



ПАТОГЕНЕЗ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ: КАКАЯ КОНЦЕПЦИЯ БОЛЕЕ ПРАВОМЕРНА?

УДК 617.731
ГРНТИ 76.29.56
БАК 14.00.08

© *А. П. Нестеров*

Российский государственный медицинский университет, Москва

✧ В лекции, посвященной первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ), автор, основываясь на данных литературы и собственных наблюдениях, освещает вопросы современного определения и патогенеза данного заболевания.

✧ **Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), целевое давление, мультифакториальное заболевание, первичные патогенные факторы, трабекулярная диафрагма, шлеммов канал, коллекторные каналы, головка зрительного нерва, вторичные патогенные факторы.

Общепризнанное определение глаукомы, несмотря на многочисленные попытки его сформулировать на протяжении не одного века, все еще отсутствует. До середины прошлого столетия развитие глаукомы ассоциировали с повышением внутриглазного давления. Позднее было показано, что повышение давления в глаукомном глазу вызвано ухудшением оттока водянистой влаги из глаза. Повышение внутриглазного давления и низкие показатели коэффициента легкости оттока стали рассматривать как основные признаки глаукомы, а характерные для глаукомы нарушения зрительных функций и изменения диска зрительного нерва расценивали как следствие патогенного действия повышенного внутриглазного давления. Для постановки диагноза хронической глаукомы и назначения гипотензивной терапии в тот период было достаточным констатировать сочетание повышенного внутриглазного давления с низкими значениями коэффициента легкости оттока.

Ко второй половине XX века накопилось много фактов, указывающих на то, что используемое ранее определение глаукомы не укладывается полностью в изложенную выше простую схему. К этому времени появились работы, детально описывающие феномены доброкачественной офтальмогипертензии без нарушения зрительных функций на протяжении длительных сроков наблюдения, нормотензивной глаукомы с прогрессирующими дефектами зрения и диска зрительного нерва по глаукомному типу.

Накопленные наблюдения послужили основанием для пересмотра определения глаукомы. Так R. Ritch, M. B. Shields и Th. Krupin в своей книге (1961) предлагали определять глаукому как оптическую нейропатию, характеризующуюся специфическими изменениями поля зрения и диска зрительного нерва. Повышенное внутриглазное давление они рассматривали только в качестве фактора риска. Аналогичное определение содержится и в изданных

в 2003 г. методических рекомендациях Европейского глаукомного общества.

В этих рекомендациях и во многих других современных работах как зарубежных, так и некоторых отечественных авторов диагноз глаукомы рекомендуется ставить только при обнаружении симптомов оптической нейропатии, а гипотензивное лечение при отсутствии этих симптомов назначать лишь при повышении внутриглазного давления до 30 мм рт. ст. или даже до 35 мм рт. ст.

Наши многолетние исследования и длительные наблюдения за больными первичной открытоугольной глаукомой позволяют усомниться в правильности подобного подхода к пониманию патогенеза глаукомы, ее диагностики и к назначению гипотензивного лечения.

Ранние клинически распознаваемые признаки характерных для глаукомы изменений зрительных функций и диска зрительного нерва обнаруживаются, как правило, только после начала гибели части ганглиозных клеток сетчатки, что проявляется нередко через несколько лет после начала заболевания. В то же время многолетняя клиническая практика показывает, что ранняя и успешная гипотензивная терапия снижает опасность перехода начальной глаукомы в ее развитую стадию с характерными изменениями диска зрительного нерва.

С нашей точки зрения термин «глаукома» объединяет большую группу заболеваний глаза (более 60), которые только в продвинутой стадии болезни характеризуются развитием глаукомной оптической нейропатии.

В дальнейшем мною будут освещены проблемы патогенеза, связанные преимущественно с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) ввиду значительного преобладания этой клинко-патогенетической формы в практике врача-офтальмолога.

