

## АУТОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ (Обзор литературы)

*В.А. Соколов, Н. Мкхинини, О. Н. Леванова*

Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова

**Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии аутоиммунной агрессии в патогенезе ПОУГ. Обнаружены антитела к различным тканевым компонентам глазного яблока, как в переднем, так и в заднем отрезке глаза. Имеются качественные изменения в коллагеновом составе склеральной капсулы. Появляются продукты патологического синтеза коллагеновых белков, имеющих диагностическое, токсическое, прогностическое значение. Изменение спектра иммуноглобулинов, клеточного состава иммунокомпетентных клеток свидетельствуют о том, что в патогенезе ПОУГ задействованы не только аутоиммунные механизмы аутоагрессии, но также изменения естественного иммунитета, и ослабление регуляторных функций.**

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, тканевые компоненты глазного яблока, иммуноглобулины, естественный иммунитет.

В мире страдают первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) более 60 млн. человек [20]. Если процент слепоты от глаукомы как в нашей стране, так и за рубежом в конце прошлого века держался на уровне 14 – 15% от общего числа всех слепых [8], то за последние 10-15 лет доля глаукомы в нозологической структуре слепоты и слабовидения в России выросла до 29% [9]. Сочетание малосимптомного, медленного течения и необратимого органического поражения зрительного нерва очень часто приводит к необратимой потере зрительных функций. Несмотря на 200 лет изучения, многое относительно глаукомы остается тайной, и многочисленные вопросы остаются без ответа.

Существуют многочисленные литературные данные об деструктивных изменениях соединительной ткани как в переднем, так и в заднем отделах глазного яблока при ПОУГ. С.С. Teng и соавт. [29] считает, что при ПОУГ происходит первичная дегенерация трабекулярной зоны. Определенную роль в сопротивлении оттоку при ПОУГ играет нарушение обмена гликозамингликанов, накопление в экстрацеллюлярном матриксе юстаканаликулярного слоя и внутренней стенки шлеммова канала фибронектина [1, 24], изменение перекисного окисления липидов [3].

С.Е. Стукаловым и И.А. Захаровой [15] предложена аутоиммунная концепция патогенеза ПОУГ. Образующиеся при старении в трабекуле аутоантитела создают сопротивление оттоку и могут оказывать повреждающее действие на ткани. Нарушается проницаемость мембран лизосом, наблюдается активация лизосомных ферментов, фрагментация структурных элементов трабекул.

Нельзя не согласиться с В.В. Страховым и В.В. Алексеевым [14], что в патогенезе ПОУГ задействованы аутоиммунные механизмы.

Для развития аутоиммунных заболеваний (АИЗ) необходимо наличие двух факторов: генетической предрасположенности и неблагоприятных условий окружающей среды [13]. По наследству передается предрасположенность к АИЗ и определяется конкретный орган-мишень для развития аутоиммунизации. Из неблагоприятных условий способствующих аутоиммунизации в первую очередь необходимо отметить лидирующую роль бактериально-вирусных инфекций. Вторая частая причина развития аутоиммунных реакции может быть связана с деструкцией или некрозом тканей, или изменением их антигенной структуры таким образом, что изменённая ткань становится иммуногенной для организма хозяина. Третья возможная причина аутоиммунных реакций - гипериммунное состояние (патологически усиленный иммунитет) или иммунологический дисбаланс с нарушением «селекторной», подавляющей аутоиммунитет, функции тимуса или со снижением активности супрессорных клеток. Четвертая причина аутоиммунных реакций - нарушение целостности гисто-гематических барьеров, в норме отделяющих забарьерные органы и ткани от крови и,

соответственно, от иммунной агрессии лимфоцитов [12]. По всей видимости, последний механизм имеет значение в развитии ПОУГ, так как глаз является забарьерным органом, имеющим множество тканей обладающих аутоантигенными свойствами.

