

УДК 617-003.828-071:001.814

Н.Я. Козарійчук,**Т.Б. Сикирицька**Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці**ПСЕВДОЕКСФОЛІАТИВНИЙ СИНДРОМ -
СУЧАСНІ АСПЕКТИ (ОГЛЯД
ЛІТЕРАТУРИ)****Ключові слова:** псевдоексфоліа-
тивний синдром (ПЕС),
псевдоексфоліативний матеріал
(ПЕМ), очне яблуко.**Резюме.** В оглядовій статті представлені сучасні аспекти епідеміології, патогенезу, морфології, клініки та класифікації псевдоексфоліативного синдрому (ПЕС), що необхідно для ранньої діагностики і розробки заходів профілактики розвитку ускладнень. ПЕС - це системне захворювання з переважним ураженням структур очного яблука. Виявлення механізмів і закономірностей формування ПЕС - актуальна проблема офтальмології.

Псевдоексфоліативний синдром (ПЕС/XFS; від англ. exfoliate - злущуватись) - віково-асоційована генералізована патологія, яка супроводжується надлишковою продукцією і накопиченням патологічного позаклітинного матеріалу в різних тканинах і органах з найбільшою маніфестацією в структурах ока. [18, 23]. За даними А. П. Нестерова у пацієнтів з псевдоексфоліативним синдромом глаукома виникає в 20 разів частіше, ніж у загальній популяції того ж віку [9].

Відомості про поширеність ПЕС суперечливі. ПЕС діагностується у всьому світі, причому клімат і географічне положення країни не мають суттєвого значення у виявленні цього захворювання [12]. В літературі наводяться дані про частоту ПЕС в Англії - 4%, США-12% Німеччині - 4,7%, Норвегії - 6,3%, Греції - 16,1%, Ірані - 9,6%, Австралії - 0,98%, Китаї - 0,4%, Індії - 5%, Японії - 3,4%, в країнах Південної Африки - 6,5%. Поширеність його збільшується з віком: від 1-2,5% (50-59 років) до 30% (61-70 років) - 42% (в осіб старше 70 років) [3,12, 27, 28].

Ключові прояви ПЕС - депонування аномального екстрацелюлярного мікрофібрилярного матеріалу на поверхні різних структур ока, внутрішніх органів (печінка, нирки, серце, оболонки мозку та інші) і шкірі - яке розцінюють як системне порушення метаболізму сполучної тканини [1-3, 12, 14].

Вперше опис патологічного процесу в структурах очного яблука, відомого як "стареча ексфоліація капсули кришталика", пов'язане з ім'ям фінського офтальмолога J. G. Lindberga, який у 1917 році описав сіро-блакитні пластівці на знічному краї райдужки у 6,6% осіб похилого віку, у 20% хворих віковою катарактою і майже у 50% хворих хронічною глаукомою [1, 6-9, 17, 18]. R. Sampaolesi виявив порушення гематофтальміч-

ного бар'єру при ПЕС [10]; A. Tarkanen звернув увагу на залучення в процес війковихвідростків [6]; A. Garner, Alexander R. виявили відкладення матеріалу ПЕС на зонулярних зв'язках [11, 28]. Термін "псевдоексфоліативний" був запропонований G. Dvorak-Teobald в 1959 році [12].

За останнє десятиліття інтерес до ПЕС значно виріс, що пов'язано зі збільшенням середнього віку життя населення та з вдосконаленням методів прижиттєвої діагностики патології очей. Це дозволило виявити ознаки ПЕС більш ніж у 1/3 населення у віці старше 60 років [3, 5,11, 15]. ПЕС відноситься до найбільш поширених специфічних причин розвитку катаракти і відкритокутової глаукоми, які характеризуються швидким прогресуванням, високою резистентністю до проведеної медикаментозної терапії та несприятливим прогнозом [2, 4, 5, 11, 12, 15, 18-20].