В настоящее время приходится признать, что глаукома это гетерогенное **мультифакториальное** заболевание (отсутствует определенная первопри-



Рис. 1. Дренажная система глаза. В просвете шлеммова канала видна массивная перегородка. × 220

чина болезни) с пороговым эффектом, в развитии которого принимают участие различные факторы: первичные и вторичные патогенные факторы, факторы риска и антириска. Их взаимодействие и формирует этапы патогенеза глаукомы с особенностями ее возникновения и течения. У различных больных можно обнаружить разнообразную комбинацию факторов риска, факторов антириска и патогенных факторов

Первичные патогенные факторы при ПОУГ представлены структурными нарушениями анатомических мишеней, они имеют прогрессирующий характер и входят в комплекс патогенетических механизмов глаукомы.

Основными первичными мишенями ПОУГ являются дренажная система глаза и головка зрительного нерва. Ганглиозные клетки сетчатки и их аксоны поражаются вторично.

Дренажная система глаза состоит из трабекулярной диафрагмы, шлеммова канала и коллекторных канальцев (рис. 1).

Трабекулярная диафрагма представляет собой несколько перфорированных и покрытых эндотелием пластин, разделенных щелями, и слоя неперфорированной (юстаканаликулярной) ткани, примыкающей к эндотелию внутренней стенки шлеммова канала (рис. 2). В здоровых глазах основное сопротивление оттоку водянистой влаги оказывает юстаканаликулярная ткань.

В глазах с ПОУГ толщина этого слоя увеличивается, в нем нарушается структура эластических волокон и появляются участки микрофибриллярных отложений, ухудшающих фильтрующую способность трабекулярной диафрагмы. Последние исследования свидетельствуют о том, что трабекулярная диафрагма обладает способностью к ауторегуляции оттока водянистой влаги за счет активной деятельности своих клеточных структур. В условиях гипоксии эта способность снижается или исчезает полностью.



Рис. 2. Электронограмма юстаканаликулярной ткани. × 26 000

Шлеммов канал (или склеральный синус) — это циркулярная щель с неравномерным просветом, стенки которой покрыты эндотелием. Он отделен от передней камеры трабекулярной диафрагмой и юстаканаликулярной тканью. На изолированных от глаза и фиксированных препаратах ширина канала достигает 300–500 мкм, высота просвета — в среднем около 25 мкм (рис. 3). В живом глазу высота просвета канала — величина динамичная, зависящая от разности давлений по обе стороны от трабекулярной диафрагмы.

При ухудшении фильтрации водянистой влаги через трабекулярную диафрагму разность давлений увеличивается, и диафрагма прогибается кнаружи, суживая просвет канала. Смещение трабекулярной диафрагмы в просвет шлеммова канала на 25 мкм достаточно для возникновения функциональной блокады канала в отдельных его участках.

Наши патогистологические исследования, в т. ч. с помощью электронной микроскопии, показали, что процесс при ПОУГ начинается с уменьшения просвета шлеммова канала, местами его полного сдавления (рис. 4). Позднее между его наружными и внутренними стенками возникают спайки, вначале эндотелиальные, даже грубые фиброзные*.

Фильтрация водянистой влаги через сегменты трабекулярной диафрагмы, прилежащие к заблокированным участкам шлеммова канала, также резко снижается или полностью останавливается. Поскольку водянистая влага является единственным источником снабжения трабекулярной ткани кислородом и нутриентами, то в этих сегментах трабекулярной диафрагмы усиливаются дистрофические процессы.

Коллекторные канальцы представляют собой тонкие сосуды, идущие от склерального синуса, по которым оттекает водянистая влага в сосуды, расположенные в склере на поверхности глаза (рис. 1).

* «Явление функциональной блокады склерального синуса глаза человека — эффект Нестерова» — открытие зарегистрировано Государственным комитетом по делам открытий (1985)

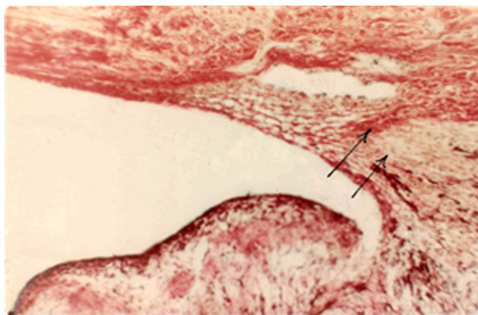


Рис. 3. Дренажная система глаза. Типичное положение шлеммова канала и вершины угла передней камеры. $\times 120$

1 — цилиарная мышца, 2 — склеральная шпора, 3 — трабекулярная стенка, 4 — просвет синуса.

