



ФМБА РОССИИ
Федеральное медико-биологическое агентство



Медико-биологический университет
инноваций и непрерывного образования
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Адрес: г. Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8
Тел.: 8 (499) 190-96-92
Сайт: www.mbufmbc.ru

Курышева Н.И., Ким В.Е., Плиева Х.М., Ким В.Ю.

ГЛАУКОМА НОРМАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
И КЛИНИЧЕСКИХ ОРДИНАТОРОВ

Москва, 2023

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И.Бурназяна»
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИННОВАЦИЙ И НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Курышева Н.И., Ким В.Е., Плиева Х.М., Ким В.Ю.

**«ГЛАУКОМА
НОРМАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ,
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ»**

**МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
И КЛИНИЧЕСКИХ ОРДИНАТОРОВ**

**Москва
2023**

УДК 617.7
ББК 56.7,91
Г52

Курьшева Н.И., Ким В.Е., Плиева Х.М., Ким В.Ю. «Глаукома нормального давления: эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение». Методическое пособие для врачей и клинических ординаторов – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2023. 32 с.

Авторы:

Курьшева Н.И. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой глазных болезней Медико-биологического Университета Инноваций и Непрерывного Образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Ким В.Е. – ассистент кафедры глазных болезней «Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Минздрава России.

Плиева Х.М. – ассистент кафедры глазных болезней «Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Минздрава России.

Ким В.Ю. – ассистент кафедры глазных болезней «Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Минздрава России

Рецензенты:

Ковалевская М.А. – доктор медицинский наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии Воронежского Государственного Медицинского Университета им. Н.Н. Бурденко.

Лоскутов И.А. – доктор медицинский наук, старший научный сотрудник отдела ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Пособие разработано сотрудниками кафедры глазных болезней Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России:

Пособие посвящено одной из наиболее трудно диагностируемой и актуальной форме офтальмопатологии – глаукоме нормального давления (ГНД). Представлены основные звенья патогенеза ГНД, возможности ее диагностики с учетом современных методов исследования, предикторы прогрессирования и подходы к лечению. Пособие снабжено качественным иллюстративным материалом. Используются данные отечественных и зарубежных авторов.

Пособие предназначено для офтальмологов и клинических ординаторов.

ISBN 978-5-93064-259-9

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
1. Этиология и патогенез глаукомы нормального давления	5
1.1. Роль генетической предрасположенности к развитию ГНД	5
1.2. Теория трансмембранного градиента давления в патогенезе ГНД	7
1.3. Изменение РМС при глаукоме нормального давления	8
1.4. Роль сосудистых факторов в развитии ГНД	9
2. Диагностика глаукомы нормального давления	13
2.1 Особенности полей зрения при глаукоме нормального давления	13
2.2 Геморрагии на ДЗН как симптом глаукомы нормального давления	14
2.3 Исследование глазного кровотока при глаукоме нормального давления	17
2.3.1. Цветовое доплеровское картирование	17
2.3.2. ОКТ с функцией ангиографии (ОКТА)	17
2.4. Роль выпадения хориокапилляров в прогрессировании глаукомы нормального давления	19
2.5. Роль внутриглазного давления в развитии и прогрессировании ГНД	22
3. Лечение	25
Литература	26
Вопросы для самоконтроля	28

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
ВГД	– внутриглазное давление
ВСР	– вариабельность сердечного ритма
ГПРМС	– глубины прогиба решетчатой мембраны
ГНД	– глаукома нормального давления
ГОН	– глаукомная оптическая нейропатия
ДЦЖСПЗН	– давление цереброспинальной жидкости в субарахноидальном пространстве зрительного нерва
ЗЦА	– задние цилиарные артерии
ИКА	– ингибиторы карбоангидразы
ИКРМС	– индекс кривизны решетчатой мембраны склеры
МБ	– мембрана Бруха
НГСЭ	– непроникающая глубокая склерэктомия
ОКТ	– оптическая когерентная томография
ОКТ-А	– оптическая когерентная томография-ангиография
ПЗ	– поле зрения
ПОУГ	– первичная открытоугольная глаукома
ПСД	– первичная сосудистая дисрегуляция
ппСкл	– перипапиллярная склера
РМС	– решетчатая мембрана склеры
САП	– статическая автоматическая периметрия
СЛТ	– селективная лазерная трабекулопластика
СНВС	– слой нервных волокон сетчатки
ФК	– фиксированные комбинации
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
ЭДЗН	– экскавация диска зрительного нерва
LC	– lamina cribrosa (решетчатая мембрана склеры)
LCCI	– lamina cribrosa curvature index (индекс кривизны РМС)
LCCD	– lamina cribrosa curvature depth (глубина прогиба РМС)
ROP	– rate of progression (скорость прогрессирования)
TLCP	– translamina cribrosa pressure (трансмембранное давление)
VFI	– visual field index (индекс полей зрения)

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома – одна из главных причин необратимой слепоты во всем мире. Глаукома нормального давления (ГНД) является распространенной формой первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Как и ПОУГ с высоким ВГД, данная форма представляет собой хроническую прогрессирующую нейропатию зрительного нерва, но главный фактор, повышение ВГД, отсутствует при ГНД (уровень офтальмотонуса при данной патологии не превышает 21 мм рт.ст.). Доказана высокая распространённость ГНД у пациентов азиатского происхождения, также заболевание чаще встречается у женщин. Патогенез ГНД остается не до конца изученным. Основной причиной считается генетическая предрасположенность к заболеванию, однако имеют значение и другие факторы, такие как истончение решетчатой мембраны склеры и нарушение трансмембранного градиента давления. В патогенезе ГНД также значительную роль играет первичная сосудистая дисрегуляция, нарушение регуляции вегетативной нервной системы, снижение перфузионного давления в сосудах сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи, а также эндотелиальная дисфункция.

1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГЛАУКОМЫ НОРМАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

1.1. Роль генетической предрасположенности к развитию ГНД

В настоящее время предполагается, что ключевым звеном в патогенезе ГНД является генетическая предрасположенность, это подтверждается семейным анамнезом заболевания и его распространённостью среди разных этнических групп. Были идентифицированы различные гены, задействованные в патогенезе ГНД, причем каждый из них отвечает за различные звенья патогенеза (табл.1). Особую роль в патогенезе ГНД играют такие гены, как дипептид триптофана и аспартата повторяющийся белок- 36 (WD36), миоцилин (MYOC) и оптинейрин (OPTN). В частности, ген оптинейрин отвечает за нейропротекцию и уровень внутриглазного давления. Установлена связь между оптинейрином, ГНД и болезнью Альцгеймера.

Таблица 1.

Гены, ассоциированные с глаукомой нормального давления

Ген – механизм воздействия	Хромосомное расположение	Автор, год
MYOC (myocilin) – накапливается в клетках трабекулярной сети, регулирует отток внутриглазной жидкости	1q24.3	Stone 1997
OPTN (optineurin) – нейροпротекторная роль	10p13	Kumar 2016
TLR4 (Toll-like receptor 4) – отвечает за продукцию провоспалительных цитокинов	9q33.1	Janssen 2013
OPA1 (ген атрофии зрительного нерва) – регулирует протекцию ГКС	3q29	Lascaratос 2012
RORC (связанный с рецепторами ретиновой кислоты ген орфанного рецептора C) – способствует апоптозу ГКС	1q21.3	Fraenkl 2013
MMP-9 (matrix metalloproteinase 9) – трабекулярная зона и ГКС	20q13.12	Sahay 2017
MMP-14 (matrix metalloproteinase 14) – трабекулярная зона и ГКС	14q11.2	Golubnitschaja 2004
SRBD1 (домен 1 связывания РНК) – участвует в индукции роста клеток и апоптоза ГКС	2p21	Исследовательский комитет по генетике ГНД Исследовательская группа Глаукомного Общества Японии 2010
ELOVL5 (элонгаза 5 жирных кислот ELOVL) – участвует в индукции роста клеток и апоптоза ГКС	6p12.1	Исследовательский комитет по генетике ГНД Исследовательская группа Глаукомного Общества Японии 2010
CDKN2B (ингибитор циклинзависимой киназы 2B) – повышает уязвимость ГКС	9p213	Mabuchi 2012
ATOH7 (атональ, дрозофила, гомолог, 7) – влияет на размер диска зрительного нерва	10q21.3	Mabuchi 2012
DCLK1 (doublecortin-like kinase 1) – влияет на размер диска зрительного нерва	13q13.3	Mabuchi 2012
RERE (RE repeats-encoding gene) – ГКС	1p36.23	Mabuchi 2012
RPGRIP1 (retinitis pigmentosa GTPase regulator-interacting protein 1) – вызывает дистрофию фоторецепторов	14q11.2	Fernández-Martínez 2011
APOE (аполипопротеин E) – активируется в сетчатке	19q13.32	Nowak 2015
HSP70-1A (heat shock 70-kDa protein 1A) – вызывает оптиконеуропатию	6p21.33	Nowak 2015
MTHFR (5,10-methylenetetrahydrofolate reductase) – регулирует метаболизм фолиевой кислоты	1p36.22	Woo 2009

