

Е.В. ИВАНОВА, Г.Ф. КАЧАЛИНА, Т.А. КАСМЫНИНА, О.И. КУРАНОВА

УДК 617.735-007.281

МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, г. Москва

Современное представление о патогенезе пролиферативной витреоретинопатии

Куранова Ольга Игоревна

аспирант

127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а, тел. 8-926-342-14-56, e-mail: Kuranovaolga@rambler.ru

Патогенез развития пролиферативной витреоретинопатии — актуальный вопрос современной офтальмологии. Нет единой теории, объясняющей закономерности развития ПВР. По современным представлениям, самая активная пролиферация клеточных элементов происходит в толще сетчатки перед тем, как эпиретинальная мембрана (ЭРМ) может быть клинически обнаружена. Это свидетельствует о том, что терапевтическое вмешательство, направленное на предотвращение дальнейшего развития ЭРМ, должно проводиться в более ранние сроки, до того, как она может быть клинически идентифицирована.

Ключевые слова: пролиферативная витреоретинопатия, эпиретинальная мембрана, терапевтическое вмешательство.

E.V. IVANOVA, G.F. KACHALINA, T.A. KASMYNINA, O.I. KURANOVA

IRTC «Eye Microsurgery» named after acad. S.N. Fedorov» MH of RF, Moscow

A current conception of proliferative vitreoretinopathy pathogenesis

Pathogenic mechanisms in proliferative vitreoretinopathy (PVR) is an urgent problem in ophthalmology at present. There is no a common theory, which helps to explain the PVR pathogenesis. According to the current data the most active proliferation may occur in the thickness of retina before clinically epiretinal membrane (ERM) has been detected. It certifies that therapeutic intervention aimed to prevention of further ERM development should be performed in earlier periods before it can be clinically identified.

Keywords: proliferative vitreoretinopathy, epiretinal membrane, therapeutic intervention.

В последние годы проблема развития и формирования пролиферативной ткани в полости глазного яблока привлекает все большее внимание ученых. Актуальность изучения вопросов патогенеза пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) обусловлена развитием грубых структурных изменений сетчатки и стекловидного тела, в том числе, в макулярной области, приводящим к необратимой потере зрительных функций [1-3]. Для определения новых направлений в лечении офтальмопатологии, связанной с ПВР, необходимо иметь четкое представление о механизмах развития данного процесса.

До настоящего времени нет единой теории, объясняющей причины и закономерности развития ПВР. Долгое время самой распространенной являлась теория, согласно которой нарушение целостности витреоретинальных структур служит основой для миграции и пролиферации клеток ретинального пигментного эпителия (РПЭ), глиальных клеток, моноцитов

и макрофагов на поверхности сетчатки и в стекловидном теле [4]. Активная пролиферация клеточных элементов приводит к формированию эпиретинальной мембраны (ЭРМ), появлению складчатости сетчатки и развитию тангенциальных тракций. Впервые один из механизмов развития ЭРМ был описан Roth и Foos в 1971 году [5]. Согласно этой теории причиной развития ЭРМ является патологическое влияние частичной отслойки задней гиалоидной мембраны (ЗГМ) при наличии ее адгезии к макуле. В ряде случаев вследствие более прочной фиксации ЗГМ к сетчатке, отслойка ЗГМ сопровождается тракционным воздействием на сетчатку, созданием дефектов во внутренней пограничной мембране (ВПМ), через которые происходит выход глиальных клеток на поверхность сетчатки с последующей их пролиферацией и образованием ЭРМ [5, 6]. Данная теория хорошо объясняла механизм формирования так называемых идиопатических ЭРМ, развивающихся без сопутствующих глазных заболеваний. По результатам многочис-



ленных наблюдений за ходом интраокулярной пролиферации выяснилось, что ЭРМ сопутствуют большому числу глазных заболеваний и состояний, и не всегда развитие ЭРМ сопровождается наличием дефектов во ВПМ. Данный факт обусловил необходимость введения термина «вторичная ЭРМ» — развивающаяся на фоне различных глазных заболеваний. Так, развитие пролиферативной ткани является одним из тяжелых осложнений проникающих ранений глазного яблока [7], регматогенной отслойки сетчатки [8]. Развитию массивной витреоретинальной пролиферации способствуют чрезмерно травматичные оперативные вмешательства, лазеркоагуляция на большом протяжении сетчатки [9]. У больных сахарным диабетом диабетическая ретинопатия переходит в пролиферативную стадию в 37-42% случаев [10,11]. Разрастание фиброзной ткани в сетчатке и стекловидном теле характерны также для тромбоза центральной вены сетчатки [12]. Известно, что интравитреальные кровоизлияния способствуют развитию фиброза на поверхности сетчатки и в стекловидном теле [13]. В большинстве случаев ЭРМ длительное время не вызывают нарушения структуры сетчатки [14]. Однако при прогрессировании процесса ЭРМ вызывают медленное ухудшение остроты и качества зрения, что выражается в искажении предметов, изменении их размеров. Это связывается с формированием складок сетчатки, эктопии fovea, макулярным отеком, наличием непрозрачной мембраны прямо над fovea. Клиническую симптоматику и прогноз зрительных функций определяют прочность фиксации и локализация эпиретинальных мембран. Наличие ЭРМ может осложниться тракционным отеком макулы, который развивается в результате сокращения ЭРМ или в результате витреомакулярных тракций, устранение которых возможно в ходе эндовитреального вмешательства. Однако хирургическое удаление ЭРМ не может остановить процессы клеточной пролиферации и не исключает возможности развития повторной ЭРМ [15].