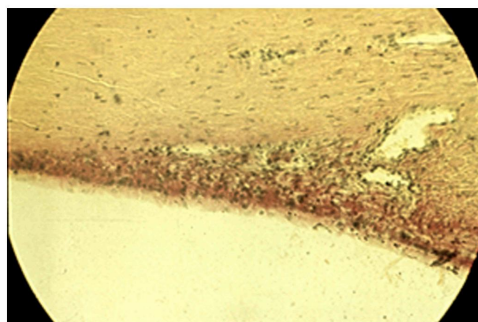


Рис. 4. Неполная блокада угла шлеммова канала. $\times 120$

Головка зрительного нерва — короткий отрезок зрительного нерва, включающий его внутриглазную часть и небольшой орбитальный участок нерва (1–3 мм длиной), получающих кровоснабжение от возвратных ветвей задних коротких цилиарных артерий. Различают ретинальный, преламинарный, ламинарный и ретробульбарный отделы головки зрительного нерва.

Начальной мишенью глаукомы в головке зрительного нерва является решетчатая пластинка склеры, которая перегораживает склеральный канал зрительного нерва.

Как и трабекулярная диафрагма, многослойная, перфорированная решетчатая пластинка прогибается кзади при повышении разности давлений по обе ее стороны (рис. 5). Деформация решетчатой пластинки приводит к ущемлению в ее каналах пучков аксонов ганглиозных клеток сетчатки и к блокаде аксонального транспорта нейротрофических факторов из церебральных структур к ганглиозным клеткам сетчатки.

Немаловажную роль в развитии глаукоматозного процесса играют **вторичные патогенные факторы**.

Ишемия и гипоксия головки зрительного нерва, так же как и повышенное внутриглазное давление, может блокировать аксональный транспорт. Продолжительная блокада аксонального транспорта, индуцируя апоптоз, способствует прогрессированию гибели ганглиозных клеток сетчатки и без деформации решетчатой пластинки сетчатки. При глаукоме, однако, повышенное внутриглазное давление служит

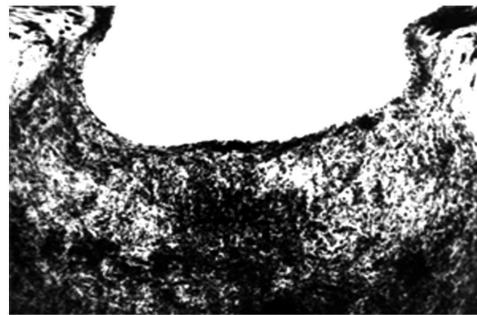


Рис. 5. Деформация всех структур диска зрительного нерва, включая решетчатую пластинку, в глаукомном глазу. $\times 70$

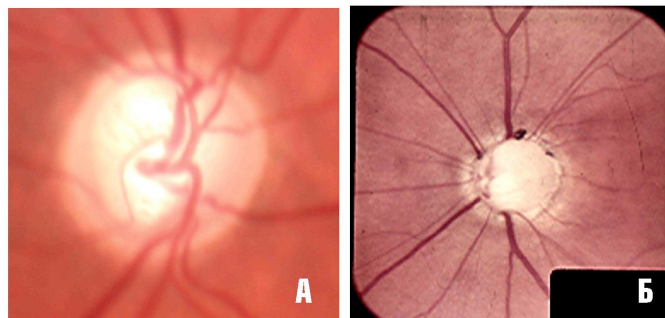


Рис. 6. А — глаукоматозная оптическая нейропатия, Б — глаукоматозная атрофия зрительного нерва



Рис. 7. Глиальные решетчатые структуры при глубокой глаукоматозной экскавации зрительного нерва. $\times 36$

причиной деформации решетчатой пластинки сетчатки и (по крайней мере, частично) ишемии головки зрительного нерва.

