

УДК 617.7-007.681-089.

МЕТАБОЛІЧНІ ФАКТОРИ І ЇХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗІ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ

І. М. Безкоровайна, канд.. мед. наук

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Одним из важнейших механизмов, способствующих развитию страдания нервных клеток при первичной открытоугольной глаукоме являются метаболические нарушения, которые даже при нормализованном ВГД способствуют снижению зрительных функций. В данных исследованиях было показано роль взаимосвязи ЭТ-НО в прогрессировании глаукомного процесса.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, эндотелин, окись азота, перекисное окисление липидов.

Ключові слова: первинна відкритокутова глаукома, ендотелін, оксид азоту, перекисне окислення ліпідів.

В даний час більшістю досліджень загальнопризнана теорія поліетіологічності первинної глаукоми[4]. Протягом багатьох років це захворювання визначалось як специфічна оптична нейропатія з екскавацією та атрофією зорового нерва. Ці зміни незмінно пов'язувались з підвищеним внутрішньоочним тиском. Але не дивлячись на успіхи в діагностиці та лікуванні глаукоми, у частини хворих відбувається подальше зниження зору, навіть при стабільній нормалізації внутрішньоочного тиску [7]. Глаукома, як і раніше займає третє місце, а по деяким оцінкам, уже друге місце в світі серед причин сліпоти [1].

Глаукома – не єдине захворювання з тривалим протіканням. Але, якщо при захворюваннях серцево-судинного тракта, після виявлення всіх відомих факторів ризику та іншої необхідної інформації, був розроблений «калькулятор ризику» їх розвитку, то для розробки схожого діагностичного інструмента для

глаукоми офтальмологи покищо не володіють всією необхідною інформацією. Так, пацієнти з рано маніфестованою глаукомою, не обов'язково мають ранню стадію, скоріш це просто сама рановизначена стадія. Ми часто діагностуємо глаукому та приступаємо до лікування, коли це захворювання стає вже розвиненим.

В сучасній офтальмології для пояснення складних патогенетичних механізмів розвитку глаукоми давно використовують термін «апоптоз» [6]

Проблема дослідження молекулярних механізмів запрограмованої гибелі клітин при глаукомі, а також взаємозв'язок цього процесу із станом судинної системи всього організму має велику актуальність в біології та медицині.

Серед числа виявлених пускових механізмів апоптоза, в останній час виділяються фактори, що грають в цьому процесі ведучу роль. Так, до фізіологічних факторів, здатних запускати в клітинах апоптичну програму, відносять ендотелін-1[5], оксид азота [3] і збільшення продуктів перекисного окислення ліпідів та здатних радикалів [2].

Метою даного дослідження було виявлення метаболічних порушень в судинній системі організму, які в своєму взаємозв'язку, приводять до прогресування глаукомного процесу.

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети нами було обстежено 37 хворих (72 ока) з первинною відкритокутовою глаукомою в початковій та розвинутій стадіях у віці від 45 до 72 років. Всім хворим було проведено повне офтальмологічне обстеження, яке включало обстеження гостроти зору, поля зору, біомікроскопію, в тому числі й біомікроскопію судин бульбарної кон'юнктиви, офтальмоскопію в прямому та зворотньому виді, реоофтальмографію, ультразвукову доплерографію екстракраніальних судин, гоніоскопію. На час проведення досліджень хворі не отримували якої-небудь додаткової медикаментозної терапії, яка могла б вплинути на рівень внутрішньоочного тиску (ВОТ) та показників функціонального стану судинної системи та рівень перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Групу контролю склали особи без офтальмологічної патології та

тяжких судинних захворювань в кількості 10 чоловік (20 очей) із ряду добровільців (5жінок та 5 чоловіків). Вік досліджуваних склав від 45 до 67 років. Визначення рівня ендотеліна-1 (ЕТ-1) в крові проводилось імуноферментним методом на базі інституту терапії АМН України ім. Л.Т.Малої при допомозі стандартних наборів реактивів: Endotelin-1 ELISA system (CODE RPN 228) виробництва фірми «Amersham farmacia biotech» (Англія). Рівень нітрита (NO) в сироватці, плазмі (цитратної) крові визначали спектрофотометрично, методом Гріса-Ілосвая. Рівень реакції ПОЛ оцінювали за вмістом гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) та малонового діальдегіду (МДА). В крові досліджували активність СОД (супероксиддисмутаза), активність каталази крові та активність церулоплазмiна в сироватці.