Модифицировано из Trivli A. 2019 [1]

1.2. Теория трансмембранного градиента давления в патогенезе ГНД

Если вспомнить, что сутью глаукомы является поражение головки зрительного нерва, то в физиологическом смысле на самом деле представляет интерес разница между ВГД и давлением в ретробульбарном пространстве, ассоциируемом с давлением спинно-мозговой жидкости (Рис.1). Эта разница получила название градиент давления в области решетчатой мембраны склеры (РМС), или, как это принято обозначать в англо-язычной литературе: *translamina cribrosa pressure* (TLCP).

Низкое внутричерепное давление и давление цереброспинальной жидкости с ретроламинарной стороны даже при нормальном ВГД у пациентов с ГНД могут быть причиной деформации РМС и ущемления проходящих через ее отверстия аксонов ганглиозных клеток, формирующих волокна зрительного нерва [3].

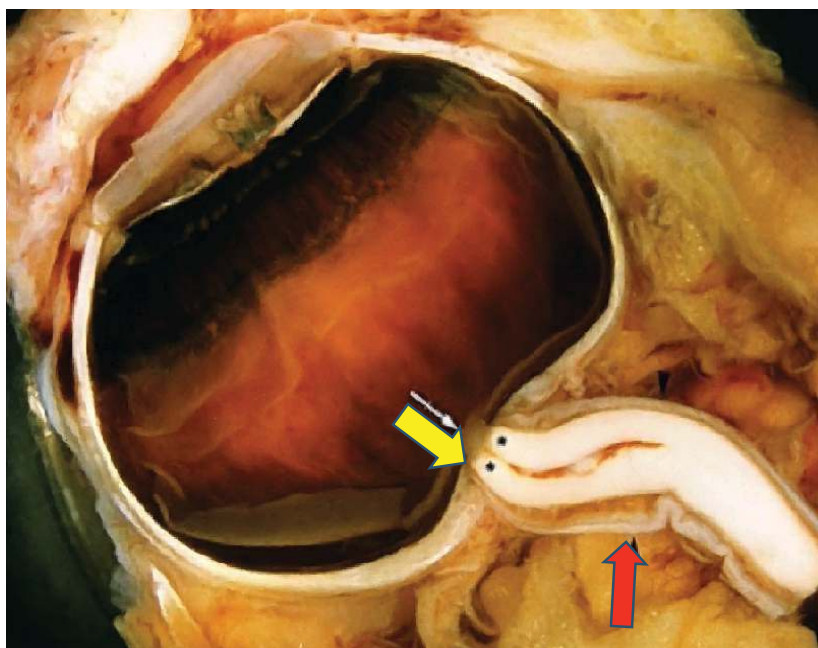


Рис. 1. Глазное яблоко в разрезе: виден зрительный нерв (••) и сосуды, идущие в его ретробульбарной части. Жёлтой стрелкой показано давление внутри глаза, красной – давление спинно-мозговой жидкости, воздействующее на зрительный нерв со стороны его межболобочечного пространства, заполненного спинно-мозговой жидкостью [2].

Модифицировано из J.Jonas, 2014

1.3 Изменение РМС при глаукоме нормального давления

В результате сложных каскадных реакций, имеющих место при нейродегенеративном процессе, происходит ремоделирование коллагена РМС и окружающей ее перипапиллярной склеры [4]. Следствием является деформация мембраны и ущемление проходящих через ее отверстия пучков нервных волокон и сосудов (Рис.2). В итоге развивается ишемическое повреждение аксонов, что приводит к их апоптозу и последующей гибели.

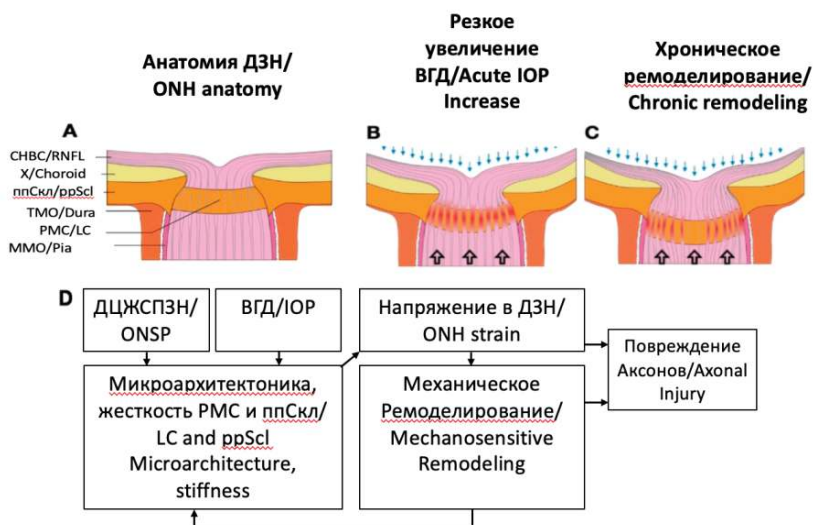


Рис. 2. Схематическое изображение процесса ремоделирования склеры в области решетчатой пластинки при остром и хроническом повышении офтальмотонуса. CNVC – слой нервных волокон сетчатки, X – хориоидея, ТМО – твердая мозговая оболочка, ММО – мягкая мозговая оболочка, РМС – решетчатая мембрана склеры, ВГД – внутриглазное давление, ppСкл – перипапиллярная склера, ДЦЖСПЗН – давление цереброспинальной жидкости в субарахноидальном пространстве зрительного нерва.

Модифицировано из Strickland RG, 2022 [5]

Важными диагностическими критериями глаукомного изменения РМС являются уменьшение ее толщины, увеличение глубины прогиба, а также наличие очаговых дефектов мембраны.

Однако наиболее объективным диагностическим и прогностическим критерием глаукомы считается индекс кривизны РМС (ИКРМС; LCCI – *lamina cribrosa curvature index*) [6], который

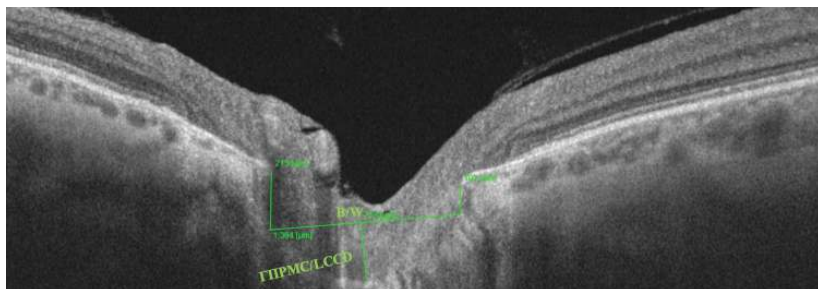


Рис. 3. Определение глубины прогиба и индекса кривизны РМС. На скане показаны две линии, проведенные от каждой точки окончания мембраны Бруха (МБ) с носовой и височной стороны перпендикулярно контрольной линии (линия, соединяющая височный и носовой конец ЭДЗН: показано сплошной зеленой линией) до тех пор, пока они не соприкоснутся с передней поверхностью РМС. Линия, соединяющая две точки на передней поверхности решетчатой мембраны (В), используется в качестве контрольной для определения глубины прогиба РМС.

