

# КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ГЛАУКОМНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Под редакцией Е.В. Маркеловой



Владивосток  
Медицина ДВ  
2017

ISBN 978-5-98301-101-4



9 785983 011014



Издательство «Медицина ДВ»  
690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4  
Тел.: (423) 245-56-49. E-mail: medicinaDV@mail.ru

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Тихоокеанский государственный медицинский университет

# **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ГЛАУКОМНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ**

**Под редакцией Е.В. Маркеловой**



Владивосток  
Медицина ДВ  
2017

УДК 612.017.11:617.7-007.681  
ББК 54.1021,41  
К 493

*Издано по рекомендации редакционно-издательского совета  
Тихоокеанского государственного медицинского университета*

**Рецензенты:**

**Н.Н. Беседнова** – д.м.н., профессор, академик РАМН, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Т.Н. Юрьева** – д.м.н., профессор,  
заместитель директора по научной работе  
Иркутского филиала Микрохирургия глаза им. Акад. С.Н. Федорова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Авторы:**

*Е.В. Маркелова, А.С. Хохлова, Л.П. Догадова,  
Н.В. Филина, О.В. Овчинникова, В.Я. Мельников*

К 493 **Клинико-иммунологические аспекты глаукомной оптической нейропатии** : монография / Е.В. Маркелова, А.С. Хохлова, Л.П. Догадова и др. – [Под ред. Е.В. Маркеловой]. – Владивосток : Медицина ДВ, 2017. – 204 с.

ISBN 978-5-98301-101-4

В монографии представлены современные данные о ключевых звеньях патогенеза глаукомной оптической нейропатии. Особое место уделено иммунной теории патогенеза, в частности, показана роль системы цитокинов и металлопротеиназ.

УДК 612.017.11:617.7-007.681  
ББК 54.1021,41

ISBN 978-5-98301-101-4

© Коллектив авторов, 2017  
© «Медицина ДВ», 2017

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АСКП	– автоматическая статическая компьютерная периметрия
ВГД	– внутриглазное давление
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГЗН	– головка зрительного нерва
ГКС	– ганглионарные клетки сетчатки
ГОН	– глаукомная оптическая нейропатия
ДЗН	– диск зрительного нерва
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА	– иммуноферментный анализ
КП	– компьютерная периметрия
ЛИЭ	– лазерная иридэктомия
ПЗУГ	– первичная закрытоугольная глаукома
ПОУГ	– первичная открытоугольная глаукома
РМ	– решетчатая мембрана
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СД	– сахарный диабет
СЛТ	– селективная лазерная трабекулопластика
IFN	– интерферон
Ig	– иммуноглобулин
IL	– интерлейкин
HRT	– ретиномотография
MMP	– матриксные металлопротеиназы
NK-клетки	– клетки натуральные киллеры
OCT	– оптическая когерентная томография
<sup>SR</sup> IL-2	– растворимые рецепторы интерлейкина-2
TGF	– трансформирующий фактор роста
Th1	– Т-лимфоциты – хелперы 1 типа
Th2	– Т-лимфоциты – хелперы 2 типа
Th3	– Т-лимфоциты – хелперы 3 типа
Th17	– Т-лимфоциты – хелперы 17 типа
TIMP	– тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ
TNF	– фактор некроза опухоли
Treg	– регуляторные Т-лимфоциты

# ГЛАУКОМНАЯ ОПТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА

Поражение зрительного нерва при глаукоме получило название глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [9], которая считается основным проявлением заболевания и характеризуется ускоренной потерей ганглионарных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов [113,119].

Потеря ганглионарных клеток сетчатки, считается, происходит по двум причинам. Первая причина – это прямое разрушение аксона. Вторая, соматическая, как полагают, вызвана продукцией провоспалительных цитокинов, активированных клетками врожденного иммунитета сетчатки [194]. В подавляющем большинстве случаев источник ГОН – первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – до 90%. Опасность ее заключается в резком снижении зрения без предпосылок и бессимптомно [183].

В мире глаукомой страдают около 70 миллионов человек [262,245]. Результаты многоцентровых эпидемиологических исследований, проведенных в последнее десятилетие в разных странах, свидетельствуют о значительном росте заболеваемости глаукомой. По расчетным данным к 2030 году число больных глаукомой может увеличиться в два раза [255]. 80% этих больных живут в развивающихся странах. С возрастом количество больных увеличивается от 0,1-1,5% в 40-45 лет до 10-14% в 75 лет и выше.