Незважаючи на широке поширення даної патології і тяжкість ускладнень, лікування пацієнтів з ПЕС представляється малоефективним [5, 12, 15, 26]. Використання класичних підходів та інноваційних хірургічних технологій, з урахуванням частих рецидивів патологічного процесу після хірургічних втручань, не виправдовує себе. Багато в чому це пов'язано з дефіцитом знань і фактів, що стосуються патогенетичних механізмів і молекулярних основ розвитку патологічного процесу в передньому сегменті ока при ПЕС. Незважаючи на майже столітню історію розвитку теорії ПЕС, питання етіології та патогенезу цього захворювання залишаються маловивченими, а наявні результати видаються неоднозначними [1, 12, 14,16, 18].

Клінічні прояви ПЕС, як правило, спостерігаються спочатку на одному оці і лише через певний час (5-10 років) - на іншому [2, 5, 6, 8, 12-14, 21]. Частіше ПЕС починає формуватися з

лівого ока [13]. Дана патологія очей частіше зустрічається у жінок, але важче протікає у чоловіків [1, 15].

Виділяють генетичні (сприятливі) та негенетичні фактори розвитку ПЕС. До генетичних факторів належать: 1) успадковані порушення експресії генів в ядрі і мітохондріях; 2) набуті зміни генетичної експресії, пов'язані з віком, пошкодженням ДНК активними формами кисню, дисрегуляцією транскрипційних процесів. Частота проявів ПЕС серед родичів на порядок вище, ніж у середньому по популяції. На підставі цього був зроблений висновок про аутосомно-домінантний принцип успадкування ПЕС. Останнім часом вже виявлено 14 антигенів HLA системи, асоційованих з ПЕС. До негенетичних факторів розвитку і прогресування ПЕС відносять ультрафіолетове випромінювання, травми та інфекції ока, порушення імунного статусу.

Ключову роль у виникненні та прогресуванні ПЕС відводять ультрафіолетовому випромінюванню, так як воно індукує вільно-радикальне окислення і деструкцію біомембран клітин. Факторами, що сприяють розвитку ПЕС, можуть бути куріння, хронічні захворювання системного характеру [12, 14]. Відзначено, що ПЕС часто розвивається на тлі гіпертонічної хвороби, атеросклерозу та іншої серцево-судинної патології [5, 6].

Спочатку припускали, що основним джерелом синтезу псевдоексфолятивного матеріалу (ПЕМ) є епітелій кришталика. Але цей факт був спростований після того, як виявили розвиток ПЕС у хворих після інтракапсулярної екстракції катаракти [8, 12]. 1956 р. O. Sünde, вивчаючи за допомогою електронної мікроскопії і гістохімії кришталики хворих з псевдоексфоляцією передньої капсули, встановив, що розташована на ній речовина має білкову природу, складається з пучків грубих і тонких фібрил і утворюється пігментним епітелієм і меланоцитами строми райдужки [12]. Великий внесок у розвиток уявлень про природу псевдоексфолятивного матеріалу (ПЕМ) вніс A. Ringvold, який встановив, що зазначений матеріал відноситься до амілоїдоподібної субстанції [4, 6, 11]. За сучасними даними, при ультрамікроскопічному дослідженні псевдоексфолятивний матеріал (ПЕМ) являє собою комплекс мікрофібрил і аморфного матеріалу. Мікрофібрили формують центральну частину і містять еластин, тропоеластин, амілоїд P, вітронектин, фібрилін-1 й ін. Периферична аморфна зона ПЕМ включає глікозилізовані глікопротеїни та протеоглікани, в тому числі, що входять до складу базальних мембран (БМ) - ламінін, нидоген, фібронектин, вітронектин, амі-

лоїд та ін [1, 12].

Таким чином, аналіз хімічного складу ПЕМ сприяє більш глибокому розумінню суті патологічного процесу і дозволив сформулювати теорію еластозу і патології базальних мембран [1- 6, 10-12, 16, 22, 27]. Ця теорія припускає мультифакторіальне порушення синтезу частин міжклітинної речовини, яка проявляється зміною структури і функції еластичних мікрофібрил сполучної тканини та ендотелію. Основними тканинними компонентами, що залучені в патологічний процес є сполучна тканина, яка багата пігментоцитами і кровоносними судинами та покриває її пігментний епітелій, що свідчить про порушення епітеліо-мезенхімальних взаємин в структурах очного яблука [4, 11, 12].