При ПОУГ обнаруживаются вторичная иммунная недостаточность Т-лимфоцитов [4, 5], изменение регулирующей функции Т-супрессоров и активности В-лимфоцитов [7], увеличение иммуноглобулинов класса А и гуморальных антител, повышение клеток предшественников [5], аутосенсбилизация дренажной зоны [6], наличие антинуклеарных антител, антител к сосудистой оболочке, трабекулярной ткани, повышение уровня иммунных коллагеносодержащих комплексов, циркулирующих и фиксированных на лимфоцитах и тканях глаза [2,16, 18, 25].

Н.И Павлова [11] отмечала, что у больных ПОУГ при развитии ЦХО наблюдаются существенные сдвиги в состоянии общего и местного иммунитета, заключающиеся в угнетении неспецифической защиты, повышении уровня иммуноглобулинов G, A, M в слезной, супрахоориональной жидкостях, количества циркулирующих иммунных комплексов, дисбалансе иммунорегуляторных лимфоцитов.

M.J. Cartwright и соавт. [17] у 67 пациентов с глаукомой нормального давления обнаружили сопутствующие аутоиммунные заболевания в 30% случаев, в группе сравнения лишь у 8%.

G.Tezel с соавт. [30] исследовали у больных ПОУГ, глаукомой нормального давления и контроле иммунореактивность сыворотки (антитела к ДНК, РНК, гликозамингликанам). Уровень антител у пациентов с глаукомой нормального давления был на 100% выше, чем в контроле, а при ПОУГ на 50% выше чем в контроле. Также в зрительном нерве было увеличено содержание иммунозависимых гликозамингликанов.

Основной рецептор для гиалуроновой кислоты sCD44 является цитотоксичным для трабекулярной сети и ганглионарных клеток сетчатки. P.A. Knepper и соавт. [19] в камерной влаге больных ПОУГ обнаружили достоверное увеличение цитотоксической активности при ПОУГ из-за повышения sCD44 и гипофосфорилирования.

A.M. Набиев [10] изучая в эксперименте влияние внутриглазной жидкости и сыворотки крови больных ЗУГ обнаружил тотальное иммуносупрессивное действие на все типы иммунных клеток, особенно на Т-супрессоры, Т-хелперы, ЕК-клетки.

M.R. Steele и соавт. [21] в эксперименте на мышцах с экспериментальной моделью вторичной глаукомы обнаружили глиальную активацию сетчатки аутоиммунного генеза в ответ на повышенное ВГД.

При псевдоэкзофалиативном синдроме (ПЭС) патологический фибриллярный внеклеточный материал производится и накапливается во многих глазных тканях. ПЭС был недавно признан как самая общая опознаваемая причина глаукомы. Пациенты с ПЭС также предрасположены, ЗУГ. Перепроизводство и неправильный метаболизм гликозамингликанов является одним из ключевых изменений при ПЭС. Белок, образующийся при ПЭС, имеет неколлагеновые базальные мембранные компоненты и антигенные детерминанты упругой системы волокна типа фибрилл. Типичные волокна найдены во многих глазных тканях: предэкваториальном эпителии хрусталика, непигментированном ресничном эпителии, эпителии пигмента радужной оболочки, роговичном эндотелии, трабекулярном эндотелии, и с почти во всех типах клеток основы радужной оболочки, фиброцитах, меланоцитах, сосудистых эндотелиальных клетках, перицитах, и гладких мышечных клетках [23].

M Latalska и соавт. [26] обнаружили повышенное содержание анти-β- 2 гликопротеина, антитела класса IgA в водянистой влаге (p=0,04) и сыворотке (p=0,03) у больных ПОУГ. Контрольной группой послужили больные с возрастной катарактой.