Морфологическое изучение фиброваскулярной пролиферации при различных видах патологии в заднем отрезке глаза, позволило установить общую последовательность изменений при формировании пролиферативной ткани в полости глазного яблока. Существенных различий в строении эпипи- и субретинальных шварт у больных ПВР, развившейся на фоне принципиально различных заболеваний (диабетическая ретинопатия, атеросклеротическая хориоретинопатия, регматогенная отслойка сетчатки), не было выявлено.

Это патоморфологическое сходство позволяет думать об общем генезе формирования пролиферативной ткани в полости глазного яблока. В результате многочисленных экспериментов ученые пришли к выводу, что ПВР — универсальный внутриглазной патологический процесс, направленный на скорейшее устранение альтерации тканей, протекающий при различных офтальмологических заболеваниях. Характер патогенетического фактора может быть самым различным — воспаление, травма глаза, диабетическая и посттромботическая ретинопатия и др. [16].

Последние экспериментальные работы зарубежных ученых, использующих современные способы идентификации и количественного анализа различных типов пролиферирующих клеток в ЭРМ, позволили по-другому взглянуть на механизмы формирования ЭРМ [17]. Для понимания происхождения клеток, входящих в состав ЭРМ, использовались специфические для глиальных, иммунных и клеток РПЭ антитела, а для определения количества делящихся клеток применяли антитела к специфическому белку, являющемуся маркером пролиферации. Исследовали ЭРМ при различных состояниях: пролиферативная витреоретинопатия, пролиферативная диабетическая ретинопатия, ЭРМ после отслойки сетчатки

и идиопатические ЭРМ. В ходе эксперимента обнаружилось, что различные типы ЭРМ формируются из клеток РПЭ, клеток Мюллера, астроцитов и других клеток, находящихся в толще сетчатки, которые способны мигрировать на поверхность сетчатки с последующей пролиферацией. В данном исследовании использовался метод конфокальной микроскопии, который позволил получить наиболее полную информацию о клеточной пролиферации во всей толще ЭРМ, а не только в гистологических срезах, как в предыдущих исследованиях. Предоставленные уникальные данные о клеточной пролиферации во всей толще сетчатки, свидетельствуют о том, что самая активная пролиферация клеточных элементов происходит в толще сетчатки перед тем, как ЭРМ может быть клинически обнаружена. После появления ЭРМ на поверхности сетчатки процесс пролиферации считается законченным. Этот факт требует переосмысления общепринятых представлений о стадиях развития ЭРМ, впервые описанных J.D. Gass в 1976 году. По классификации Gass, начальной стадией развития ЭРМ является появление блестящей пленки на поверхности сетчатки. Согласно современным представлениям о фазах течения пролиферативного процесса, самая активная пролиферация происходит до того, как ЭРМ может быть клинически идентифицирована. Это свидетельствует о том, что терапевтическое вмешательство, направленное на предотвращение дальнейшего развития ЭРМ должно проводиться в более ранние сроки, предшествующие стадии развития ЭРМ, когда она может быть клинически идентифицирована. Однажды сформировавшаяся волокнистая структура может служить остовом для прикрепления других типов клеток — гиалоцитов и макрофагов. После пролиферативной фазы следует контрактивная фаза с сокращением экстрацеллюлярного матрикса. На этой стадии ЭРМ должна быть удалена.

Не вызывает сомнения, что с наступлением контрактивной фазы течения пролиферативного процесса на поверхности сетчатки, возможны такие осложнения, как отек макулы, который развивается в результате сокращения ЭРМ или в результате витреомакулярных тракций. Хирургическое лечение данной патологии путем пилинга внутренней пограничной мембраны в настоящее время является эффективным методом устранения тракционного воздействия на сетчатку [18,19]. Однако хирургическое удаление ЭРМ возможно только на поздней стадии развития ЭРМ, когда отмечается выраженное тракционное воздействие на сетчатку. Попытки лечения ЭРМ на ранних стадиях развития не достаточно эффективны и безопасны ввиду токсичности используемых препаратов.