В России пациентов глаукомой около 1 миллиона человек [141]. Особенный интерес представляет изучение ПОУГ, поскольку в России и в мире преобладает именно эта форма заболевания, которая и становится ведущей причиной роста уровня первичной инвалидизации вследствие глаукомы [46].

В структуре общей заболеваемости в Российской Федерации болезни зрительного анализатора располагаются 5-м месте (7,1%) после патологии органов дыхания, системы кровообращения, болезней органов пищеварения и костно-мышечной системы. В структуре общей заболеваемости населения Приморского края глазные болезни занимают 6-е место (6,2%), среди которых глаукома оказалась на третьем месте после патологии хрусталика и пато-

логии рефракции. Что касается глаукомы, обращаемость на амбулаторном уровне, на 100 тыс. населения в 2011 г., была 719,6, в 2013 г. – 809,4, в среднем по РФ – 824,7 [46].

В Приморском крае, как и по России, глаукома лечится консервативно. На 2013 г. 96,7% пациентов получали антиглаукоматозные препараты. Антиглаукоматозные операции выполнялись в 112 случаях (3,6%) от количества обратившихся. В 2013 г. снизилось количество антиглаукомных операций, которые еще пять лет назад занимали 2-е место среди офтальмологических вмешательств, но за два года (2013, 2014 г.г.) число их увеличилось почти в три раза [47]. Снижение числа антиглаукоматозных операций в России и в Приморском крае связано с широким внедрением медикаментозного лечения глаукомы современными фармакологическими средствами, а также внесением в льготный список препаратов простагландинов, ингибиторов карбоангидразы, бета-блокаторов. Современные аспекты проблемы предупреждения роста инвалидности из-за патологии органа зрения определяются своевременным анализом причин слепоты и слабовидения и факторов, способствующих формированию инвалидности при заболеваниях глаз. Первое ранговое место среди офтальмологической патологии на протяжении последних лет в структуре первичной инвалидности занимает глаукома (как и во всех регионах России), на втором и третьем местах находятся заболевания сетчатки и дегенеративная миопия.

Приведем в рисунке 1 региональный пример динамики заболеваемости глаукомой в Иркутской области, проанализированной Юрьевой Т.Н. [167].

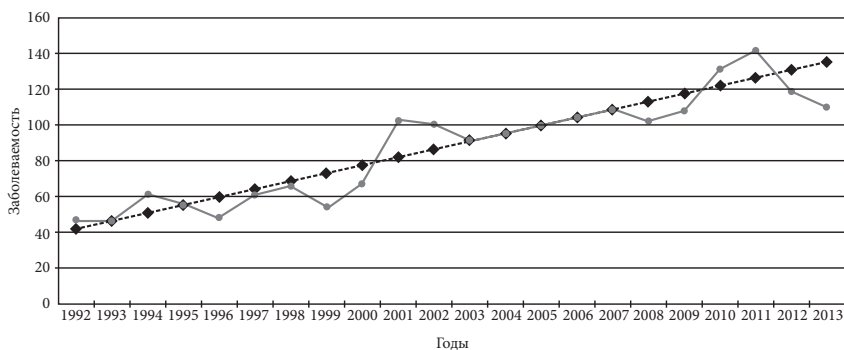


Рис. 1. Динамика заболеваемости ПОУГ в Иркутской области (по данным Юрьевой Т.Н., 2014). —●— фактические значения, —◆— рассчитанный тренд.

Как видно из графика, заболеваемость глаукомой в регионе растет неуклонно. Математически рассчитанный тренд прогнозирует ее дальнейшее увеличение.

В Приморском крае (рис. 2) также отмечается неуклонный рост заболеваемости глаукомой. С 1985 года (3345 человек) она выросла до 21797 человек в 2014 г. и до 22197 человек в 2015 г. (собственные данные).

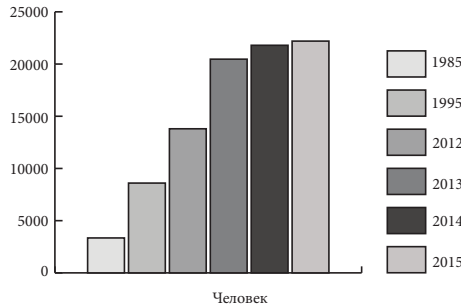


Рис. 2. Динамика заболеваемости ПОУГ в Приморском крае (собственные данные).

