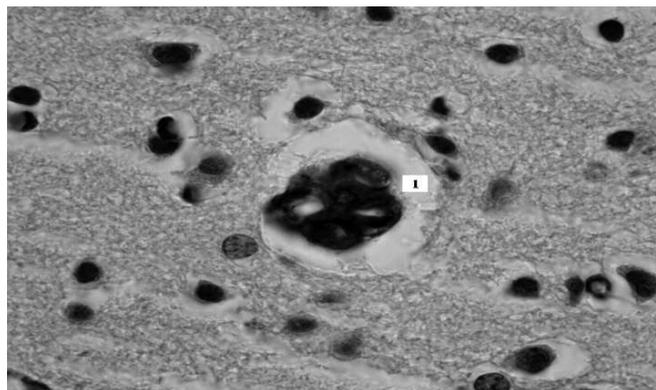
По полученным данным в зрительном нерве макроскопически наблюдалась выраженная атрофия с потерей значительного количества аксонов. В латеральном колленчатом теле макроскопически выявлена потеря значительного количества нейронов. При микроскопическом исследовании установлено уменьшение радиуса нейронов и количество их ядер, комковатая, зернистая цитоплазма, а также большое количество пигмента липофусцина — одного из маркеров атрофии. В зрительной коре головного мозга данных пациентов выявлено видимое даже невооруженным глазом уменьшение толщины клеточного слоя.

Эти два клиничко-патологических случая у пациентов с прогрессирующей ПОУГ демонстрировали наличие нервной дегенерации на разных уровнях центрального отдела зрительного анализатора, особенно четкие дегенеративные изменения

отмечались в области зрительной коры на уровне шпорной борозды.

Одной, на наш взгляд, очень важной находкой является наличие в нашем наблюдении амилоидных телец в зрительном нерве и амилоидных бляшек в IV-V слоях коры головного мозга (рис. 6, 7).

Рисунок 8.
Скрученные артерии (1) зрительной коры головного мозга человека при глаукоме



Скопление β -амилоида является самым значимым маркером нейродегенеративных заболеваний и четко указывает на большую родственную связь с такой патологией как болезнь Альцгеймера. Кроме того, отмечена скрученность отдельных артерий корковой области. Это типичная картина для дегенеративного процесса в коре головного мозга. Толщина коры при нейродегенерации уменьшается, а протяженность радиальных артерий коры уменьшаться не может. Вот эти артерии складываются и скручиваются в пределах единого периваскулярного пространства (рис. 8).

И наконец надо отметить наличие астроглиоза, который является при гибели нейронов и олигодендроцитов, и замена их на незрелые астроциты, которые могут замедлить процесс, но не решить проблемы дегенерации.

Заключение

Суммируя данные, полученные при экспериментальных и клинических исследованиях, можно утверждать, что при первичной открытоугольной глаукоме имеется дегенеративный процесс, который захватывает не только сетчатку и зрительный нерв, но и весь зрительный путь. Такая патология аналогична другим нейродегенеративным заболеваниям, как болезнь Альцгеймера или Паркинсона. И здесь имеет смысл упомянуть еще два, очень важных на наш взгляд, момента — это наличие в нервной ткани β -амилоида — общепринятого маркера нейродегенеративных заболеваний, являющегося также общепризнанным маркером дегенерации при болезни Альцгеймера.

Другим моментом, на который должно быть обращено пристальное внимание, является астроглиоз. Дегенеративные изменения, происходящие в нервной ткани, приводят к гибели и исчезновению большого количества нервных клеток. Происходит как бы замена нейронов и олигодендроцитов на молодые, незрелые астроциты, которые не могут полноценно осуществлять свою опорную, защитную и трофическую функцию.

И наконец, о механизмах дегенерации нервной ткани. В последнее время многие авторы сходятся на том, что дегенерация нейроэлементов зрительного пути может происходить



с помощью процесса вторичной трансинаптической нейродегенерации. Иными словами здесь происходит непосредственный переход дегенеративного процесса с больных, измененных клеток на интактные [15].