Результати та їх обговорення. Дослідження функціонального стану органа зору та метаболічних процесів в організмі у осіб без офтальмологічних захворювань показало, що гострота зору вдаль без корекції у всіх обстежених склала 1,0. Поле зору знаходилось в межах вікової норми. Стан ДЗН, оцінювався за відсутністю атрофічних змін його в цій групі. Фізіологічна екскавація, яка була присутня у 4,8% обстежених та мала горизонтальне розміщення характеризувала вікові зміни. У всіх пацієнтів рівень ВОГ не перевищував загальнопринятої норми і склав в середньому $17,9 \pm 0,008$ мм рт ст. Розмахи добової кривої склали до 3 мм рт ст.(середнє значення 1,8 мм рт ст.). Коефіцієнт легкості відтоку (С), у вранішні години, коливався від 0,25 до 0,44 мм³/хв мм.рт.ст.(середнє значення $0,29 \pm 0,04$ мм³/хв.мм.рт.ст); показник швидкості секреції водянистої вологи (F) – від 1,78 до 3,24 мм³/хв (в середньому $2,27 \pm 0,06$ мм³/хв). Реографічний коефіцієнт (RQ) в цій групі склав в середньому $4,6 \pm 0,03\%$ при коливаннях від 4,3 до 6,3%. Показники метаболічних процесів визначалися наступними цифрами: ЕТ-1 склав в середньому $8,3 \pm 0,51$ пкмоль/л; NO (по NO₂) – $6,77 \pm 0,09$ мкмоль/л; рівень церулоплазмiна склав $293,3 \pm 0,43$ мг/л; каталази – $3,0 \pm 0,09$ у.о.; СОД – $1,53 \pm 0,12$ мкмоль/л.; МДА $2,1 \pm 0,1$ мкмоль/л; ГПЛ $2,5 \pm 0,3$ од/мл.

Таким чином, всі отримані дані узгоджуються з опублікованими даними інших авторів для практично здорових осіб.

Обстеженим нами пацієнтам з початковою і розвинутою стадіями первинної відкритокутової глаукоми по різноманітним причинам не проводилась яка-небудь специфічна гіпотензивна терапія.

Обстеження хворих проводилось при первинному зверненні. При дослідженні показників ВОТ, не відмічено достовірної різниці між початковою та розвинутою стадіями глаукоми, у хворих, які не отримували специфічну терапію, але ВОТ у осіб другої підгрупи було дещо вище. Так, первинно, ВОТ при початковій стадії глаукоми склав, в середньому, $27,6 \pm 0,27$, при розвинутій стадії глаукоми – $28,2 \pm 0,48$, а при далекозайшовшій $29,0 \pm 0,34$ мм рт ст ($p > 0,05$). Співвідношення Е/Д, виявлене у обстежених, мало наступний вигляд: при первинному зверненні хворих з початковою стадією глаукоми визначено співвідношення Е/Д рівне $0,53 \pm 0,04$ в 84% випадків, яке мало горизонтальний діаметр; у хворих з розвинутою стадією глаукоми розмір Е/Д при первинному зверненні склав $0,67 \pm 0,02$ з переважанням вертикального діаметра. Коефіцієнт легкості відтоку (С) у хворих с початковою глаукомою був дещо вище, ніж у пацієнтів з розвинутою глаукомою – відповідно $0,16 \pm 0,008$ та $0,12 \pm 0,007$, але різниця виявилась недостовірною ($p > 0,05$). У хворих з далекозайшовшою стадією глаукоми С в середньому склав $0,09 \pm 0,005$, що достовірно нижче показника першої підгрупи. Дослідження біохімічних та метаболічних показників дало достовірну ($p < 0,05$) різницю між даними, отриманими у хворих початковою, розвинутою та далекозайшовшою стадіями глаукоми, причому ці показники відрізняються від практично здорових осіб. Так, ЕТ-1 у хворих з початковою глаукомою склав в середньому $9,32 \pm 0,48$ пкмоль/л, при розвиненій стадії – $12,56 \pm 0,36$ пкмоль/л., а при далекозайшовшій – $14,01 \pm 0,11$ ($p > 0,05$); зміни NO виявились недостовірними і тому носять характер тенденції, відповідно: $13,89 \pm 0,64$; $12,72 \pm 0,56$; та $11,02 \pm 0,21$. Відмічена достовірна ($p > 0,05$) активація процесів перикисного окислення ліпідів, котра очевидно була

