

Вариабельность циркадных ритмов артериального давления и офтальмотонуса как предикторы прогрессирования глаукоматозного процесса

¹Главное военно-медицинское управление Министерства обороны, Москва

²Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В. Мандрыка Министерства обороны, Москва

Резюме. Представлены данные о недостаточной изученности сердечно-сосудистых факторов в прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы. Приведены результаты современных популяционных исследований, которые выявили влияние гемодинамических факторов в прогрессировании глаукомы, особенно таких как повышенная вариабельность артериального давления и наличие в анамнезе артериальной гипертензии. При этом значительная роль отводится повышенной вариабельности системного артериального давления и ночному снижению артериального давления ниже критических значений. Показано, что до конца не установлено, что более опасно для прогрессирования глаукоматозного процесса – гипотония или гипертония. Рассматривается один из показателей, позволяющих оценивать колебания артериального давления в течение суток, которым является степень ночного снижения артериального давления. Прогрессирование глаукомы более выражено у пациентов с чрезмерной степенью ночного снижения артериального давления. В тоже время артериальная гипертензия и гипотензивная терапия являются предрасполагающими факторами для ночной гипотензии, и как следствие, для прогрессирования глаукомной оптической нейропатии. Показана взаимосвязь между низкими значениями глазного перфузионного давления и развитием, а также прогрессированием глаукомного процесса. Частота развития первичной открытоугольной глаукомы прогрессивно снижается при увеличении диастолического перфузионного давления. Установлено, что низкое перфузионное давление вызывает гибель клеток сетчатки. Агрессивное снижение уровня артериального давления путем назначения гипотензивной терапии вызывает быстрое снижение перфузионного давления и повышает риск развития глаукомы. В тоже время, появление нового показателя оценки глазного кровотока, а именно перфузионного давления, открывает новые горизонты в изучении глаукомной оптической нейропатии. Показано, что суточные изменения перфузионного давления являются системным фактором риска, ответственным за прогрессирование глаукоматозного процесса.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, открытоугольная глаукома, офтальмотонус, перфузионное давление, внутриглазное давление, гипотензивная терапия.

Введение. В настоящее время не прекращаются исследования факторов, влияющих на циркадианные изменения уровней офтальмотонуса. Однако вклад сердечно-сосудистых факторов в прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) до настоящего времени не до конца оценен. Современные популяционные исследования, проводимые на разных расовых группах, показали, что помимо автономных механизмов в повышении уровня внутриглазного давления (ВГД), значительную роль играют и системные гемодинамические реакции, в частности, связанные с колебаниями артериального давления (АД) и наличием в анамнезе артериальной гипертензии (АГ) [18,28]. Однако до конца не установлено, что более опасно для прогрессирования глаукоматозного процесса – гипотония или гипертония [20–22].

Кроме того, нельзя недооценивать циркадные изменения АД в течение суток, так как его повышенная вариабельность и чрезмерное снижение отрицательно сказываются на глазной перфузии [9, 11, 12, 23]. Исследования в этой области не прекращаются, и с недавнего времени внимание ученых было обращено на такой показатель как перфузионное давление (ПерфД). Было

выявлено, что суточные изменения ПерфД являются системным фактором риска, ответственным за прогрессирование глаукоматозного процесса. Установлено, что повышенная суточная вариабельность этого показателя с преимущественным повышением в ночные часы напрямую связана с колебаниями уровня АД [9, 10, 17]. Низкий уровень ПерфД и влияние суточных флюктуаций отрицательно сказываются на глазной гемодинамике, и, как следствие, способствуют прогрессированию глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [14, 26, 27].

Взаимосвязь уровней АД и показателей офтальмотонуса. Начиная с 10-х гг. XX в. и работ R. Kummell [16], продолжают поиски связей между повышенным уровнем АД и глаукомой. С 50-х гг. XX в. эта проблема занимала и советских ученых, однако в их работах или не было найдено корреляции между АД и ВГД вовсе [1] или описывается вклад пониженного АД в прогрессирование глаукомы [3].

Вопрос взаимосвязи уровней АД и показателей офтальмотонуса активно изучался за рубежом, однако в большинстве из исследований повышение уровня АД связан с незначительным увеличением уровня офтальмотонуса [20, 19].