В пользу этой гипотезы свидетельствуют многочисленные данные о патологических изменениях в проводящих путях здорового глаза в экспериментальных моделях односторонней глаукомы.

По мнению N. Gupta et al. (2008), процесс трансинаптической дегенерации объединяет первичную глаукому с другими нейродегенеративными заболеваниями, при этом ключевым элементом их развития является аксонопатия [16].

Углубленное изучение этого вопроса привело к пересмотру классической теории гибели нейронов при которой дегенерация дендритов и аксонов происходит после повреждения тела клетки. Дистальные отростки нейронов и их синапсы являются наиболее уязвимым местом при развитии дегенеративного процесса, что относится также к первичной открытоугольной глаукоме. Нарушение аксонального транспорта, а с ним и дегенеративные изменения прогрессируют в проксимальном направлении и распространяются от латеральных колленчатых тел к сетчатке. Косвенным подтверждением этого факта является наша находка β -амилоидных телец в глаукомном зрительном нерве, в то время как в корковом отделе были обнаружены их скопления, оцененные как β -амилоидные бляшки.

Таким образом, наши предположения о том, что в будущем лечением ПОУГ будут заниматься неврологи, становятся более реальными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abu-Amero K.K., Morales J., Bosley T.M. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2006. — Vol. 47. — No 6. — P. 2533-2541.
2. Izzotti A., Sacca S.C., Longobardi M. et al. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma // *Arch. Ophthalmol.* — 2010. — Vol. 128. — N. 6. — P. 724-730.
3. Tatton W.G., Chalmers-Redman R.M.E., Sud A. et al. Maintaining mitochondrial membrane impermeability: an opportunity for new therapy in glaucoma? // *Surv. Ophthalmol.* — 2001. — Vol. 45. — P. 277-283.
4. Tanwar M., Dada T., Sihota R. et al. Mitochondrial DNA analysis in primary congenital glaucoma // *Mol. Vis.* — 2010. — Vol. 24. — N 16. — P. 518-533.
5. Ju W.K., Liu Q., Kim K.Y. et al. Elevated hydrostatic pressure triggers mitochondrial fission and decreases cellular ATP in differentiated RGC-5 cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2007. — Vol 48, N 5. — P. 2145-2151.
6. Мартынова Е.Б. Экспериментально-клиническое обоснование применения нового антиоксиданта «Эрисод» в терапии открытоугольной глаукомы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 1995. — 21 с.
7. Корелина В.Е. Изучение коррекции перекисного окисления липидов антиоксидантами при экспериментальной глаукоме (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 1999. — 20 с.
8. Бунин А.Я. Метаболические факторы патогенеза первичной открытоугольной глаукомы (аналитический обзор) // Глаукома: материалы Всерос. конф. — М., 1999. — С. 9-12.
9. Kendell K., Quigley M., Kerrigan L. Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1995. — Vol. 36. — P. 200-205.
10. Jonas J.B., Fernandes M.C., Naumann G.O.H. Glaucomatous parapapillary atrophy occurrence and correlations // *Arch. Ophthalmol.* — 1992. — Vol. 110. — P. 214-222.
11. Osborne N.N., Barnett N.L., Herrera A.J. NADPH diaphorase localization and nitric oxide synthetase activity in the retina and anterior uvea of the rabbit eye // *Brain Res.* — 1993. — Vol. 610. — P. 194-198.
12. Quigley H.A. The search for glaucoma genes-implications for pathogenesis and disease detection // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 1063-1064.
13. Пригожина А.Л. Патологическая анатомия и патогенез глаукомы. — М.: Медицина, 1966. — 222 с.
14. Elschnig A. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.* Berlin: Julius Springer, 1928, Bd. 1.
15. Gupta N., Ang L.C., Noel de Tilly L. et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus and visual cortex // *Br. J. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 90. — P. 674-678.
16. Gupta N., Greenberg G., de Tilly L.N. et al. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma by magnetic resonance imaging // *Br. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 93. — P. 56-60.