Первичная инвалидность в крае увеличилась с 26,9% (2001) до 31,8% (2005), затем, в 2007 году – 33,8% , в 2008 – 34,0%, в 2010 – 40,6%, в 2011 – 36,5%, в 2012 – 41,2%, в 2013 – 38%, в 2014 – 36,8%, в 2015 – 35,8%.

Посещаемость офтальмолога по глаукоме в 2015 г. составила 7,2%; на диспансерном учете состояло 59% пациентов.

Во Владивостоке отмечается хорошая динамика по выявлению ранних стадий глаукомы, представленная на рисунке 3.

Наблюдается тенденция к более раннему выявлению глаукомы. Если в 2010 году ранние стадии (1 и 2) составляли 74%, то в 2015 году 82%, в среднем по России эта цифра равна 73%.

Все вышеизложенные данные свидетельствуют о высокой заболеваемости глаукомой, инвалидизации населения и об актуальности изучения патогенеза и способов лечения данного заболевания. В ранней фазе ПОУГ протекает почти бессимптомно, выявление заболевания в большинстве случаев происходит на стадиях, сопровождающихся уже необратимыми изменениями зрительного нерва. В 90% случаев, глаукома обнаруживается на поздних стадиях [31].

Понимание механизмов повреждения зрительного нерва при глаукоме важно для разработки эффективных методов терапии, дополня-

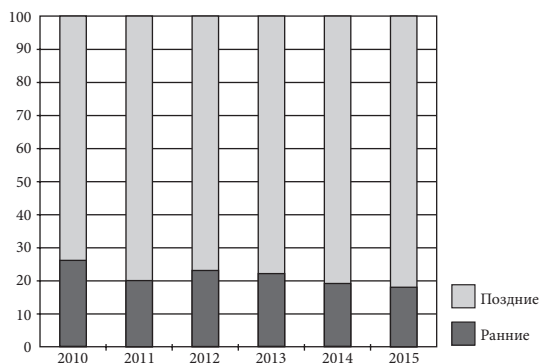


Рис. 3. Динамика выявления ПОУГ по стадиям в г. Владивостоке (собственные данные).

ющих общепринятые стандарты. Для этого нужно понимать не только действие физических факторов, но и клеточные реакции, транслирующие эти факторы в аксональные повреждения.

### ***Факторы риска глаукомной оптической нейропатии***

Факторы риска развития глаукомного процесса делят на системные и локальные. К ним относят: наследственно-генетическую предрасположенность, кардиоваскулярную патологию, гипотиреоз, сахарный диабет, миопию, пресбиопию, индивидуальные особенности дренажной и сосудистой систем глаза. Распознавание основных факторов риска в развитии глаукомы и их взаимодействий приобретает важное значение в ранней диагностике глаукоматозного процесса [79, 80, 96, 170].

ПОУГ относится к группе болезней с наследственной предрасположенностью, развитие которых определяется взаимодействием определенных наследственных и средовых факторов. Доля генетически обусловленных случаев заболевания составляет, по данным разных авторов, от 21 до 50% [24, 28, 45, 123, 209]. По мнению ведущих офтальмологов прошлого и настоящего времени, роль наследственного фактора в патогенезе глаукомы сомнений не вызывает. В экспериментальных работах R.M. Sappington установлена генетическая предрасположенность астроцитов и микроглии к повышенному внутриглазному давлению [219].

Исходя из современных знаний, выявлено наличие более 16 локусов хромосом, мутации в которых ответственны за возникновение ПОУГ [242]. Окончательно названы три основных гена на-



следственной предрасположенности к ПОУГ: миоциллин (MYOC), оптиневрин (OPTN), аполипопротеин (APOE). Каждый из этих генов отвечает только за небольшой процент случаев развития глаукомы и наследуется как отдельный менделеевский признак [254]. Мутации в гене, кодирующем миоциллин, обнаруживают у 20% пациентов с ранним началом ПОУГ и только у 3-5% с ПОУГ, возникающей после 50 лет. Для ПОУГ характерен аутосомно-доминантный тип наследования [43,115].