Для оценки кардиоваскулярных факторов в прогрессировании глаукомы N. Orzalesi et al. [22] изучили 2879 истории болезни пациентов ПОУГ и 973 человек контрольной группы. Средний уровень систолического АД (САД) составил 139,2 мм рт. ст. у пациентов ПОУГ, а в группе контроля 137,1 мм рт. ст. ($p < 0,001$), средний уровень диастолического АД (ДАД) – 82,4 мм рт. ст. у пациентов, страдающих ПОУГ, против 81,5 мм рт. ст. в группе контроля ($p < 0,001$). Небольшая величина различий между группами сохранилась после поправки на возраст, пол и наследственность. У пациентов, страдающих ПОУГ был выявлен «высокий» и «очень высокий» сердечно-сосудистый риск: 63% против 55% в группе контроля ($p = 0,005$).

С другой стороны, существуют исследования, в которых более высокий риск прогрессирования глаукомы был связан с низким уровнем АД, что особенно актуально для глаукомы нормального давления (ГНД) [28]. Одним из самых крупных исследований на белой популяции и самым крупным в Европе стало поперечное и популяционное исследование Thessaloniki Eye Study (1999–2005). В нем приняли участие 2554 человек из всего населения Салоников (Греция) в возрасте 60 лет и старше с долей работающих – 71%. Авторы доказали, что ДАД < 90 мм рт. ст. связано с большим глаукомным изменением диска зрительного нерва (ДЗН), чем более высокие его значения ($p < 0,05$). В то же время агрессивная антигипертензивная терапия (быстрое и значительное понижение уровня АД) вызывает прогрессирование глаукомы. Также было обнаружено, что ночная гипотензия, возникающая у больных АГ на фоне приема гипотензивных препаратов, приводит к уменьшению кровотока в области ДЗН и играет роль в развитии глаукомной оптической нейропатии (ГОН).

По данным литературы [11, 12, 23] известно и о влиянии лабильности АД на прогрессирование и течение глаукоматозного процесса. Одним из показателей, позволяющих оценивать колебания АД в течение суток, является степень ночного снижения АД (СНСАД). Так, прогрессирование глаукомы более выражено у пациентов с чрезмерной СНСАД [23]. В то же время АГ и гипотензивная терапия являются predisposing факторами для ночной гипотензии, и как следствие, для прогрессирования ГОН [11, 12].

J. Flammer et al. [23] приводит данные о том, что гипотония и, в частности ночное понижение АД, могут быть более важными факторами в прогрессировании ПОУГ, чем повышение АД. Многие исследователи [11, 13, 14] отмечают прямую зависимость между изменениями общей гемодинамики и прогрессированием ГОН. При этом значительная роль отводится повышенной вариабельности системного АД и ночной артериальной гипотензии, т.е. ночному снижению АД ниже критических значений.

М.И. Козлова [5] установила, что прогрессирование ГОН сопряжено с повышением коэффициента вариабельности АД днем и ночью в пределах 15 мм рт. ст. и выше и повышением пульсового давления более

65 мм рт. ст. В.П. Еричев с соавт. [4] обнаружили, что повышенная вариабельность САД в течение суток, а также выраженное снижение средне-ночных величин ДАД являются факторами прогрессирования ГОН. В то же время ночная артериальная гипотензия способствует снижению перфузионного давления, которое следует рассматривать как самостоятельный фактор риска прогрессирования ГОН.

В настоящее время все больше исследователей склоняется к необходимости оценки помимо уровня ВГД еще и перфузионного давления, как предвестника риска прогрессирования глаукомы [2, 6, 15].

Современные исследования показали взаимосвязь между низкими значениями глазного перфузионного давления и развитием и прогрессированием глаукомного процесса. Также было показано, что частота развития ПОУГ прогрессивно снижается при увеличении диастолического перфузионного давления [15]. Аналогичные данные были подтверждены и в популяционных исследованиях [19, 20, 26].

Низкое перфузионное давление вызывает гибель клеток сетчатки, что нашло отражение в некоторых работах. Так, Thessaloniki Eye Study (Греция, 1999–2005,) подтвердило, что агрессивное снижение уровня АД путем назначения гипотензивной терапии вызывает быстрое снижение перфузионного давления и повышает риск развития глаукомы [28].