Так, известно, что цитостатики могут замедлить скорость пролиферации, но они оказывают токсический эффект на структуры глаза [20]. Лучевая терапия — другой возможный механизм предотвращения пролиферации, но высокая чувствительность к радиации структур глаза и, особенно, хрусталика делает этот метод лечения неприемлемым для использования. Интравитреальное введение высоких доз кортикостероидов также оказывает ингибирующий эффект на клеточную пролиферацию, однако может вызвать ряд побочных эффектов: развитие стероидной глаукомы, катаракты [20]. До настоящего времени не разработано эффективных средств, способных оказать антипролиферативное действие на ранних стадиях формирования ЭРМ. Ведется поиск терапевтических методов воздействия на пролиферативные процессы в витреомакулярном интерфейсе и их последствия.

Таким образом, исходя из современных представлений о фазах течения пролиферативного процесса на поверхности сетчатки, назревает необходимость поиска новых подходов к лечению данного состояния.



ЛИТЕРАТУРА

1. Campochiaro P.A. Pathogenic mechanisms in proliferative vitreoretinopathy // *Arch. Ophthalmol.* — 1997. — Vol. 115. — P. 407-408.
2. Pastor J.C. Proliferative vitreoretinopathy: an overview // *Surv. Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 43. — P. 3-18.
3. Балашова Л.М. и др. Патогенетические факторы развития пролиферативной витреоретинопатии при дистрофической отслойке сетчатки // *Пролиферативный синдром в офтальмологии* / Российский гос. мед. ун-т. — М., 2000. — С. 12-13.
4. Machemer R. Proliferative vitreoretinopathy — a personal account of its pathogenesis and treatment // *Invest. Ophthalmol.* — 1988. — Vol. 29. — P. 1771-1783.
5. Roth A.M., Foos R.Y. Surface wrinkling retinopathy in eye enucleated at autopsy // *Trans. Am. Acad. Ophthalmol.* — 1971. — Vol. 75. — P. 1047-1059.
6. McDonald H.R., Johnson R.N., Schatz H. Surgical results in the vitreomacular traction syndrome // *Ophthalmology.* — 1994. — Vol. 101. — P. 1397-1402.
7. Гундорова Р.А. и др. Травмы глаза. — М.: Медицина, 1986. — С. 368.
8. Родин С.С. Факторы риска послеоперационной пролиферативной витреоретинопатии при регматогенной отслойке сетчатки // *Российский гос. мед. ун-т.* — М., 2000. — С. 13-14.
9. Algreve P.V. Panretinal photocoagulation aggravates experimental proliferative vitreoretinopathy // *Ophthalmology.* — 1990. — Vol. 228, № 5. — P. 461-466.
10. Кацнельсон Л.А. Клинические формы диабетической ретинопатии // *Вестник офтальмологии.* — 1989. — № 6. — С. 43-47.
11. Сдобникова С.В., Мазурина Н.К., Столяренко Г.Е. Современный подход к лечению пролиферативной диабетической ретинопатии // *Российский мед. журн.* — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 99-105.
12. Танковский В.Э., Мизерова О.В. Пролиферативный синдром в офтальмологии // *Российский гос. мед. ун-т.* — М., 2000. — С. 20-21.
13. Травкин А.Г., Ромашенко А.Д. Пролиферативный синдром в офтальмологии // *Российский гос. мед. ун-т.* — М., 2002. — С. 16-17.
14. McDonald H.R., Johnson R.N., Schatz H. Surgical results in the vitreomacular traction syndrome // *Ophthalmology.* — 1994. — Vol. 101. — P. 1397-1402.
15. Sandali O., Basli E., Borderie V. et al. Recurrence of an idiopathic vasocentric epiretinal membrane: clinical and surgical particularities // *J. Fr. Ophthalmol.* — 2012. — Vol. 35. — P. 481-485.
16. Кривошеина О.И., Запускалов И.В., Хороших Ю.И. Мононуклеары и цитокины как индукторы пролиферативной витреоретинопатии // *Современные технологии лечения витреоретинопатии* / 2008: сб. науч. ст. — М., 2008. — С. 171-176.
17. Sarit Y., Lesnik Oberstein, Jiyun Byun, Diego Herrera, et al. Cell proliferation in human epiretinal membranes: characterization of cell types and correlation with disease condition and duration // *Molecular. Visio.* — 2011. — Vol. 17. — P. 1794-1805.
18. Berrod J.P., Poirson A. Which epiretinal membranes should be operated // *Fr. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 31. — P. 192-199.
19. Konstantinidis L., Berguiga M., Beknazar E. et al. Anatomic and functional outcome after 23-gauge vitrectomy, peeling, and intravitreal triamcinolone for idiopathic macular epiretinal membrane // *Retina-2009.* — Vol. 29. — P. 1119-1127.
20. Machemer R. Proliferative Vitreoretinopathy (PVR): a personal account of its pathogenesis and treatment // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* — 1988. — Vol. 29. — P. 1771-1783.