Внутриглазные жидкости — водянистая влага, стекловидное тело и увеальная жидкость — накапливают продукты патологического метаболизма в условиях ишемии и гипоксии внутриглазных структур. Поэтому замедление циркуляции внутриглазных жидкостей также можно рассматривать как патогенный фактор, участвующий в развитии глаукомы. Дело в том, что внутриглазные жидкости — основной источник кислорода и нутриентов для трабекулярного аппарата, хрусталика и роговицы. Замедление циркуляции влаги приводит к гипоксии трабекулярной ткани и накоплению в водянистой влаге продуктов перекисного окисления липидов, глутамата и эндотелина. Наиболее крупным и стабильным депо тех

же опасных метаболитов служит стекловидное тело, которое контактирует как с сетчаткой, так и с диском зрительного нерва. Так же как в водянистой влаге, в стекловидном теле глаукомных глаз накапливаются промежуточные и конечные продукты перекисного окисления липидов и глутамат.

Ущемление пучков нервных волокон в каналах деформированной решетчатой пластинки сетчатки и ишемия головки зрительного нерва прерывают поступление церебральных трофических факторов к ганглиозным клеткам сетчатки и индуцируют процесс их гибели путем апоптоза. В условиях хронической гипоксии ослабляется естественная антиоксидантная система, в тканях глаза увеличивается концентрация свободных радикалов кислорода, накапливаются продукты перекисного окисления и возбуждающие аминокислоты (глутамат и аспартат). Возникает глутамат-кальциевый каскад реакций, приводящий к накоплению ионов кальция в гиалоплазме ганглиозных клеток сетчатки, образованию опасных нейротоксинов и гибели нервных клеток в основном путем апоптоза, но возможно и микронекрозов.

К потенцирующим патогенным факторам следует отнести также эксфолиативный синдром, который может носить местный и системный характер. Эксфолиативные отложения в экстрацеллюлярном матриксе трабекулярного аппарата, в юкстаканаликулярной ткани и в стенках кровеносных сосудов ухудшают отток водянистой влаги из глаза и усиливают процессы ишемии и гипоксии в пораженных тканях.

Факторы риска можно разделить на системные и локальные. Они, как правило, носят стационарный характер и включают пожилой возраст, генетическую предрасположенность, индивидуальные особенности анатомии дренажной системы, головки зрительного нерва и сосудистых структур глаза, наличие миопии, артериальной гипотензии, сахарного диабета, гипотиреоза, дисциркуляторной энцефалопатии.

Глаз — часть центральной нервной системы, поэтому ишемические поражения некоторых подкорковых структур (верхнее двухолмие среднего мозга, ядра наружного коленчатого тела), генерирующие церебральные трофические факторы, являются также факторами риска возникновения и развития глаукомы. Связь мозга с сетчаткой осуществляется с помощью аксонального транспорта трофических факторов в ганглиозные клетки сетчатки.

Действие различных факторов риска и патогенных факторов суммируется, но патогенные факторы могут и потенцировать (взаимно усиливать) общий патогенный эффект.

Следует оговориться, что участие не всех приведенных выше патогенных факторов и факторов риска в патогенезе ПОУГ можно считать доказанным.

Не вполне изучены взаимодействие этих факторов и их удельный вес в патогенетической цепи глаукомы.

Факторы антириска, препятствующие возникновению и развитию глаукомы, изучены недостаточно. К ним можно отнести некоторые врожденные анатомические и физиологические особенности глаза (заднее положение в углу передней камеры трабекулярной диафрагмы и шлеммова канала, малые размеры головки зрительного нерва, высокие показатели внутриглазной гемодинамики, сохранность аккомодации, гиперметропия). Факторы антириска особенно выражены у пациентов с доброкачественной офтальмогипертензией.

Определенную роль в патогенезе глаукомы играет и состояние цилиарной мышцы. Она осуществляет почти непрерывный массаж трабекулярной диафрагмы, а сосудистая сеть мышцы служит одним из источников снабжения водянистой влаги и трабекулярной диафрагмы кислородом и нутриентами. Поэтому возникновение и прогрессирование глаукомы и пресбиопии не случайно совпадают по времени. Ранняя пресбиопия — фактор риска развития глаукомы, а поздняя — фактор антириска.