Влияние уровней перфузионного давления на прогрессирование глаукомы. Существуют различные исследования, посвященные колебаниям ПерфД в течение суток (табл.). В частности, J. Choi et. al. [7] оценивали ПерфД в течение 24 ч у 132 пациентов с ГОН на основании данных СНСАД. Было установлено, что более низкое среднее значение ПерфД у пациентов «овердипперов» ($p < 0,05$), а суточные колебания среднего ПерфД положительно коррелировали с изменениями индексов полей зрения ($R^2 = 0,056$ с MD, $R^2 = 0,038$ с CPSD; $p < 0,05$) [9]. Позже 2007 г., этой же группой авторов при обследовании 113 пациентов (54 мужчин и 53 женщин в возрасте $55 \pm 15,1$ лет) с диагностированной ГНД, было установлено, что колебания ПерфД являются самым последовательным фактором для оценки тяжести и прогрессирования глаукомы [10]. Так, у пациентов с большим разбросом показателей ПерфД в течение суток были выявлены наибольшие изменения полей зрения и ДЗН. В частности, колебание уровня ПерфД на 1 мм рт. ст. вызывает уменьшение SD на 0,47 dB ($p = 0,036$). Авторы предположили, что эта флюктуация ПерфД приводит к ишемии ДЗН. По данным K.R. Sung et al. [27], которые в течение 4-х лет обследовали 101 пациента (48 мужчин и 53 женщины, среднего возраста $54,2 \pm 11,9$ лет) также были получены результаты, свидетельствующие о том, что колебания ПерфД являются наиболее последовательным прогностическим фактором прогрессирования глаукомы. Увеличение перфузионного давления на 1 мм рт. ст. связано с повышением риска прогрессирования глаукомы на 27%.

Наибольший интерес авторов при изучении ПерфД нацелен на изучение состояния пациентов с ГНД, в то

Исследования и их результаты, посвященные изучению циркадных ритмов уровней ПерфД

Авторы	Год работы	Группы (количество, возраст), абс.	Результат
Liu J. [19]	2003	32 здоровых 16 (18–25 лет) 16 (47–74 лет)	ПерфД повышено ночью во всех группах; ночное повышение более выражено в старшей возрастной группе
Kida et al. [15]	2008	30 здоровых 15 (20–25 лет) 15 (50–80 лет)	нет существенной разницы между дневным и ночным ПерфД у пациентов старшей группы; снижение ночного ПерфД у молодых
Sehi M. [26]	2011	14 нелеченых ПОУГ 14 здоровых	дневное повышение ПерфД в двух группах; изменения ПерфД ниже при ПОУГ
Choi et al. [9]	2006	132 ГНД	колебания ПерфД связаны со значительной СНСАД; более низкое ПерфД у «овердипперов»
Choi et al. [10]	2007	113 ГНД	вариабельность ПерфД ассоциирована с дефектами полей зрения
Sung et al. [27]	2009	101 ГНД	колебания ПерфД ассоциированы с прогрессированием изменений полей зрения;
Jurgens C. [14]	2012	70 ПОУГ	значительное снижение ПерфД в первой половине дня связано со значительным снижением САД и ДАД; АД влияет на глазное кровообращение и, следовательно, прогрессирование глаукомы
Ramli et al. [25]	2013	72 ГНД 55 здоровые	САД, ДАД, срАД, ПерфД ниже у пациентов с ГНД

время как исследований по оценке флюктуации ПерфД у больных с ПОУГ опубликовано не так много. В одной из них С. Jurgens [14] изучал соотношение системного АД с колебаниями уровней ВГД и ПерфД посредством прибора для домашнего 24-часового мониторинга ВГД в течение шести месяцев. Было обнаружено, что для ПерфД были характерны четыре фазы колебаний (7–12 ч, 12–18 ч, 18–22 ч и 22–7 ч). Между 7–12 ч утра уровень глазного ПерфД, САД и ДАД были значительно ниже, по сравнению со всеми другими фазами ($p < 0,05$), тогда как уровень ВГД в это время не изменялся. Однако, с 18–22 ч уровень ВГД был низким ($p < 0,05$), а глазное ПерфД достигло максимального значения. Значительное понижение уровня ПерфД в первой половине дня было связано со значительным снижением САД и ДАД. Кроме того, нормальные значения уровня ВГД утром, и значительное его уменьшение вечером, не влияло на глазное ПерфД. Это доказывает, что АД влияет на глазное кровообращение и, следовательно, прогрессирование глаукомы.

