

Особенности вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы у больных глаукомой нормального давления



Н. И. Курышева



В. Н. Трубилин



М. А. Царегородцева



Т. Я. Рябова*



В. Н. Шлапак*



Е. Ю. Иртегова

Центр офтальмологии ФМБА России, Москва, Россия

*ФГУП Научно-технический центр радиационно-химической безопасности и гигиены ФМБА России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить особенности вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы при глаукоме нормального давления (ГНД) по сравнению с ПОУГ.

Методы. Путем фотоплетизмографии определены показатели, отражающие состояние вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы у 30 больных ГНД, 30 больных ПОУГ и 22 здоровых лиц (контрольная группа) после проведения пробы с локальным охлаждением. Сравнительному анализу были подвергнуты несколько параметров, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы в трех группах больных.

Результаты. Из исследуемых параметров три показали преобладание симпатической иннервации сердечно-сосудистой системы в обеих группах больных глаукомой по сравнению с контролем. Результаты пробы с локальным охлаждением выявили существенное повышение активности симпатической иннервации у больных ГНД, что достоверно отличало этих больных от ПОУГ и группы контроля.

Заключение. Проведенные исследования выявили преобладание симпатической иннервации сердечно-сосудистой системы у больных глаукомой в целом. Результаты пробы с локальным охлаждением свидетельствуют о наличии первичной сосудистой дисрегуляции у больных ГНД.

Ключевые слова: глаукома нормального давления, первичная открытоугольная глаукома, сердечно-сосудистая система, симпатическая иннервация

ABSTRACT

N. I. Kuryshева, V. N. Trubilin, M. A. Tsaregorodtseva, T. Ya. Ryabova, V. N. Shlapak, E. Yu. Irtegorova

Autonomic innervation of the cardio-vascular system in normal tension glaucoma patients

Purpose: To determine whether there is any difference in autonomic innervation of the cardio-vascular system in normal tension glaucoma (NTG) patients and primary open angle glaucoma (POAG) patients.

Methods: 30 NTG patients, 30 POAG patients and 22 control group patients underwent photoplethysmography following cold provocation testing. Several parameters showing cardio-vascular innervation have been evaluated and compared in three groups.

Results: The three selected parameters demonstrated the dominance of the sympathetic nervous system over parasympathetic nervous system in both glaucoma groups (NTG and POAG) and not in the control group. In contrast to POAG and the control group, the NTG patients showed strong increase in sympathetic nervous system activity following the cold provocation test.

Conclusion: Our studies revealed the dominance of sympathetic innervation in glaucoma patients in general. The cold provocation test results strongly suggest primary vascular dysregulation in NTG patients.

Key words: normal tension glaucoma, vascular dysregulation, cold provocation, autonomic nervous system

Глаукома нормального давления (ГНД) представляет собой наиболее сложное в плане диагностики и лечения заболевание. В многоцентровом исследовании, посвященном ГНД [5], впервые было показано, что даже при снижении офтальмотонуса у этой категории больных глаукомная оптиконеуропатия (ГОН) продолжает прогрес-

сировать. Полагают, что существует две группы факторов, отвечающих за развитие ГОН при нормальном внутриглазном давлении (ВГД): 1) сосудистая дисфункция (дисрегуляция), приводящая к хронической ишемии ДЗН, 2) механическая дисфункция, приводящая к поражению решетчатой мембраны склеры и ущемлению в ней аксонов зрительного нерва. Общеизвестным является тот факт, что для глаукомы с высоким давлением наиболее характерна именно механическая дисфункция, в то время как для развития ГНД на первый план выступает сосудистая дисрегуляция. Между тем, известно, что хроническая ишемия играет важную роль в развитии любой формы глаукомы, в том числе и при высоком ВГД [3, 7, 10, 11]. Закономерно возникает вопрос, является ли недостаточное кровоснабжение сетчатки и зрительного нерва особенностью ГНД? Существуют ли особенности общей регуляции кровотока, характерные именно для больных ГНД? В работах последних лет показана роль сосудистой дисрегуляции в прогрессировании ГНД [8, 13, 14, 16-18], что объединяет это заболевание с такими формами патологии, как мигрень, вазоспазм, артериальная гипертензия и гипотония, в том числе ночные снижения артериального давления [7, 12, 15]. Было замечено также, что у больных с ишемическими заболеваниями зрительного нерва имеется связь регуляции глазного кровотока с показателями сердечного и дыхательного ритмов, которые непосредственно связаны с особенностями вегетативной иннервации [1]. Избыточная активность симпатического звена вегетативной нервной системы — одна из возможных причин, ведущих как к первичной сосудистой дисрегуляции, так и к снижению перфузионного давления в сосудах сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи. Дисбаланс вегетативной нервной системы проявляется в наибольшей степени в ходе провокационных тестов, главным из которых является холододовая [14]. Патологическая реакция на охлаждение у больных глаукомой, в том числе и при ГНД, была продемонстрирована нами ранее [2, 3]. В недавних работах также было показано снижение периферического кровотока у больных ГНД при холододовой пробе [6, 9]. Вместе с тем ни в одном исследовании ранее не приводилось доказательств достоверных отличий вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных ГНД и первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