фактором, сприяючим виникненню інших метаболічних порушень. Так рівень МДА при початковій стадії глаукоми склав $2,7 \pm 0,3$, розвиненій стадії $3,3 \pm 0,5$, в далекозайшовшій стадії – $3,7 \pm 0,5$; СОД – $2,04 \pm 0,12$, $2,28 \pm 0,12$ та $2,7 \pm 0,11$ мкмоль.л; рівень церулоплазміна збільшився до $401,78 \pm 33,7$ вже в початкову стадію і продовжував зростати до $498,0 \pm 52,3$ в далекозайшовшу стадію, різниця достовірна; рівень каталази зростає більш повільно, а ГПЛ склали відповідно $3,3 \pm 0,4$; $3,7 \pm 0,5$ та $3,1 \pm 0,2$.

Заключення. Таким чином, обстеження 72 очей у 37 хворих первинною відкритокутовою глаукомою, які не отримували при первинному зверненні гіпотензивної терапії, дозволило визначити наявність метаболічних порушень, які відбуваються в організмі, що характеризує прогресування глаукомного процесу. Вивчення реакцій ПОЛ в крові в залежності від стадії захворювання показало, що у хворих з початковою та розвинутою стадіями ПОЛ відрізняється незначно, але різниться з контрольною групою. При прогресуванні хвороби спостерігається збільшення СОД та МДА. Інтесифікація процесів ПОЛ показує збільшення швидкості зародження вільнорадикального окислення ліпідів, а також на прискорення використання продуктів ПОЛ. Аналіз порушень метаболізму NO у взаємозв'язку з порушення ET-1 показав збільшення утворення даних метаболітів на початкових стадіях глаукоми на фоні посилення процесів ПОЛ, що підтримує синтез пероксинітриту та деструкцію структурних елементів трабекули та зниження відтоку водянистої вологи. Вже в розвиненій стадії показники NO дещо зменшуються на виснаженні захисних реакцій організму. Таким чином, порушення процесів метаболізму в організмі при розвитку та прогресуванні глаукомного процесу можливо є одним з механізмів, що призводить до виникнення структурних порушень в оці.

Перспективи подальших розробок. Дослідження визначених метаболітів може служити діагностичним критерієм посилення апоптозу нервових волокон при первинній відкритокутовій глаукомі. Все це ще раз переконує нас в тому, що в лікуванні глаукоми слід приміняти антиоксиданти, які б

інгібували iNOS та стимулювали утворення конститутивних NOS. Таке комплексне лікування проведе корекцію порушених метаболізмів системи ендотеліальних факторів: ET-1- NO та процесів ПОЛ.

Література:

1. Бунин А.Я. Метаболические факторы патогенеза первичной открытоугольной глаукомы // Глаукома Материалы Всероссийск. Науч.-практ. конференции «глаукома на рубеже тысячелетий; итоги и перспективы. 1999, стр.9-12.
2. Владимиров Ю.П., Аргаков А.И. Перикисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 259 с.
3. Жабоедов Г.Д., Петренко О.В. Роль оксида азота в патогенезе глаукомы и перспективы разработки новых способов лечения глаукоматозной оптической нейропатии. // Международный медицинский журнал Т.10, №2, 2004.
4. Куроедова А.В., Шишов С.В., Сольнов Н.М. Характеристика стоимости и структуры хирургического и консервативного лечения первичной открытоугольной глаукомы // Глаукома. – 2003.-№1. – С.24-30.
5. Мужичук Е.П.. Влияние гипотензивной терапии на уровень эндотелина у пациентов с нормотензивной глаукомой. Экспериментальна и клиническая медицина // Науч.-практ. журнал.- Харьков. - №3, 2004. С.363.
6. Okisaka S., Murakami A., Mizukawa A. Apoptosis in retinal ganglion cell decrease in human glaucoma eyes. Jpn J Ophthalmol 1997 Vol 41: 84-88.
7. Snyder, Solomon H., “Nitric Oxide: First in a New Class of Neurotransmitters?”, Science, Vol.257, 1992, P.494-496

Реферати

THE ROLE OF METABOLIC FACTOR IN THE PATHOGENESIS OF PRIMARY OPENANGLE GLAUCOMA.

One of the major mechanisms promoting development of suffering of nervous cells at primary openangle glaucoma are metabolic infringements which even at normalized IOP promote decrease in visual functions. In the given researches it has been shown a role of interrelation ET-NO in progressing glaucomatic process.