T. Hamam и соавт. [22] исследовали антиядерные антигены, антитела к антиядерным антигенам, уровни IgG, IgA, IgM у пациентов с ПОУГ, глаукомой нормального давления по сравнению с контролем. Обнаружено, что количество антиядерных антигенов и антител к ним было в 4,4 и 2,5 раза выше по сравнению с контролем соответственно. У пациентов с глаукомой нормального и пациентов с ПОУГ уровень IgA был статистически достоверно выше по сравнению с контролем. Авторы считают, что полученные результаты поддерживают гипотезу об участии гуморальных иммунных механизмов в патогенезе ПОУГ.

S.C. Joachim и соавт. [28] используя аутоантигены к зрительному нерву, обнаружили в сыворотке крови больных ПОУГ аутоантитела IgG. Основной антимиелиновый белок, который имеет место при рассеянном склерозе также был обнаружен в сыворотке крови больных ПОУГ.

F. Grus и соавт. [27] изучали профили антител у больных ПОУГ, глаукомой с нормальным давлением и у здоровых лиц в Германии и США. Исследователи применяли методику Western blot

с использованием антигенов коровьего зрительного нерва с целью определения антител к Ig G и сыворотке крови пациента. И использованные антигены к сетчатке и зрительному нерву – это белки теплового шока (HSP27, HSP90) и альфа-кристаллин. Исследователи провели анализ комплексных профилей антител с применением метода мультивариантной статистики. Также они оценили иммунореактивность к рекомбинантному альфа-фодрину методом ELISA.

Авторам удалось продемонстрировать значительное сходство всех профилей антител у пациентов с ПОУГ и глаукомой нормального давления по сравнению с контрольной группой, как в США так и в Германии. Сложный состав спектра антител к Ig G имел место у пациентов с ПОУГ и у здоровых лиц. Эти данные свидетельствуют о том, что в патогенезе ПОУГ задействованы не только аутоиммунные механизмы аутоагрессии, но также изменения естественного иммунитета, и ослабление регуляторных функций у пациентов с ПОУГ.

Авторы выявили в обеих популяциях биомаркер антител – альфа-фодрин. Альфа-фодрин – это клеточный структурный белок и его появление может быть следствием аутоиммунных процессов и является отличным маркером апоптоза и обычно выявляется при других нейродегенеративных заболеваниях. Авторы уверены, что иммунологическая диагностика может стать важным инструментом раннего выявления болезни до возникновения каких либо клинических признаков.