Известно, что у пациентов с глаукомой в 5 раз чаще встречается миопия средней и высокой степени [70,96,]. Ведущим фактором в развитии ПОУГ с близорукостью считают изменение гемодинамики глаза с последующим нарушением метаболических процессов [59]. М. Collini с соавторами отмечают значительное сходство характера понижения хориоидального кровотока при миопии и ПОУГ, что, по их мнению, ведет к повреждению зрительного нерва.

При миопии существенным фактором риска, который создает дефицит кровообращения, снижает толерантность зрительного нерва и прогрессирование глаукомного процесса, является длина передне-задней оси глаза [21]. Кроме того, у больных с сочетанием миопии и глаукомы отмечен дефицит кровообращения в головке зрительного нерва с преимущественным нарушением венозного кровотока [27].

А.И. Акопян с соавторами (2011) зафиксировали весомые изменения биомеханических параметров при сочетанной патологии. Авторы обнаружили низкие значения корнеального гистерезиса, показателя вязко-эластических свойств роговицы, что свидетельствовало о более тяжелом течении глаукомы в миопическом глазу. При этом ригидность корнеосклеральной оболочки при глаукоме приводила к структурным изменениям, пластической деформации решетчатой пластинки и перипапиллярной области, что усиливает глубину экскавации и атрофии зрительного нерва.

Сторонники сосудистой теории патогенеза глаукомной оптической нейропатии отмечают частые сочетания ПОУГ с различными кардиоваскулярными заболеваниями. ПОУГ и гипертоническую болезнь связывают общие факторы патогенеза: метаболические, гемодинамические, генетические [6,17,25,45,72,145,174]. Рядом авторов замечена связь прогрессирования глаукомной оптической нейропатии и различных нарушений системной и церебральной гемодинамики [184,209,227].

Пониженное артериальное давление (АД) и повышенное ВГД приводят к падению перфузионного давления. Это, как правило, имеет

место при наличии у пациента вазоспастического синдрома и является серьезным фактором риска развития ГОН. Указанное явление часто наблюдается у больных с нормотензивной глаукомой [247]. Однако, судя по всему, оно проявляется и при повышенном офтальмотонусе [25,57].

Исследованиями М.И. Козловой и Г.И. Должич [72] обнаружена зависимость состояния зрительных функций не столько от степени повышения АД, сколько от степени нарушения ауторегуляции системной, церебральной и глазной гемодинамики.

Сахарный диабет [СД] II типа также относят к факторам риска развития глаукомы [18,24]. Известна большая частота диагностирования ПОУГ у больных СД, поэтому взаимосвязь этих заболеваний привлекает внимание многих авторов, результаты исследований которых как подтверждают, так и опровергают эту взаимосвязь. Не вызывает сомнения важность сосудистого фактора в патогенезе как ПОУГ, так и СД. Подмечено сходство изменений в трабекулярной сети и сосудистой стенке у пациентов ПОУГ и СД. Так, усиленная выработка экстрацеллюлярного матрикса, наблюдающаяся при ПОУГ, в условиях гипергликемии приводит к утолщению мембраны сосудистой стенки, увеличению проницаемости сосудов сетчатки и развитию диабетической сосудистой ретинопатии [230,233]. Причем сосудистые изменения затрагивают весь бассейн глазничной артерии. Нарушение гемодинамики ведет к повреждению зрительного нерва. Крупные исследования, подтверждающие связь СД и ПОУГ, проведены в прошлые годы в Европе. Частота развития ПОУГ у больных с сахарным диабетом II типа составила от 4,1% до 13,6% [93]. Глаукома высокого давления среди больных с СД встречалась в три раза чаще, чем у больных, нестрадающих СД. Работы, отрицающие связь первичной глаукомы и сахарного диабета, базируются на частоте недостоверности диагнозов СД у пациентов с ПОУГ, отсутствии прямой зависимости между уровнем гипергликемии и внутриглазным давлением [123,164].

Таким образом, разнообразные и многочисленные факторы риска, возникновения и развития глаукомы, их тесное взаимодействие формируют этапы патогенеза заболевания и определяют глаукому как мультифакторную патологию.

## ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА

Существует несколько теорий развития ГОН. Основные из них – механическая (ретенционная), сосудистая (ишемическая), метаболическая, нейродегенеративная, генетическая, инфекционная [8,56,88].