является независимым от толщины хориоидеи показателем деформации и изменения положения РМС по отношению к плоскости мембраны Бруха [7]. На рис. 3 представлен расчет данного показателя по формуле:

$$ИКРМС = ГПРМС/В \times 100 \quad (LCCI = LCCD/W \times 100).$$

1.4. Роль сосудистых факторов в развитии глаукомы нормального давления

Важным фактором риска развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН) является не только повышенное ВГД, но и сниженный кровоток в зрительном нерве, причем в случае ГНД важную роль играет не столько снижение глазного кровотока, сколько его нестабильность, вызванная первичной сосудистой дисрегуляцией (ПСД). Под последней понимают нестабильное кровоснабжение органов или тканей. Поскольку глазное перфузионное давление складывается из разницы между артериальным давлением (АД) и внутриглазным (ВГД), то при колебаниях того или иного изменяется и перфузия глаза. Особую роль в этом играют флуктуации ВГД. Но также велика роль иных факторов, регулирующих просвет сосудов (артериол и капилляров). Например, на фоне дисфункции сосудистого эндотелия при избыточной секреции вырабатываемого им эндотелина-1 наступает вазоконстрикция.

К аналогичному эффекту ведет недостаточная продукция эндотелием сосудов оксида азота. Как правило, сосудистая дисрегуляция тесно связана с эндотелиальной дисфункцией, что имеет место при ГНД.

Особую роль в нестабильном глазном кровотоке играет дисбаланс вегетативной нервной системы. Это обусловлено богатой вегетативной иннервацией сосудистой оболочки глаза, которая играет существенную роль в кровоснабжении преламинарной порции зрительного нерва (ЗН). Выявлена связь больных с ишемическими заболеваниями ЗН и регуляцией глазного кровотока с показателями сердечного и дыхательного ритмов, а точнее параметрами, характеризующими вариабельность сердечного ритма (ВСР). Naughe и др. установили, что у пациентов с ГНД вариабельность пульса ниже, чем у здоровых людей.

Нестабильный кровоток, как известно, лежит в основе ишемии или реперфузии, при которой образуются активные формы кислорода, усиление местного митохондриального окислительного стресса, повреждающего ГКС. Важную роль также играет нарушение баланса между эндотелином-1 (ЕТ-1) и оксидом азота (NO), что лежит в основе эндотелиальной дисфункции.

Нередко о наличии ПСД у больных глаукомой судят на основе данных анамнеза (холодные руки, ноги, пониженное чувство жажды и т.д.). Однако эта информация не всегда является явной, и пациент может просто об этом не сообщить. Наиболее показательным тестом является повышение уровня ЕТ-1 в крови, однако этот тест в рутинной практике не проводится ввиду его малой доступности. Более надежным диагностическим критерием является проведение проб с локальным охлаждением. В 2011 году Курьшева Н.И. и соавт. провели исследование вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных ГНД путем определения показателей вариабельности сердечного ритма до и после пробы с локальным охлаждением, которая заключалась в следующем: кисть руки пациента погружалась в холодную воду (+4 °С) с мелкими кусочками льда; дополнительно кисть обкладывалась полиэтиленовыми пакетами со льдом, на 30 секунд (Рис.4). По окончании холодовой пробы вновь проводилась регистрация кардиоинтервалов. Результаты данного исследования продемонстрировали преобладание тонуса симпатической нервной системы над парасимпатической в результате холодового стресса у больных ГНД по сравнению с больными глаукомой повышенного давления и здоровыми лицами [8].

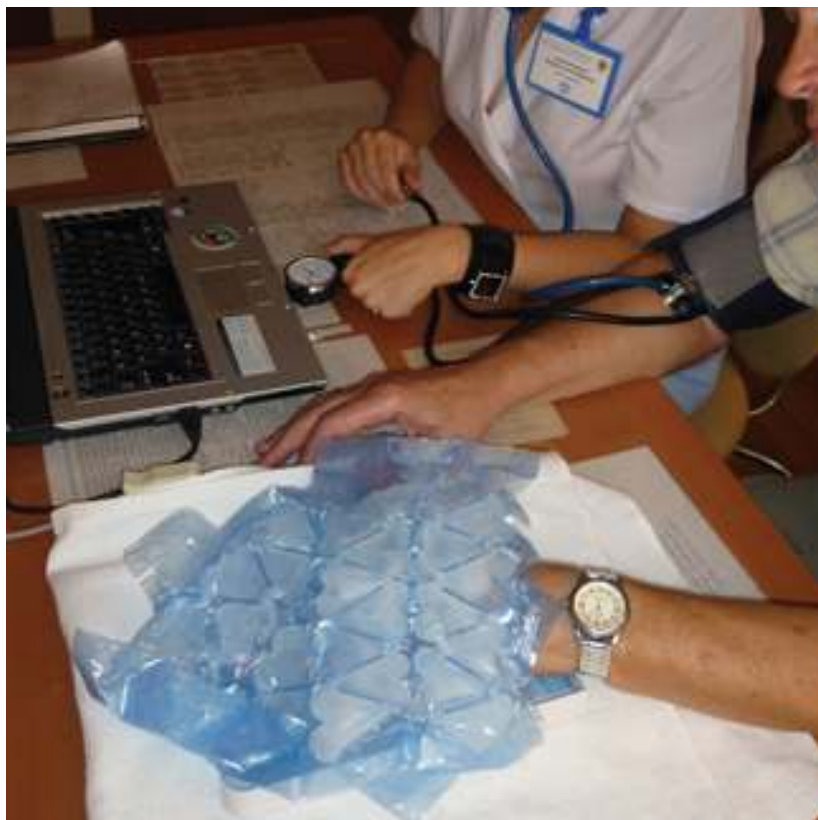


Рис. 4. Исследование variability сердечного ритма (BCP) при глаукоме. Проведение холодного теста.

Некоторые авторы предполагают, что существует связь вегетативной, нейрогенной и миогенной регуляции общего и глазного кровотока у больных ГНД. Экспериментально выявлено, что при этом на первый план выходят локальные причины, приводящие к спазму глазных артерий. Так, П.П. Бакшинским и соавт. было отмечено, что у больных с нормальным ВГД может иметь место спастический тип глазной микроциркуляции [9]. При этом нарушение глазной гемодинамики связано с изменениями работы пассивных механизмов регуляции общего кровотока, определяемых сердечными и дыхательными ритмами.

J.Flammer et al. была сформулирована теория о роли ПСД в развитии глаукомы и ряда других глазных заболеваний. Хотя J.Flammer не отождествляет понятия ПСД с дисфункцией автономной нервной системы, в этих двух состояниях много общего, в частности реакция сосудов на провокационные тесты, такие как охлаждение. Синдром Фламмера характеризует неадекватную сосудистую реакцию в ответ на целый ряд раздражителей, таких как холод, механический или эмоциональный стресс. Указанный синдром встречается в норме: чаще у женщин, у лиц с небольшой массой тела, занятых в основном умственным трудом. При этом, как правило, отмечаются низкое АД, пониженное чувство жажды, повышенная чувствительность к некоторым лекарствам и болевым раздражителям. В крови часто обнаруживается уровень эндотелина-1, превышающий нормальные значения. Предполагают, что имеются генетические предпосылки к развитию указанного синдрома. Он нередко наблюдается при ГНД.