Заключение. Установлено, что в прогрессировании глаукомы помимо средних уровней АД и ВГД большую роль играют дополнительные факторы. Продолжает увеличиваться число исследований, определяющих необходимость изучения гемодинамических нарушений в прогрессировании глаукоматозного процесса, а именно, изучение колебаний уровней АД в течение суток. Так или иначе, эти колебания сказываются на флюктуации ПерфД, что особенно четко прослеживается в группах пациентов ГНД.

Литература

- Батарчуков, Р.А. Наблюдения над клиническим течением глаукомы у гипертоников / Р.А. Батарчуков // Вестн. офтальмологии. – 1950. – Т. 29. – № 1. – С. 3–8.
- Борисова, С.А. Гемодинамические и функциональные изменения у больных ПОУГ и в процессе реабилитации: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Борисова. – М., 1999. – 24 с.
- Бунин, А.Я. О критическом уровне системного артериального давления при назначении сосудорасширяющих препаратов / А.Я. Бунин, Л.А. Кондэ // Вестн. офтальмологии. – 1983. – № 3. – С. 17–20.
- Еричев, В.П. Особенности системной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой, компенсированным внутриглазным давлением и нестабилизированным течением / В.П. Еричев, И.В. Козлова, А.С. Макарова // Глаукома. – 2013. – № 3 (11). – С. 22–25.
- Козлова, М.И. Особенности системной, церебральной и глазной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой при гипертонической болезни: дис. ... канд. мед. наук / М.И. Козлова. – Ростов н/Д, 2009. – 175 с.
- Соболева, И.А. Характер изменения органа зрения у больных с артериальной гипотензией / И.А. Соболева // Междунар. мед. журн. – 2000. – № 6 (3). – С. 59–61.
- Choi, J. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: A risk factor for normal tension glaucoma / J. Choi, J. Jeong, M.S. Kook // Invest. Ophthalmol. Visual Sci. – 2006. – Vol. 47 (3). – P. 831–836.
- Choi, J. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma / J. Choi, H.K. Kyung, J. Jeong // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2007. – Vol. 48 (1). – P. 104–111.
- Graham, S.L. Central blood pressure, arterial waveform analysis, and vascular risk factors in glaucoma / S.L. Graham [et al.] // J. Glaucoma. – 2013. – Vol. 22 (2). – P. 98–103.
- Hayreh, S.S. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders / S.S. Hayreh, M.B. Zimmerman, P. Podhajsky // Am. J. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 117. – P. 603–624.
- Hayreh, S.S. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders / S.S. Hayreh, P. Podhajsky, M.B. Zimmerman // Ophthalmologica. – 1999. – Vol. 213. – P. 76–96.
- Hayreh, S.S. The role of age and cardiovascular disease in glaucomatous optic neuropathy / S.S. Hayreh // Surv. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 43(1). – P. 27–42.