Особливого інтересу заслуговує точка зору тих вчених, які розглядають ПЕС як варіант системної васкулопатії. Ця теорія визнає зв'язок ПЕС з патологією серцево-судинної системи і ризиком розвитку кардіоваскулярних ускладнень (гіпертензії, аневризми аорти, інфаркту міокарда та ін.) і одночасно пояснює зв'язок ПЕС з базальною мембраною судин. На думку ряду авторів, порушення гематофтальмічного бар'єру є ключовою ланкою в патогенезі ПЕС. Порушення гематофтальмічного бар'єру (ГОБ) пов'язують з пошкодженням стінок судин райдужки, з порушенням синтезу їх базальної мембрани. Звуження просвіту судин райдужної оболонки, збільшення колагенових тканин та потовщення їх базальної мембрани відносяться до інволюційних процесів. [5, 6]. Але при ПЕС ці зміни носять більш виражений характер: дезорганізація структур судин райдужної оболонки у вигляді втрати ендотелію та адвентиції з подальшим їх потоншенням. Далі компоненти ПЕМ відкладаються на адвентиції судин, викликаючи дегенерацію гладких м'язових клітин, перичитів та ендотеліальних клітин аж до повного руйнування стінки судин райдужки з утворенням фіністр і облітерації цих судин. Кровотік у судинах райдужки хворих ПЕС значно знижений. Істотну роль в пошкодженні ендотелію райдужної оболонки і трабекули відіграє гіпоксія переднього сегмента ока. Наслідком цього є проліферативні процеси трабекулярної мережі, атрофія м'язів сфінктера і дилататора [1, 5, 6, 12, 14, 18].

Тільки в останні роки з'явилися наукові публікації, присвячені вивченню ролі імуніометаболічних і запальних процесів у патогенезі ПЕС. Доведено, що у пацієнтів з ПЕС у слізній рідині визначається достовірне підвищення концентрацій ІЛ-6, який бере участь у запальних процесах, ІЛ-10, який має протизапальну активність, гострофазо-

вого білка лактоферина, секреторного імуноглобуліну класу А, що може свідчити про роль активності імунозапального процесу в механізмах розвитку ПЕС [12, 16].

У патологічний процес при ПЕС залучені практично всі структури очного яблука. Розсіяні частинки ПЕМ у вигляді преципітатів, іноді пігментованих, виявляються на поверхні ендотелію рогівки. Їх потрібно диференціювати з преципітатами запального характеру. Відкладення пігменту при ПЕС, зазвичай, зустрічаються в центрі рогівки, часто набуваючи форми розширеного донизу веретена (веретено Крукенберга). Дослідження показали, що при ПЕС знижується щільність ендотеліальних клітин. Крім того, у більшості пацієнтів, які мають виражені клінічні ознаки ПЕС, виявлено збільшення товщини рогівки в порівнянні з парним оком. Швидше за все, це можна пояснити тим, що наростаючі дистрофічні зміни викликають порушення функції ендотелію, що і призводить до набряку строми і потовщення рогівки без втрати її прозорості. Виділено особливий тип кератопатій при ПЕС [7, 21, 23], який характеризується нерівномірним потовщенням десцеметової мембрани (внаслідок накопичення в її товщі ПЕМ) і вираженим захопленням меланіну клітинами ендотелію рогівки [5, 6, 12, 18, 21, 24]. У зв'язку із змінами в стінці передніх цилиарних артерій і розвитком хронічної гіпоксії тканин виявляються ознаки ксерофтальмії.

Зміни райдужки при ПЕС відносять до ранніх інформативних клінічних симптомів. Відкладення ПЕМ на зіничному краю райдужки відмічено у 32-94% пацієнтів. Пошкодження клітин пігментного епітелію рогівки призводить до її атрофії, що відтворює ефект трансілюмінації (просвічування райдужки в прохідному світлі) в області сфінктера і зіниці. Дисперсія пігменту райдужки відноситься до ранніх ознак ПЕС, оскільки зерна пігменту за розмірами більші, ніж при синдромі пігментної дисперсії [3, 10, 18, 19]. Зіниця з проявами ПЕС вужча ніж в інтактному оці, і погано піддається розширенню [3, 4, 6, 12, 15].