2. ДИАГНОСТИКА ГЛАУКОМЫ НОРМАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

ГНД диагностируется путем комплексного исследования глаз. Поскольку глаукома является прогрессирующим заболеванием, структурные изменения в зрительном нерве (потеря нервной ткани) и соответствующая потеря зрения подтверждают диагноз. Неотъемлемым этапом диагностики является сбор анамнеза пациента, измерение остроты зрения, тонометрия, исследование полей зрения и оценка состояния сетчатки и зрительного нерва на ОКТ. Кровоток в сетчатке и зрительном нерве исследуют путем ОКТ-ангиографии.

2.1. Особенности полей зрения при глаукоме нормального давления

Долгое время периметрия оставалась «золотым стандартом» диагностики глаукомы. Выпадение полей зрения (ПЗ) при ГНД отличается от изменений при других формах глаукомы. Отмечается, что при ГНД чаще страдает центральная часть ПЗ. Подобные отличия связаны с более выраженными суточными флуктуациями перфузионного давления и значительным снижением артериального давления ночью. У пациентов с ГНД рекомендуется проводить САП по программе 10-2 для выявления центральных дефектов ПЗ, которые могут быть пропущены при тестировании по программе 24-2 (Рис.5).

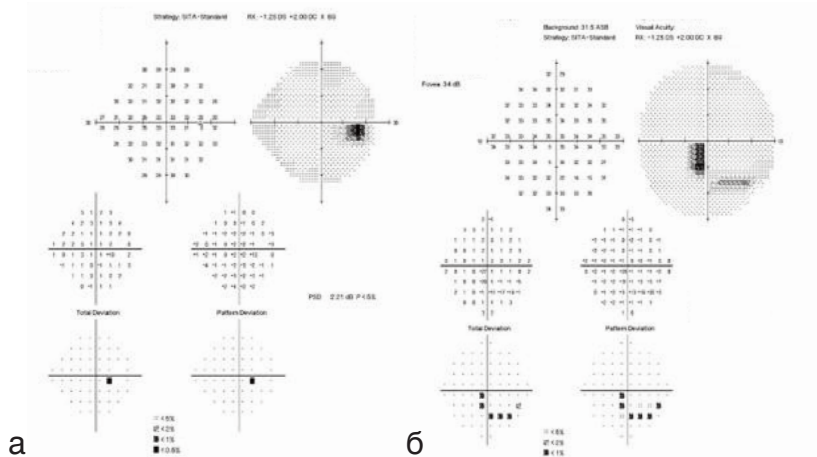


Рис. 5. Результаты САП по программе 24-2, соответствующие норме (а), парацентральная скотома у того же пациента, выявленная при исследовании 10-2 (б).

2.2. Геморрагии на ДЗН как симптом глаукомы нормального давления

При диагностике ГНД особое внимание следует уделять офтальмоскопии. Геморрагии по краю ДЗН являются значимым симптомом ГНД. Давно доказано, что геморрагии на ДЗН сопряжены с более быстрой потерей полей зрения (Рис.6) и более выраженным истончением слоя нервных волокон сетчатки и ганглиозного комплекса сетчатки по данным ОКТ, а также истончением нейроретинального ободка.

Точная причина происхождения геморрагий на ДЗН при ГНД не известна. Предполагают, что играет роль влияние механических факторов на сосуды, проходящие через край экскавации ДЗН при ее расширении. Не исключено влияние эндотелина-1 на сосудистую стенку.

Поскольку геморрагии возникают спонтанно и довольно быстро исчезают (в среднем в течение 4 месяцев), то их обнаружение весьма проблематично и возможно только при тщательном исследовании ДЗН с его фотографированием. Примерно у трети больных возникают микрогеморрагии (Рис.7).

У пациентов с геморрагиями прогрессирование ГОН развивается стремительнее, что подтверждают данные периметрии. За 7 лет наблюдения прогрессирование дефектов полей зрения при микрогеморрагиях было выявлено в 2 раза чаще, чем при их отсутствии: в 53,8% и 27% соответственно [11].

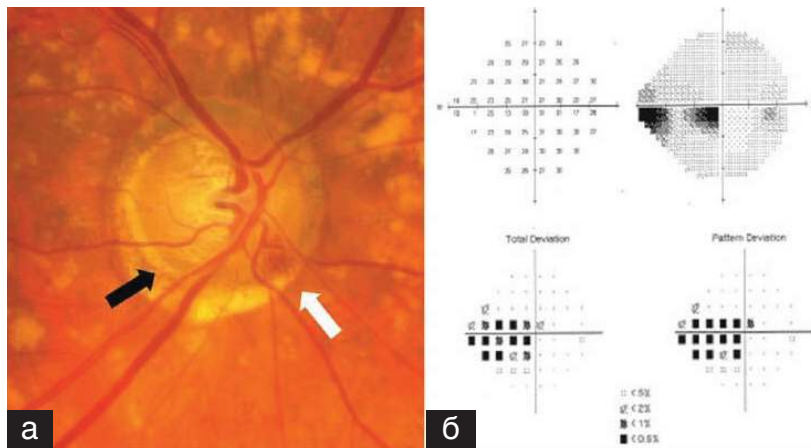


Рис. 6. Геморрагии на ДЗН (а) и центральные дефекты поля зрения (б) у больного глаукомой нормального давления

Модифицировано из Song B.J, 2014 [10]

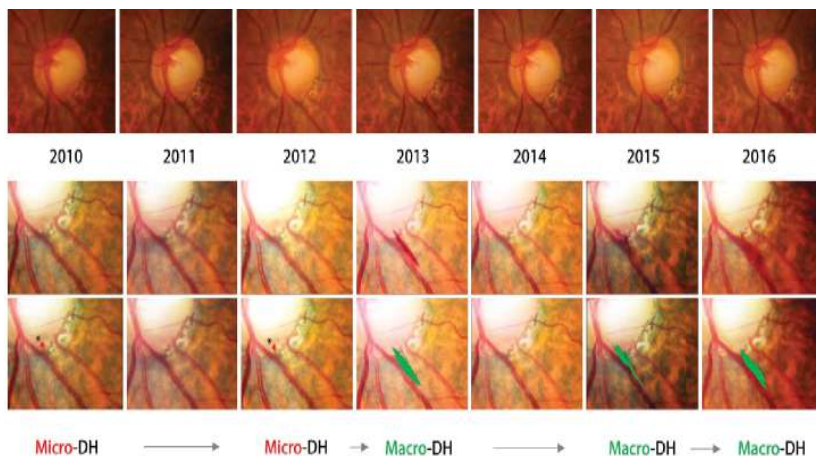


Рис. 7. Микро- и макрогеморрагии по краю ДЗН у пациента с ГНД
Модифицировано из Ahnul Ha, 2019

Быстрая потеря полей зрения отражает активное повреждение нервных волокон и структур диска зрительного нерва. Поэтому раннее выявление геморрагий способствует правильному выбору тактики ведения пациента. На рис. 8 показано, как в результате тщательного мониторинга и длительного наблюдения за пациентом

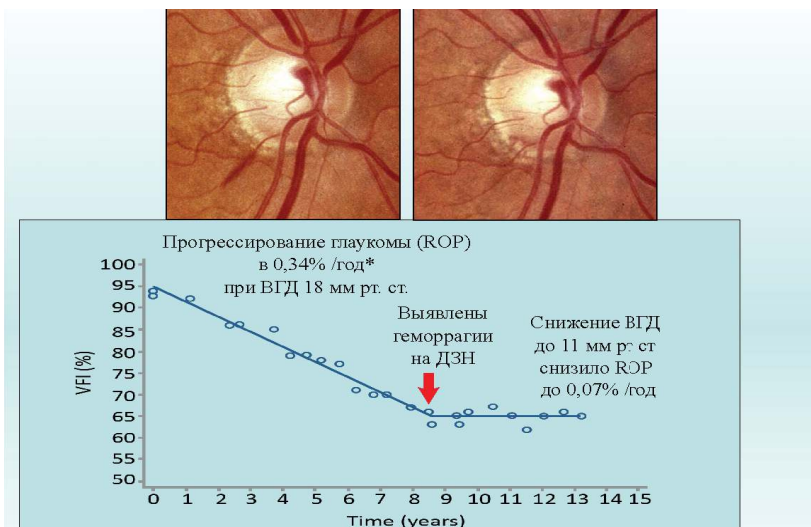


Рис. 8. Микро- и макрогеморрагии по краю ДЗН у пациента с ГНД
Модифицировано из Ahnul Ha, 2019

с ГНД на 9-ом году были выявлены геморрагии (фундус-изображение сверху слева). Снижение ВГД на 1 мм рт.ст. ассоциировалось в данном примере с уменьшением скорости прогрессирования на 0,31%/год. На фундус-изображении сверху справа видны остаточные явления рассасывающегося кровоизлияния по краю ДЗН.