13. Hulsman, C.A. Blood pressure, arterial stiffness, and open-angle glaucoma: the Rotterdam study / C.A. Hulsman, J.R. Vingerling, A. Hofman // Arch. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 125. – P. 805–812.
14. Jurgens, C. Relationship of systemic blood pressure with ocular perfusion pressure and intraocular pressure of glaucoma patients in telemedical home monitoring / C. Jurgens, R. Grossjohann // Med. Sci. Monit. – 2012. – № 18 (11). – P. 85–89.
15. Kida, T. Effect of aging on nocturnal blood flow in the optic nerve head and macula in healthy human eyes / T. Kida, J.H. Liu // J. Glaucoma. – 2008. – № 17 (5). – P. 366–371.
16. Kummell, R. Untersuchungen u'ber Glaukom und Blutdruck / R. Kummel // Graefes. Arch. Ophthalmol. – 1911. – Vol. 79. – P. 183–209.
17. Leske, M.C. Predictors of long-term progression in the Early Manifest Glaucoma Trial / M.C. Leske, A. Heijl, L. Hyman // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114. – P. 1965–1972.
18. Leske, M.C. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies / M.C. Leske, S.Y. Wu, A. Hennis, BESs Study Group // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115. – P. 85–93.
19. Liu, J. Laboratory assessment of diurnal and nocturnal ocular perfusion pressures in humans / J. Liu, P.A. Gokhale // J. Ocular Pharm. Therap. – 2003. – № 19 (4). – P. 291–297.
20. Mitchell, P. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: The Blue Mountains Eye Study / P. Mitchell, A.J. Lee, E. Rochtchina // J. Glaucoma. – 2004. – Vol. 13. – P. 319–326.
21. Mitchell, P. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study / P. Mitchell, W. Smith, K. Attebo // Ophthalmology. – 1996. – Vol. 103. – P. 1661–1669.
22. Orzalesi, N. Vascular risk factors in glaucoma: the results of a national survey / N. Orzalesi, L. Rossetti, S. Omboni // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 245. – P. 795–802.
23. Pache, M. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma / M. Pache, J. Flammer // Surv. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 51. – P. 179–212.
24. Quigley, H.A. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER / H.A. Quigley, S.K. West, J. Rodriguez // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119. – P. 1819–1826.
25. Ramli, N. Low nocturnal ocular perfusion pressure as a risk factor for normal tension glaucoma / N. Ramli, B.S. Nurull, N.N. Hairi // Prev. Med. – 2013. – № 57. – P. 47–49.
26. Sehi, M. The association between diurnal variation of optic nerve head topography and intraocular pressure and ocular perfusion pressure in untreated primary open-angle glaucoma / M. Sehi, J.G. Flanagan, L. Zeng // J. Glaucoma. – 2011. – № 20 (1). – P. 44–50.
27. Sung, K.R. Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression / K.R. Sung, S. Lee, S.B. Park // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2009. – № 50 (11). – P. 5266–5274.
28. Topouzis, F. Association of blood pressure status with the optic disk structure in non-glaucoma subjects: the Thessaloniki Eye Study / F. Topouzis, A.L. Coleman, A. Harris // Am. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 142. – P. 60–67.

Yu.V. Ovchinnikov, V.A. Kuroyedov, N.A. Baranova

Circadian rhythm variability of blood pressure and intraocular pressure as predictor of glaucoma's progression

Abstract. *Currently, the contribution of cardiovascular factors in the progression of primary open angle glaucoma is poorly examined. Modern population-based studies have detected the impact of hemodynamic factors in the progression of glaucoma, especially such factors as increased variability of blood pressure and a history of hypertension. A significant role is featured to the increased variability in systemic blood pressure and nocturnal blood pressure decrease below the critical values. However, it not fully determined what is more dangerous for the progression of glaucomatous process – hypotension or hypertension. One of the indicators to measure blood pressure fluctuations during the day and night is the degree of blood pressure lowering. The progression of glaucoma is more pronounced in patients with excessive degree of night BP reduction. At the same time, hypertension and antihypertensive therapy is the predisposing factor for night hypotension, and as a consequence, to the progression of glaucomatous optic neuropathy. Recent studies have shown a correlation between low values of ocular perfusion pressure and the development and progression of glaucomatous process. The incidence of primary open angle glaucoma progressively decreases with increasing diastolic perfusion pressure. Low perfusion pressure causes the death of retinal cells. Aggressive lowering of blood pressure by the appointment of antihypertensive therapy causes a rapid decrease in perfusion pressure and increases the risk of developing glaucoma. At the same time, the emergence of the new evaluation indicator of ocular blood flow and perfusion pressure is breaking new ground in the study of glaucomatous optic neuropathy. Daily perfusion pressure is a risk factor for the system responsible for the progression of glaucomatous process.*

Key words: *arterial hypertension, blood pressure, open angled glaucoma, ophthalmotonus, perfusion pressure, intraocular pressure, antihypertensive therapy.*

Контактный телефон: +7-926-017-79-78; e-mail: nataliabaranova86@gmail.com