На ранніх стадіях розвитку ПЕС виявляються зміни в цилиарному тілі і зв'язковому апараті кришталика. Волокна цинової зв'язки найчастіше деформовані і частково розірвані (слабкість цинової зв'язки), що клінічно проявляється факоднезом, підвивихом або вивихом кришталика [9, 23]. Всі ці процеси у разі ригідної зіниці або наявності задніх синехій можуть протікати приховано. ПЕС сприяє формуванню синехій між заднім пігментним епітелієм рогівки і передньою капсулою кришталика. І після видалення катаракти зберігається тенденція до формування синехій між

райдужкою й інтраокулярною лінзою. [4, 14].

Однією з ранніх ознак ПЕС вважають матову поверхню кришталика (прекапсулярна фаза). Далі слідує презерниста фаза, яка характеризується наявністю кільця в середині передньої капсули, виявленої при розширенні зіниці. При пізній (зернистій) фазі формуються три зони на передній капсулі кришталика: центральна, утворена однорідним кільцем ПЕМ, яке відповідає діаметру зіниці; проміжна зона, вільна від ПЕМ; периферична зерниста зона, представлена агрегатами аморфної речовини [1, 11, 18, 28].

Відкладення ПЕМ у вигляді волокон або включень спостерігається на передній поверхні склистого тіла або в порожнині при його передньому відшаруванні [6, 12, 18].

У ряді досліджень відзначається зв'язок ПЕС з розвитком макулярної дегенерації. ПЕС є фактором ризику розвитку крововиливів на диску зорового нерва, тромбозу центральної вени сітківки та її гілок [4, 12, 14, 18].

Незважаючи на численні роботи, присвячені вивченню етіології та патогенезу ПЕС, розшифровці молекулярних механізмів порушень метаболізму тканин очного яблука, доводиться констатувати, незадоволеність клініцистів результатами лікування пацієнтів з ПЕС [1, 25]. Насамперед це пов'язано з пізньою діагностикою ПЕС, частіше на стадії виражених очних проявів і розвитку ускладнень. Виходом є розробка критеріїв ранньої "доклінічної" діагностики ПЕС. Особливо інформативним у цьому плані є метод ультразвукової біомікроскопії (УБМ), який дозволяє прижиттєво виявити відкладення на структурах переднього сегмента і іридоциліарної зони і оцінити анатомо-топографічні зміни структур [12, 14, 17, 27]. Саме дослідники ПЕС, використовуючи УБМ, вперше виділили "доклінічну" стадію, коли на сканограмах візуалізуються відкладення в області відростків війкового тіла і периферичної зони кришталика, які не мають видимих клінічних проявів [23, 25, 26].

Класифікація ПЕС за даними УБМ, які були початі ще в 2004 році Тахчіді Х.П., Єгорової Е.В. та Узунян Д.Р. [12, 14]. Автори виділили 4 стадії патологічного процесу. Кожній із стадій властиві якісні зміни.

І стадія відображає початкові прояви псевдоексфоліативного синдрому за УБМ, при якій візуалізуються точкові включення слабкої акустичної щільності на структурах переднього сегмента ока.

ІІ стадія відображає появу початкових змін зв'язкового апарату кришталика, які виявляються різницею в довжині волокон цинової зв'язки в

різних сегментах, їх витонченням, розтягненням, а місцями - потовщенням та склеюванням волокон.

III стадія характеризується більшою інтенсивністю та акустичною щільністю включень візуалізується лізис окремих волокон цинової зв'язки. Розрив волокон проявляється характерною ознакою - появою сферофакії в зоні дефекту.

IV стадія характеризується візуалізацією великих включень у вигляді конгломератів у передній камері, на задній поверхні райдужної оболонки, війкових відростках, цилиарній борозні, капсулі кришталика, волокнах цинової зв'язки, мембрани склистого тіла і порушенням просторових співвідношень структур переднього сегмента ока. Дані порушення проявляються вираженою асиметрією цифрових значень досліджуваних параметрів [11, 18, 23, 26, 28].