В исследовании Sakata R. et al. у пациентов с ГНД при ВГД менее 15 мм рт.ст., не получавших гипотензивного лечения в течение 5 лет, частота возникновения геморрагий на ДЗН составила 31%. Также были отмечены факторы риска возникновения геморрагий такие, как наличие миопической рефракции, более высокое среднее ВГД и более высокое исходное ВГД [12]. Авторы заключили, что геморрагии ДЗН являются признаком активного повреждения структур диска зрительного нерва, и сигналом для проведения более активного гипотензивного лечения.

2.3. Исследование глазного кровотока при глаукоме нормального давления

Признавая роль глазного кровотока в развитии ГНД, многие авторы пытались исследовать его различными методами [13].

2.3.1. Цветовое доплеровское картирование

Большая часть работ по этому поводу выполнена с помощью цветового доплеровского картирования (ЦДК) ретробульбарных сосудов [14]. Метод представляет собой ультразвуковое сканирование и позволяет измерить скорость кровотока в глазной артерии, центральной артерии сетчатки и задних цилиарных артериях (ЗЦА), получив представление как о линейной скорости кровотока в них, так и о сопротивлении ему (индекс резистентности). Недостатком метода является ограниченная доступность мелких сосудов (например, ЗЦА) для проведения сканирования. По данным исследований, проведенных на кафедре глазных болезней МБУ ФМБЦ, при индексе резистентности в задних коротких цилиарных артериях выше 0,6 прогрессирование глаукомы выявлялось в 2 раза чаще. Но наиболее значимым в качестве предиктора является диастолическая скорость кровотока в центральной артерии сетчатки, пороговые значения которой равны 2,5 см/сек; при индексе резистентности выше 0,7 риск прогрессирования возрастает в 3 раза [15].

2.3.2. ОКТ с функцией ангиографии (ОКТА)

В отличие от ЦДК, метод ОКТ-ангиографии (ОКТА) не позволяет непосредственно судить о скорости кровотока, проходящего через сосуд в единицу времени, а также не несет информации о сопротивлении кровотоку. Однако ОКТА позволяет визуализировать мельчайшие сосуды, вплоть до капилляров в различных областях сетчатки и на разной глубине, в том числе в области ДЗН, перипапиллярной [16], макулярной [17] и фовеолярной аваскулярной зонах [18]. С помощью этого метода возможно определение площади выпадения капилляров, однако без получения данных о линейной скорости кровотока в микроциркуляторном русле сетчатки и хориоидеи. Таким образом, оба метода — ЦДК и ОКТА дают возможность оценивать глазную гемоперфузию, но по-разному [19].

Последние данные литературы демонстрируют значимость ОКТА в диагностике ГНД. Так было показано, что плотность сосудов на ДЗН имеет высокую корреляцию с периметрическими

индексами (MD, PSD), а также со структурными показателями (площадью неврального ободка, экскавацией ДЗН, слоя нервных волокон сетчатки (СНВС)). Но наиболее значимая связь обнаружена с толщиной комплекса ганглиозных клеток [20]. При ГНД имеется более выраженное выпадение сосудов в перипапиллярной сетчатке по сравнению с макулярной областью. В приведенном ниже клиническом примере видно, как это выпадение соответствует потере нервных волокон и ганглиозного слоя, а также – нарастанию дефектов в поле зрения (Рис.9).

Установлена корреляция относительной плотности капиллярной сети парафовеолярной области с корнеальным гистерезисом [21], что косвенно свидетельствует о связи биомеханики глаза, в частности склеры, с микроциркуляцией сетчатки и диктует включение обследования на анализаторе биомеханических свойств глаза в комплексную диагностику больных ГНД.

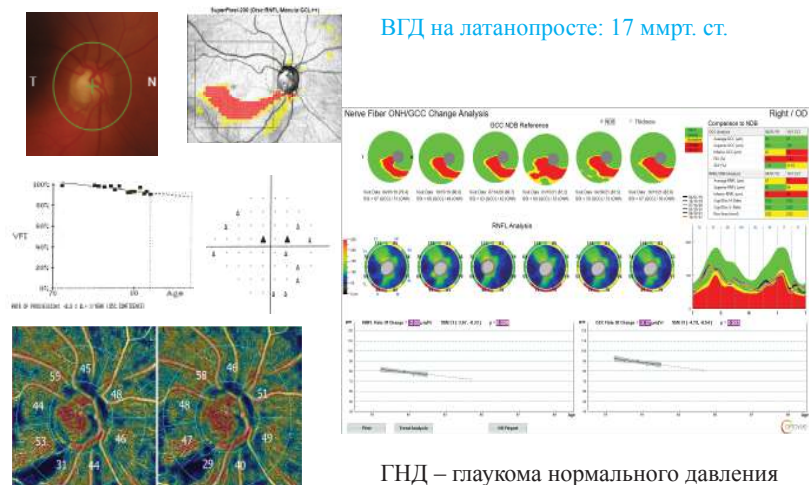


Рис. 9. Пример прогрессирования глаукомы нормального давления. На фундус определяется краевая экскавация ДЗН и выраженное истончение ганглиозного слоя и нервных волокон в нижне-височном секторе перипапиллярной сетчатки (изображения в верхнем ряду). Заметно постепенное медленное снижение светочувствительности сетчатки (тренд-анализ САП) с поражением преимущественно центральных отделов (заметны дефекты на протоколе анализа событий САП на изображениях в среднем ряду слева), достоверное истончение ганглиозного слоя сетчатки и нервных волокон по данным ОКТ (рисунок справа) и увеличение зоны выпадения капилляров в перипапиллярной сетчатке по данным ОКТ-ангиографии на изображениях снизу слева.

2.4. Роль выпадения хориокапилляров в прогрессировании глаукомы нормального давления.

Хориоидальный кровоток играет особую роль в патогенезе ГНД. Это связано с тем, что преламинарная часть зрительного нерва, расположенная между СНВС и решетчатой мембраной склеры (Рис.10), кровоснабжается тонкими центрипетальными ветвями сосудистого русла хориоидеи, что было неоднократно подтверждено данными ФАГ. Важно, что кровоснабжение этого отдела носит сегментарный характер, что объясняет соответствующее выпадение полей зрения при ишемических повреждениях зрительного нерва и ГОН [22].