Таким образом, многочисленные исследования показали наличие аутоиммунной агрессии в патогенезе ПОУГ. Обнаружены антитела к различным тканевым компонентам глазного яблока, как в переднем, так и в заднем отрезке глаза. Мишенями для аутоиммунных реакций при ПОУГ могут быть клетки нейроэпителия сетчатки, соединительная ткань трабекулярного аппарата, решетчатой пластинки, сосудистой оболочки и др. Имеются качественные изменения в коллагеновом составе склеральной капсулы. Появляются продукты патологического синтеза коллагеновых белков, что наблюдается при ПЭС. Некоторые из них могут служить для диагностики ПОУГ, например альфа-фодрин, который имеет не только диагностическую ценность, но и является маркером апоптоза, другие sCD44, например оказывает токсическое воздействие на ткани и клетки глаза. Сложный состав антител к к Ig G, да и уровни IgG, IgA, IgM у пациентов с ПОУГ свидетельствуют о том, что в патогенезе ПОУГ задействованы не только аутоиммунные механизмы аутоагрессии, но также изменения естественного иммунитета, и ослабление регуляторных функций. Дальнейшее изучение аутоиммунных механизмов ПОУГ открывает новые перспективы в диагностике и лечении данного заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабижаев М.А. Экстраклеточные гликопротеины трабекулярной зоны глаз больных первичной открытоугольной глаукомой./ М.А. Бабижаев, М.В. Бродская, Ю.Е. Батманов// Вестн. Офтальмол.–1990.- №1.-С.51-56
2. Балашова Л.М. Иммуногемостатические механизмы развития первичной открытоугольной глаукомы // Вестн. Офтальмол.– 1997.- №2. – С. 42-44.
3. Бунин А.Я. О возможных причинах деструктивных изменений дренажной системы глаза при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома: Сб. научн. трудов.- 1984.- М. - 9 с.
4. Добрица Т.А. Исследование гуморального иммунитета у больных первичной глаукомой // Вестн. Офтальмол.– 1986, №1.- С.10-12.
5. Захарова И.А. Клинические, иммунологические, морфологические взаимоотношения при первичной глаукоме и роль иммунных процессов в ее патогенезе: Дис. ... д-ра мед. Наук.- Воронеж, 1988.- С..5-36.
6. Захарова И.А. Концепция участия иммунных факторов в патогенезе первичной глаукомы/ И.А. Захарова, С.Е. Стукалов // Вестн. Офтальмол. – 1991.- № .- С.16-19.
7. Косых Н.В., Соколова Т.Ф. Иммунологическое состояние организма и увеосклеральный отток внутриглазной жидкости при глаукоме/ Н.В. Косых, Т.Ф. Соколова // Офтальмол. журн. – 1982.- №1.- С.28-31
8. Либман Е.С.Значение диспансеризации в профилактике и снижении инвалидности вследствие патологии органа зрения / Е.С. Либман, Т.А. Мелкумянц, Е.В. Шахов // Офтальмол. журн. – 1989. – №1. – С. 1 – 3.
9. Либман Е. С. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России / Е. С. Либман, Е. В. Шахова // Вест. офтальмол. — 2006. — № 1. — С. 35–37.

10. Набиев А.М. Исследование влияния внутриглазной жидкости и сыворотки крови больных закрытоугольной глаукомой на иммунный статус в эксперименте // Клиническая офтальмология. - 2006. - Том 7. - №3. - С.132-133.
11. Павлова Н.И. Роль изменений иммунологического статуса в развитии и профилактике послеоперационной цилиохориоидальной отслойки: автореф. дис... канд. мед. наук/ Н.И. Павлова – Рязань, 1996. - 24с.
12. Ройт А. Основы иммунологии. Пер. с англ. - М.: Мир, 1991. - 328с.
13. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. - пер. с англ. - М.: Мир, 2000. - 592 с.
14. Страхов В.В. Патогенез первичной глаукомы – «все или ничего»/ В.В. Страхов, В.В. Алексеев //Глаукома. - 2009. - № 2. – С.40-52.
15. Стукалов С.Е. Первичная глаукома, иммунитет и старение/ С.Е. Стукалов, И.А. Захарова– Воронеж, 1989. – 128 с.
16. Циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке крови и влаге передней камеры глаза у больных глаукомой, диабетической ангиоретинопатией, осложненной близорукостью и возрастной катарактой / Г.С. Семенова и др. // Вестн. Офтальмол.- 1989.- №4.- С.70-71.
17. Immune-related disease and normal-tension glaucoma. A case-control study/ M.J. Cartwright et al. // Arch Ophthalmol. 1993 Jan;111(1):22-3; author reply 23-4. Arch Ophthalmol. 1993 Jan;111(1):23; author reply 23-4.
18. Henley W.L. Cellular immunity in chronic ophthalmic disorders/ W.L. Henley, S. Okas, J.H. Leopold // Amer. J. Ophthalm. – 1973.- Vol. 76.- №1.- P.60-63.
19. Hypophosphorylation of aqueous humor sCD44 and primary open-angle glaucoma./ P.A. Knepper et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.- 2005. - Aug;46(8).- P.2829-2837.
20. Flanagan J.G. Glaucoma update: epidemiology and new approaches to medical management // Ophthalmic Physiol. Opt. – 1998. – Vol. 18, №2.- P. 126-32.
21. Microarray analysis of retinal gene expression in the DBA/2J model of glaucoma./ Steele MR, et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2006. - Mar;47(3). – С.977-985.
22. Prevalence of serum autoantibodies and paraproteins in patients with glaucoma./ T. Hammam, et al. // Eye (Lond). – 2008. - Mar;22(3).- С. 349-353.
23. Ritch R. Exfoliation syndrome./ R. Ritch, U. Schlitzer-Schrehardt // Surv Ophthalmol. -2001/ - Jan-Feb;45(4)/ - С.265-315.
24. Rochen J.W. Histoautoradiographic and biochemical studies on human and monkey trabecular meshwork and ciliary body in short-term explant culture/ J.W. Rochen, D.O. Schachtschabel, K. Berghoff // Graef's Arch. clin. exp. Ophthalmol. 1984.- Vol.221, N. 5.- P. 199-206.
25. Rochen J.W. The fine structure of the cribiform meshwork in normal and glaucomatous eyes as seen in tangential sections/ W.J. Rohen, R. Tuta, E. Lutjen-Drecoll // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.- 1981.- Vol. 21.- №4.- P.574-586.
26. Serum and aqueous humor antibodies to beta-2 glycoprotein I in patients with glaucoma and cataract / M. Latalaska et al. // Klin Oczna. - 2004;106(1-2 Suppl).- С.162-163.
27. Serum autoantibodies to  $\alpha$ -fodrin are present in glaucoma patients from Germany and the United States / F.H. Grus et al. // IOVS, March 2006, Vol/ 47, №3.- P.968-976.
28. Sera of glaucoma patients show autoantibodies against myelin basic protein and complex autoantibody profiles against human optic nerve antigens./ S.C. Joachim et al. // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.- 2008, Apr;246(4). – С. 573-580.
29. Teng C.C. Primary degeneration in the vicinity of the chamber angle/ C.C. Teng, H.M. Katzin, H.H. Chi // Amer. J. Ophthalmol. - 1957.- № 2.- P.193-203.
30. Tezel G. Serum autoantibodies to optic nerve head glycosaminoglycans in patients with glaucoma / G. Tezel, D.P. Edward, M.B.Wax // Arch Ophthalmol. – 1999. - Jul; 117 (7).- С.917-924.