Таким чином, зусилля офтальмологів повинні бути орієнтовані на ранню (доклінічну) діагностику ПЕС, вироблення перспективної тактики і стратегії корекції порушень метаболізму в структурах ока при ПЕС і профілактику розвитку ПЕС. Це можливо лише за умови розробки інформативних критеріїв відбору пацієнтів у групи ризику; конкретизації молекулярних маркерів ранніх етапів ПЕС і встановленні провідних патогенетичних механізмів [1, 3-5, 8, 10, 22, 23, 29].

Література. 1. Агафонова В.В., Франковска-Герлак М.С., Керимова Р.С. Значение псевдоэкзофоллиативного синдрома в этиопатогенезе первичной открытоугольной глаукомы // Глаукома. - 2013. - № 1. - С. 12-15. 2. Бессмертный А.М., Киселева О.А., Фатуллоева Н.Ф. Некоторые аспекты клинического течения псевдоэкзофоллиативной глаукомы // Клиническая офтальмология. - 2008. - № 4. - С. 62-63. 3. Брежнев А. Ю., Курьшова, Н. И., Трубилин В. Н., Баранов В. И. Проблемы ранней клинической диагностики псевдоэкзофоллиативного синдрома // Офтальмология. - 2012. - № 1. - С. 49-52. 4. Керимова Р.С. Симптоматический комплекс ранних глазных проявлений псевдоэкзофоллиативного синдрома (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 2011. - 24 с. 5. Кошинец О. Б. Анализ динамики і структури показників поширеності, захворюваності та інвалідності внаслідок первинної глаукоми в Україні та, зокрема в Івано-Франківській області / О. Б. Кошинец // Галицький лікарський вісник. - 2013. - Т. 20, № 3. - С. 139-142. 6. Курьшова Н.И. Псевдоэкзофоллиативный синдром и псевдоэкзофоллиативная глаукома: учебно-метод. пособие. - М., 2008. - 62 с. 7. Курьшова Н.И. Псевдоэкзофоллиативный синдром // Вестник офтальмологии. - 2001. - № 3. - С. 47-50. 8. Нестеров А. П. Глаукома / А. П. Нестеров. - М.: Медицинское информационное агентство, 2008. - 357 с. 9. Полянская Е.Г. Анатомо-топографические особенности переднего сегмента глаза после неосложненной факосмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы при псевдоэкзофоллиативном синдроме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2011. - 24 с. 10. Риков С. О. Д. В. Варивончик, О. П. Вітовська Роль медико-соціальних факторів у формуванні рівнів захворюваності населення України на первинну глаукому // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2010. - № 1. - 29-33. 11. Салдан И.Р. Современные представления о морфологических изменениях при экзофоллиативном синдроме и экзофоллиативной глаукоме (обзор литературы) // Офтальмол. журн. - 2008. - №4. - С. 69-74. 12. Тахчиди Х.П., Баринов Э.Ф., Агафонова В.В. Патология глаза при псевдоэкзофоллиативном синдроме. -