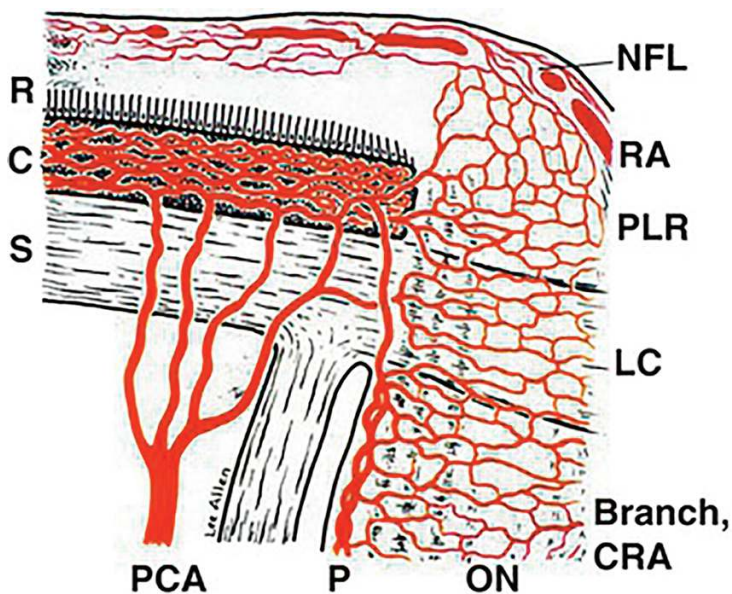


Рис. 10. Схематическое изображение кровотока в зрительном нерве
CRA – центральная артерия сетчатки;
С – хориоидея; LC – решетчатая мембрана склеры; NFL – слой нервных волокон;
ON – зрительный нерв; P – мягкая мозговая оболочка; PCA – задние цилиарные артерии; PLR – преламинарный отдел; R – сетчатка; S – склера; RA – ретинальные артерии

Модифицировано из Hayreh, 1978.

Другой важный аспект – это наличие так называемых «зон водораздела» между ветвями задних цилиарных артерий (ЗЦА), кровоснабжающих хориоидею. Дело в том, что ЗЦА и их ветви – это конечные артерии. Когда ткань питается двумя или более конечными/концевыми артериями, граница между территориями, кровоснабжаемыми ими, называется «зоной водораздела». Зоны водораздела между различными мозговыми артериями хорошо известны. Значимость зон водораздела состоит в том, что в случае падения перфузионного давления в сосудистом ложе одной или более концевых артерий, зона водораздела, которая является областью сравнительно слабой васкуляризации, является наиболее уязвимой для ишемии; этот феномен хорошо проиллюстрирован развитием инфарктов зоны водораздела коры головного мозга.

На рис. 11 представлена флуоресцентная ангиограмма глазного дна с глаукомой нормального давления, указывающая на замедленное кровенаполнение нижней половины зоны водораздела сосудистой оболочки с соответствующей экскавацией нижней части диска зрительного нерва.

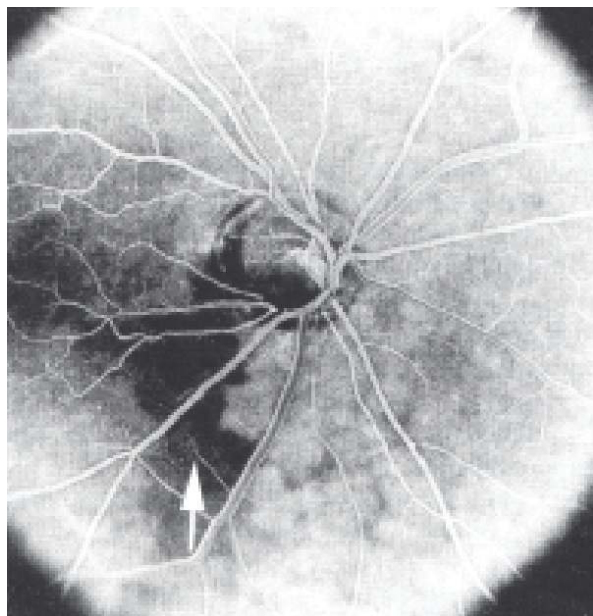


Рис. 11. Флуоресцентная ангиограмма глазного дна правого глаза с глаукомой нормального давления и экскавацией нижней половины диска зрительного нерва с соответствующим нарушением полей зрения

С появлением возможности сканирования методом в режиме en face и ОКТ-ангиографии удается определить выпадение хориокапилляров в перипапиллярной сетчатке, а точнее – в ее бета-зоне*, без введения красителя (флуоресцеина) и рассчитать его площадь. Это выпадение определяют как фокальное секторальное исчезновение капилляров (Рис.12). Выпадение хориокапилляров является важным и достоверным критерием в отслеживании прогрессирования глаукомной оптиконеуропатии [23].

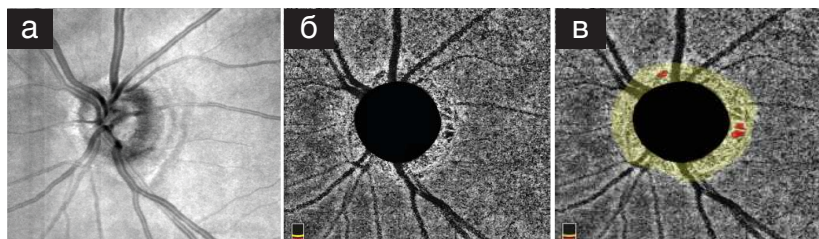


Рис. 12. Определение площади и локализации выпадения хориокапилляров в пределах бета-зоны на карте плотности сосудов диска зрительного нерва. На сканах 4.5×4.5 мм ДЗН (а) на уровне хориоидеи внутри бета-зоны определялась полная потеря хориокапилляров (красные стрелки) (б), с помощью сторонней программы ImageJ по пикселям посчитана площадь выпадения хориокапилляров в мм² внутри бета-зоны (на рисунке (в) области, отмеченные красным цветом)

Согласно данным Shin, J. W., выпадение хориокапилляров было выявлено в 38 (43,2%) из 88 глаз пациентов с глаукомой нормального давления (ГНД). Глаза с выпадением микрососудистого русла имели значительно худшие периметрические индексы MD и PSD, более низкую среднюю плотность сосудов в области ДЗН, меньшую толщину СНВС и большую площадь β-PPA, чем глаза без выпадения хориокапилляров (все $P < 0,05$) [24].

Также авторами отмечено, что выпадение хориокапиллярного русла связано со снижением диастолического АД по ночам, поэтому пациентам с ГНД и выпадением хориокапилляров следует рекомендовать проведение СМАД.

В 2022г. Yung Y, Park HL, Shin H. с соавторами проанализировав в общей сложности 307 глаз с подозрением на ГНД, получили данные о том, что у каждого четвертого пациента в течение 5 лет диагноз подтвердился. Важно, что именно у этих больных частота

* бета-зона – область атрофии пигментного эпителия сетчатки с более четко видимыми хориоидальными сосудами и склерой.

выявления выпадения микроциркуляторного русла хориоидеи и плотности капиллярного русла во внутренних слоях сетчатки была значительно выше, чем у тех, у кого ГНД не развилась.

На рис. 13 приведен клинический пример пациента с быстрым прогрессированием ГНД на фоне истончения хориоидеи.

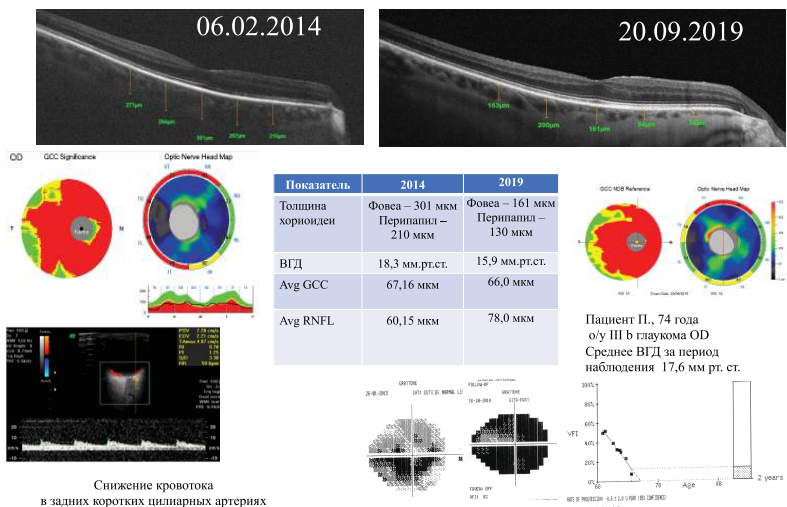


Рис. 13. Определение площади и локализации выпадения хориокапилляров в пределах бета-зоны на карте плотности сосудов диска зрительного нерва.