**AUTOIMMUNE MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF THE PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA**  
(The literature review)

*V.A.Sokolov, N.Mkhinini, O.N.Levanova*

Numerous researches testify to presence of autoimmune aggression in pathogenesis POAG. Antibodies to various fabric components of an eyeball, both in forward, and in a back piece of an eye are found out. There are qualitative changes in collagenic structure of a sclera. There are products of pathological synthesis of the collagenic fibers having diagnostic, toxic, prognostic value. Change of a spectrum of immunoglobulins, cellular structure of

**immunocompetent cells testify that are involved in pathogenesis POAG not only autoimmune mechanisms of an autoaggression, but also change of natural immunity, and weakening of regulating functions.**

**Key words:** primary open-angle glaucoma, the eyeball tissue components, immunoglobulins, natural immunity.

Соколов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры глазных и ЛОР болезней ГОУ ВПО «РязГМУ» Минздравсоцразвития России. дом. адрес: 390000 г. Рязань ул. Павлова д.46, кв. 16

телефон домашний (4912) 21 74 58 телефон сотовый 8 903 835 53 07 E-mail [sva\\_sva@mail.ru](mailto:sva_sva@mail.ru)

Мкхинини Науфель – очный аспирант кафедры глазных и ЛОР болезней ГОУ ВПО «РязГМУ» Минздравсоцразвития России. дом. адрес: 390026 г. Рязань ул. Высоковольтная д. 11 кв.1 кв. 822

Леванова Ольга Николаевна – ординатор кафедры глазных и ЛОР болезней ГОУ ВПО «РязГМУ» Минздравсоцразвития России дом. адрес: г. Рязань ул. Пушкина д.54, кв.12