Этапы патогенеза глаукомы

Независимо от клинко-патогенетической формы глаукомного процесса его развитие, как правило, проходит следующие этапы:

- 1) первично нарушается отток водянистой влаги из глаза,
- 2) это приводит к повышению внутриглазного давления за пределы индивидуального толерантного уровня,
- 3) как следствие развивается ишемия и гипоксия головки зрительного нерва, и
- 4) атрофия зрительного нерва,
- 5) конечным этапом является возникновение апоптоза ганглиозных клеток сетчатки и астроглии.

Следует отметить, что ишемия головки зрительно-го нерва может быть последствием повышения ВГД, но также иметь независимое происхождение и только усиливаться под влиянием офтальмогипертензии. Однако глаукоматозная оптическая нейропатия имеет не только свою типичную клиническую (рис. 6 а, б), но и патоморфологическую картину (рис. 7).

В 1958 г. Jaeger и Muller предложили два основных направления в изучении патогенеза глаукоматозной атрофии зрительного нерва. По утверждению Jaeger'a непосредственной причиной атрофии головки зрительного нерва являются сосудистые нарушения, а Muller основную роль отводил механическому действию повышенного внутриглазного давления. Исследования последующих лет были посвящены осмысливанию различных вариантов обеих концепций. Проведенные нами с сотрудниками экспериментально-клинические исследования в

70-х гг. прошлого столетия подтвердили ведущую роль в формировании экскавации диска зрительного нерва при ПОУГ повышенного внутриглазного давления.

Не останавливаясь на крайне важных аспектах диагностики ПОУГ, считаю важным коснуться некоторых показателей ВГД.

Нормальное ВГД, как и всякие нормативы, понятие статистическое. К примеру, в зоне низкой нормы истинного ВГД (9–12 мм рт. ст.) вероятность возникновения глаукомы близка к нулю, в зоне средней нормы (13–16 мм рт. ст.) — не выявленная ПОУГ бывает крайне редко, а в зоне верхней нормы (17–22 мм рт. ст.) вероятность глаукомы существенно увеличивается, а больные с таким ВГД должны быть обследованы более детально. Учитывая изложенное, было введено понятие толерантного внутриглазного давления (тВГД). Индивидуальные варианты тВГД могут быть выше или ниже статистической нормы. Толерантное давление снижается при увеличении ликворного давления в зрительном нерве, при ишемии и ослаблении механической структуры головки зрительного нерва. Однако общепризнанного метода определения индивидуального тВГД в настоящее время не существует и его принято заменять понятием «целевое давление» (цВГД).

Целевое ВГД — это предполагаемый безопасный для конкретного больного уровень давления. Наиболее распространенная рекомендация заключается в снижении офтальмотонуса на 25–30 % и более от того уровня, при котором наблюдается

прогрессирование глаукомной оптической нейропатии.

Таким образом, несмотря на существование противоречащих друг другу толкований патогенеза глаукомы, решающую роль в развитии стабилизации глаукомного процесса играет стойкое снижение ВГД до целевого уровня.

«И сегодня внутриглазное давление остается единственным лечимым фактором риска у больных глаукомой» (B. Siesky, A. Harris et al.. J of Current Glaucoma Practice, 2007). Речь идет и о медикаментозной гипотензивной терапии, и о хирургических вмешательствах, направленных на улучшение оттока водянистой влаги из глаза.

PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA PATHOGENESIS: WHICH THEORY IS MORE ACCURATE ?

Nesterov A. P.

✧ **Summary.** In his lecture, dedicated to primary open-angle glaucoma (POAG), the author, relying on the literature data and his own observations, covers the problems of the modern definition and pathogenesis of this disease.

✧ **Key words:** primary open-angle glaucoma (POAG), target pressure, multifactorial disease, primary pathogenic factors, trabecular diaphragm, Schlemm's canal, collector channels, optic nerve head, secondary pathogenic factors.

Сведения об авторах:

Нестеров Аркадий Павлович, профессор, академик РАМН, президент Межрегиональной общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов» Российский государственный медицинский университет, 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1. E-mail: alevtina_st@list.ru.