На сканах 4.5×4.5 мм ДЗН (а) на уровне хориоидеи внутри бета-зоны определялась полная потеря хориокапилляров (красные стрелки) (б), с помощью сторонней программы ImageJ по пикселям посчитана площадь выпадения хориокапилляров в мм² внутри бета-зоны (на рисунке (в) области, отмеченные красным цветом)

2.5. Роль внутриглазного давления в развитии и прогрессировании ГНД

Как было отмечено выше, для глаукомы нормального давления характерны цифры ВГД, не превышающие 21 мм рт. ст. С точки зрения развития и прогрессирования заболевания больший интерес представляет не само по себе ВГД, а биомеханические свойства глаза, в том числе – роговицы, такие как центральная толщина роговицы (ЦТР), гистерезис роговицы (СН), фактор резистентности (ФР). В первую очередь это связано с влиянием биомеханических свойств роговицы на точность измерения внутриглазного давления. Так в литературе имеются работы, демонстрирующие

прямую зависимость значений ВГД от центральной толщины роговицы и метода измерения ВГД. Кроме того, роговица является составляющей частью фиброзной оболочки глаза, соответственно биомеханические свойства роговицы могут отражать толерантность заднего отрезка фиброзной оболочки глаза, а именно – решетчатой пластинки (lamina cribrosa, или решетчатая мембрана склеры) к повреждающему воздействию ВГД.

В предыдущих разделах приведены сведения о деформации РМС, оцениваемой по измерению ИК РМС. Lee КМ и соавторы показали, что более высокие значения ИК РМС достоверно коррелировали с низким корнеальным гистерезисом ($p < 0,001$) у пациентов с глаукомой, ранее не получавших лечения. Это подтверждает данные о связи свойств роговицы и склеры и делает обоснованным измерение корнеального гистерезиса для диагностики и оценки прогрессирования глаукомы, особенно при нормальных значениях ВГД [25].

Измерение биомеханических параметров глаза *in vivo* стало возможным с появлением анализатора биохимических свойств роговицы Ocular Response Analyzer (ORA) в 2005 году. Принцип работы ORA основан на воздействии динамической двунаправленной волны на роговицу, в результате чего регистрируется два независимых аппланационных значения давления (P1 и P2), которые записываются в течение 20 мс. при первом уплощении роговицы, двигающейся кзади, и при втором уплощении роговицы, возвращающейся к исходной конфигурации. Среднее значение из этих двух показателей давления соответствует показателю ВГД по Гольдману. А разность между этими показателями является корнеальным гистерезисом (рис. 14), отражающим вязкоэластичные свойства роговицы.

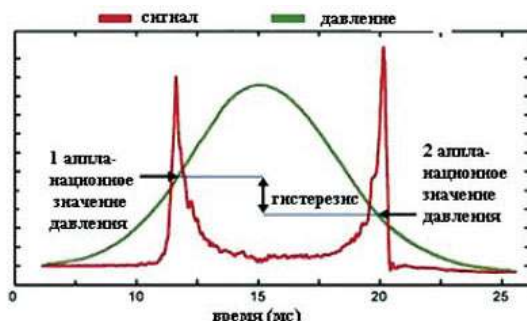


Рис. 14. Принцип оценки корнеального гистерезиса с помощью анализатора биомеханических свойств роговицы (ORA)

Исходя из изложенного выше, становится понятным, что обследование больных с ГНД носит комплексный характер. Рекомендуемые обследования резюмированы на рисунке 15.

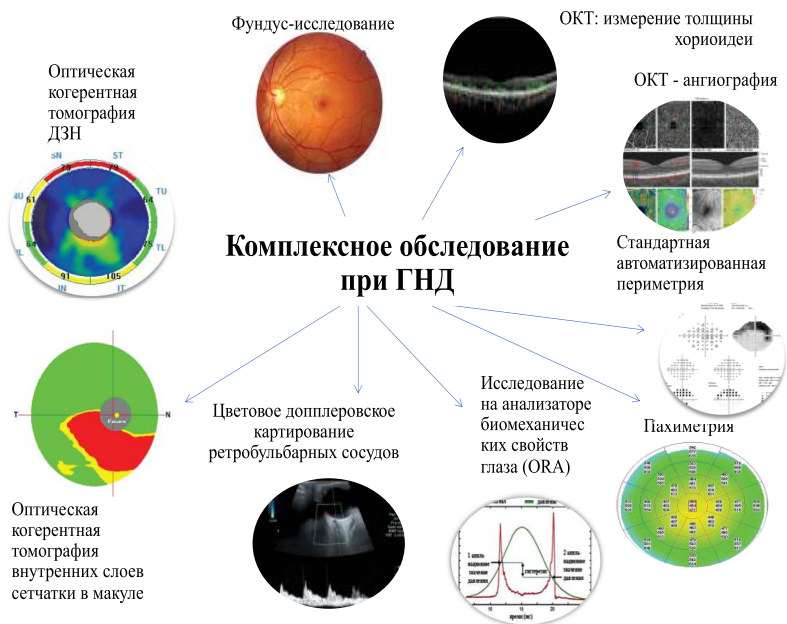


Рис. 15. Рекомендуемые обследования при подозрении на глаукому нормального давления и для мониторинга заболевания

3. ЛЕЧЕНИЕ

В лечении ГНД применяют те же местные гипотензивные препараты, что и в лечении ПОУГ с повышенным ВГД. Препаратами стартовой терапии являются аналоги простагландинов (Латанопрост 0,005%, Травопрост 0,004, Тафлупрост 0,0015%, Биматопрост 0,03%) и их фиксированные комбинации (ФК) с Тимололом 0,5%.

Существующие на сегодня медикаментозные средства на основе ингибиторов карбоангидразы (ИКА) для местного применения, также весьма эффективно снижают ВГД (Дорзоламид 2%, Бринзоламид 1%, их комбинации с Тимололом 0,5%, а также ФК Дорзоламида 2% и Латанопроста 0,005%). В подавляющем большинстве исследований по воздействию указанных препаратов на глазной кровоток были продемонстрированы положительные результаты, что подчеркивает важную роль ИКА и их ФК в лечении ГНД.

В связи с лечением ГНД следует упомянуть также селективный α_2 -агонист, бримонидин, который зарекомендовал себя как эффективное средство с точки зрения не только гипотензивного действия, но и прямого нейропротекторного эффекта в лечении ГОН.

Наряду с местным медикаментозным лечением при ГНД также прибегают к лазерным методам, в частности, к селективной лазерной трабекулопластике (СЛТ). Авторы Jacky W.Y. Lee et al. описали, что после СЛТ более чем у 60% пациентов с ГНД ВГД снизилось более чем на 15% при использовании на 27% меньшего количества гипотензивных капель.

В качестве хирургических операции применяют те же, что и при ПОУГ с высоким ВГД: синустрабекулотомию (СТЭ) с митомицином С, операции непроникающего типа (НГСЭ) и современную микроинвазивную хирургию.

Для поддержания зрительных функций назначают нейропротекторную терапию: витамин В3 (Никотинамид) 1,5 г в день в течение 6 недель, а затем по 3 г в течение 6 недель. При отсутствии противопоказаний со стороны желудочно-кишечного тракта лечение может быть продлено. Также показан коэнзим Q10 по 200-400 мг в день и Цитиколин 100 мг/мл длительно.

Важное значение в лечении ГНД имеет образ жизни пациента, в котором основное внимание отводится достаточной физической активности, в частности, ежедневной ходьбе.