М.: Офтальмология, 2010. - 156 с. 13. Тахчиди Х.П., Агафонова В.В., Франковска-Герлак М.С. Клинико-морфологические признаки начальных глазных проявлений псевдоэкзофоллиативного синдрома // Офтальмохирургия. - 2011. - № 1. - С. 54. 14. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего сегмента глаза. - М.: Микрохирургия глаза, 2007. - 126 с. 15. Фатуллоева Н.Ф., Бессмертный А.М. Псевдоэкзофоллиативная глаукома: эпидемиология, клиника, особенности терапии // Глаукома. - 2007. - № 2. - С. 72-78. 16. Черных В.В., Егорова Э.В., Ермакова О.В. и др. О возможной роли иммунных нарушений в патогенезе псевдоэкзофоллиативного синдрома // Бюллетень СО РАМН. - 2009. - № 4. - С. 131-135. 17. Шацких А.В., Франковска-Герлак М.С., Агафонова В.В. и др. Сравнительная морфология ультрабиомикроскопических признаков ПЭС в глазу // Федоровские чтения: материалы IX Всерос. науч. конф. с междунар. участием. - М., 2011. - С. 275-277. 18. Щуко А.Г., Юрьева Т.Н., Чекмарова Л. Т., Малышев В.В. Дифференциальная диагностика редких форм глаукомы. - Иркутск: Облмашинформ, 2004. - 192 с. 19. Юрьева Т.Н. Закономерности и механизмы формирования билатерального псевдоэкзофоллиативного синдрома // Офтальмология. - 2011. - № 2. - С. 74-80. 20. S. M. Jeng, R. A. Karger, D. O. Hodge [et al.] The risk of glaucoma in pseudoexfoliation // J. Glaucoma. - 2007. - Vol.16. - №1. - P.117-121. 21. Naumann G.O., Schlotzer - Schrhardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: clinicopathologic study // Ophthalmology. - 2000. - Jun. - Vol. 107. - № 6. - P. 1111-1124. 22. D. C. Musch, T. Shimizu, L. M. Niziol et al. Clinical characteristics of newly diagnosed primary, pigmentary and pseudoexfoliative open-angle glaucoma in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment // Br J Ophthalmol. - 2012. - Vol. 96. - P. 1180-1184. 23. Prince A.M., Streeven B.W., Ritch R. et al. Preclinical diagnosis of pseudoexfoliation syndrome // Arch. Ophthalmol. - 1987. - Vol. 105. - P. 1076-1082. 24. R. Rand Allingham. Shields textbook of glaucoma, 6th edition / Allingham Rand R. // Lippincott Williams & Wilkins. - 2011. - 923 p. 25. Rasmussen C.A., Kaufman P.L. The trabecular meshwork in normal eyes and in exfoliation glaucoma // J. Glaucoma. 2014. Vol. 23 (8 Suppl. 1). S. 15-19. 26. Ritch R. Exfoliation syndrome // Curr. Opin. Ophthalmol. - 2001. - Vol. 12. - № 2. - P. 124-130. 27. Sbeity Z., Dorairaj S.K., Reddy S. et al. Ultrasound biomicroscopy of zonular anatomy in clinically unilateral exfoliation syndrome // Acta Ophthalmologica. - 2008. - V. 86. - P. 565-568. 28. Schlotzer - Schrhardt U., Naumann G.O. A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome // Am. J. Ophthalmol. - 2004. - Vol. 118. - P. 730.

ПСЕВДОЭКЗОФОЛЛИАТИВНЫЙ СИНДРОМ - СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.Я Козарийчук, Т.Б.Сикирицкая

Резюме. В обзорной статье представлены современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, морфологии, клиники и классификации псевдоэкзофоллиативного синдрома (ПЭС), что необходимо для ранней диагностики и разработки мер профилактики развития ПЭС. Псевдоэкзофоллиативный синдром (ПЭС) является системным заболеванием с преимущественным поражением структур глазного яблока. Выявление механизмов и закономерностей формирования ПЭС - актуальная проблема офтальмологии.

Ключевые слова: Псевдоэкзофоллиативный синдром (ПЭС), псевдоэкзофоллиативный материал (ПЕМ), гематофтальмичный барьер (ГЕБ), глазное яблоко.

PEUDOEXFOLIATION SYNDROME - CONTEMPORARY ASPECTS

N.Ya. Kozariychuk, T.B.Sykyrytska

Abstract. Contemporary aspects of epidemiology, pathogenesis, morphology, clinical picture and classification of pseudoexfoliation syndrome (PES) are submitted in this review. It is necessary for early detection and working out the preventive measures of PES development. Pseudoexfoliation

syndrome (PES) is a systemic disease with preferential injury of ocular structures. The exposure of mechanisms and regularities of pseudoexfoliation syndrome formation are a topical problem of ophthalmology.

Keywords: pseudoexfoliation syndrome (PES), pseudoexfoliation material (PEM), ocular structure.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

Clin. and experim. pathol. - 2017. - Vol.16, №1 (59). - P.168-173.

Надійшла до редакції 20.02.2017

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

© Н.Я. Козарійчук, Т.Б. Сикирицька, 2017