Список литературы:

1. Trivli A, Koliarakis I, Terzidou C, et al. Normal-tension glaucoma: Pathogenesis and genetics. *Exp Ther Med.* 2019;17(1):563-574.
2. Jonas, Jost B., et al. Lamina Cribrosa Thickness and Spatial Relationships between Intraocular Space and Cerebrospinal Fluid Space in Highly Myopic Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Aug;45(8):2660-5.
3. Downs JC, Girkin CA. Lamina cribrosa in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017 Mar;28(2):113-119.
4. Mirra S, Marfany G, Garcia-Fernández J. Under pressure: Cerebrospinal fluid contribution to the physiological homeostasis of the eye. *Semin Cell Dev Biol.* 2020 Jun;102:40-47
5. Strickland RG, Garner MA, Gross AK, Girkin CA. Remodeling of the Lamina Cribrosa: Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches for Glaucoma. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 22;23(15):8068.
6. Li L, Song F. Biomechanical research into lamina cribrosa in glaucoma. *Natl Sci Rev.*2020 Aug;7(8):1277-1279.
7. Lee SH, Kim TW, Lee EJ, Girard MJ, Mari JM. Diagnostic Power of Lamina Cribrosa Depth and Curvature in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Feb 1;58(2):755-762.
8. Арутюнян Л.Л., Анисимова С.Ю., Морозова Ю.С., Анисимов С.И. Биометрические и морфометрические параметры решетчатой пластинки у пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2021; 20(3):11-19.
9. Бакшинский П.П. Механизмы интегральной регуляции глазного кровотока. *Глаукома.* 2007;1:47–58.
10. Song BJ, Caprioli J. New directions in the treatment of normal tension glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2014 May;62(5):529-37.
11. Ahnul Ha, Young Kook Kim, Sung Uk Baek, Ki Ho Park, Jin Wook Jeoung; Optic Disc Microhemorrhage in Primary Open-Angle Glaucoma: Clinical Implications for Visual Field Progression. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019;60(6):1824-1832.
12. Sakata R, Yoshitomi T, Araie M; for Lower Normal Pressure Glaucoma Study Members in Japan Glaucoma Society. The occurrence of optic disc haemorrhage in primary open-angle glaucoma eyes with lower normal pressure and its relating factors. *Acta Ophthalmol.* 2021 Feb;99(1):e28-e35.
13. Котляр К.Е., Дроздова Г.А., Шамшинова А.М. Гемодинамика глаза и современные методы исследования. Часть I. Глазное кровообращение и его количественная оценка. *Глаукома.* 2003;3:62–73.

14. Rusia D, Harris A, Pernic A, Williamson KM, Moss AM, Shoshani YZ, Siesky B. Feasibility of creating a normative database of colour Doppler imaging parameters in glaucomatous eyes and controls. *Br J Ophthalmol*. 2011 Sep;95(9):1193-8.
15. Kuryшева NI, Parshunina OA, Shatalova EO, Kiseleva TN, Lagutin MB, Fomin AV. Value of Structural and Hemodynamic Parameters for the Early Detection of Primary Open-Angle Glaucoma. *Curr Eye Res*. 2017;42(3):411-417.
16. Chung JK, Hwang YH, Wi JM, Kim M, Jung JJ. Glaucoma Diagnostic Ability of the Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density Parameters. *Curr Eye Res*. 2017 Nov;42(11):1458-1467.
17. Penteado RC, Zangwill LM, Daga FB, Saunders LJ, Manalastas PIC, Shoji T, Akagi T, Christopher M, Yarmohammadi A, Moghimi S, Weinreb RN. Optical Coherence Tomography Angiography Macular Vascular Density Measurements and the Central 10-2 Visual Field in Glaucoma. *J Glaucoma*. 2018 Jun;27(6):481-489.
18. Kwon J, Choi J, Shin JW, Lee J, Kook MS. Glaucoma Diagnostic Capabilities of Foveal Avascular Zone Parameters Using Optical Coherence Tomography Angiography According to Visual Field Defect Location. *J Glaucoma*. 2017 Dec;26(12):1120-1129.
19. Downs JC, Girkin CA. Lamina cribrosa in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 Mar;28(2):113-119.
20. Mirra S, Marfany G, Garcia-Fernández J. Under pressure: Cerebrospinal fluid contribution to the physiological homeostasis of the eye. *Semin Cell Dev Biol*. 2020 Jun;102:40-47.
21. Курьшева Н.И. Роль нарушений ретинальной микроциркуляции в прогрессировании глаукомной оптиконеуропатии. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):57-65.
22. Büchi E. The Blood Supply to the Optic Nerve Head. In the: *Ocular Blood Flow*: Kaiser H. (Ed.). 1996; 3-8.
23. Курьшева Н.И., Ким В.Ю., Ким В.Е., Лавер А.Б. Индекс кривизны-решетчатой мембраны склеры и его связь с морфофункциональными и микроциркуляторными нарушениями при глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2023.
24. Shin, J. W., (2021). Nocturnal blood pressure dip and parapapillary choroidal microvasculature dropout in normal-tension glaucoma. *Scientific reports*, 11(1), 206.
25. Lee KM, Kim TW, Lee EJ, Girard MJA, Mari JM, Weinreb RN. Association of Corneal Hysteresis With Lamina Cribrosa Curvature in Primary Open Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(13):4171-4177. doi:10.1167/iovs.19-27087

Вопросы для самоконтроля

- 1. Является ли глаукома нормального давления (ГНД) самостоятельной нозологической единицей?**
 - a) Да
 - b) Это разновидность ПОУГ
 - c) Это собирательное понятие, характеризующее оптическую нейропатию
- 2. При ГНД внутриглазное давление соответствует значениям:**
 - a) ниже 21 мм рт. ст.
 - b) 21 – 25 мм рт. ст.
 - c) ниже 12 мм рт. ст.
- 3. Для ГНД характерны:**
 - a) дефекты полей зрения, расположенные близко от точки фиксации
 - b) дефекты полей зрения в нижней гемисфере
 - c) концентрическое сужение полей зрения
- 4. Геморрагии на ДЗН являются следствием**
 - a) механической деформации решетчатой мембраны склеры
 - b) проявлением гипоксии сетчатки
 - c) точная причина происхождения геморрагий не известна
- 5. В каких регионах Земного шара чаще встречается ГНД?**
 - a) в Африке
 - b) в Латинской Америке
 - c) в Юго-Восточной Азии и Японии
- 6. Одной из причин развития ГНД является**
 - a) низкое давление спинно-мозговой жидкости
 - b) гидроцефалия
 - c) нарушение трансмембранного давления на уровне решетчатой мембраны склеры
- 7. Для ГНД характерен**
 - a) сдвиг вегетативной нервной системы в сторону симпатического звена
 - b) в сторону парасимпатической иннервации
 - c) вегетативная иннервация не нарушена при ГНД

- 8. Проявлением первичной сосудистой дисрегуляции является**
- a) мигрень
 - b) артериальная гипотензия
 - c) апноэ
- 9. ГНД чаще встречается у**
- a) мужчин
 - b) женщин
 - c) детей
- 10. При проведении ОКТ-ангиографии при ГНД часто выявляется**
- a) дефицит сосудистого русла в перипапиллярной зоне
 - b) выпадение капилляров в глубоком сосудистом сплетении макулы
 - c) диффузное выпадение капилляров сетчатки
- 11. Наиболее объективным критерием оценки деформации РМС при ГНД является**
- a) глубина прогиба РМС
 - b) ИК РМС
 - c) толщина РМС
- 12. В лечении ГНД особое значение имеет**
- a) диета
 - b) образ жизни
 - c) ингибиторы карбоангидразы в виде инстилляций

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Формат 60x90/16, Объем: 2.0 п.л.,
Бумага 80 г/м² офсетная, Гарнитура Times New Roman,
Тираж 100 экз., Заказ №

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
123098, г. Москва, ул. Живописная, д. 46
тел.: 8 (499) 190-94-09, 190-93-90
rcdm@mail.ru, lochin59@mail.ru
www.fmbafmbc.ru