Цель настоящей работы: изучить особенности вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы при глаукоме нормального давления (ГНД) по сравнению с ПОУГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением в течение года находились 30 пациентов с развитой стадией ГНД. Группу сравнения составили 30 пациентов с первичной от-

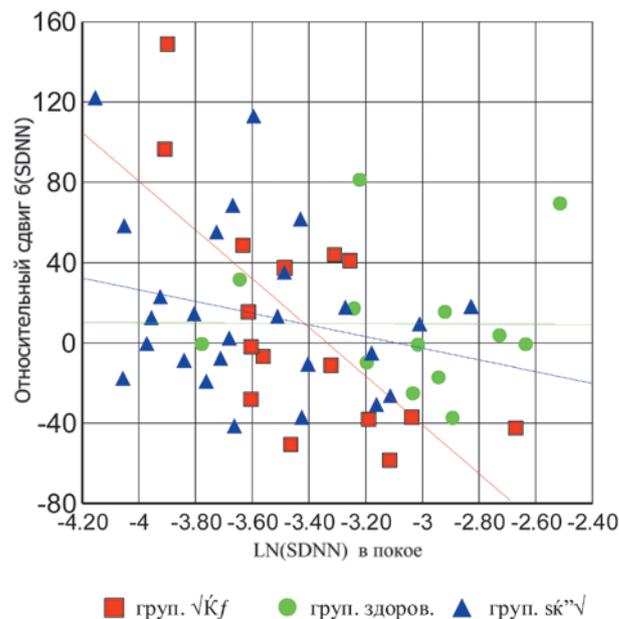


Рисунок 1. Линии регрессии для показателя SDNN. Линии красного, синего и зеленого цветов на графике демонстрируют сдвиг (направление и степень изменений) показателя SDNN после проведения пробы с локальным охлаждением для групп ГНД, ПОУГ и контроля, соответственно.

крытоугольной глаукомы (ПОУГ) с аналогичной стадией заболевания. Контрольную группу составили 22 соматически здоровых обследуемых, не страдающих офтальмопатологией. Из контроля были исключены лица, имеющие в анамнезе признаки первичной или вторичной сосудистой дисрегуляции (мигрень, болезнь Рейно, вазоспазм, нейроциркуляторная дистония). Возраст больных колебался от 46 до 65 лет, мужчин было 24, женщин — 36.

Всем пациентам проводили полное диагностическое обследование на глаукому, включающее конфокальную лазерную сканирующую офтальмоскопию с использованием HRT II (Heidelberg Engineering), оптическую когерентную томографию на приборе Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec) и стандартную автоматизированную периметрию (Humphrey, Carl Zeiss Meditec) по пороговой программе 30-2. Глаукому нормального давления диагностировали у больных с признаками глаукомной оптиконеуропатии (ГОН), подтвержденными данными офтальмоскопии и методами визуализации ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), а также результатами стандартной автоматизированной периметрии при условии нормального ВГД (роговично-компенсированное ВГД ниже 21 мм рт.ст), что было подтверждено при нескольких измерениях в течение трех дней путем тонометрии по Маклакову, пневмотонометрией и исследованиями на анализаторе биомеханических свойств глаза (ORA, Reichert Inc.,

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Группы больных	IOPсс мм. рт. ст.	ВГД (по Ма-клакову)	Периметрия		Пахи-метрия (мкН)	HRT				OCT		
			Md (dB)	PSD (dB)		Disk Area	Cup Volume	Rim Volume	Lin. C/D Ratio	S avg	I avg	Avg Thick.
ГНД (50 глаз)	18,7 ±2,8	18,3 ±3,2	-1,64 ±2,56	2,49 ±1	38,4 ±9,45	2,322 ±0,14	0,202571 ±0,05	0,393652 ±0,073	0,570435 ±0,005	91,773 ±7,8	101,772 ±8,53	81,474 ±5,7
ПОУГ (53 глаза)	24,3 ±3,6	23,0 ±4,3	-1,80389 ±0,783	3,127 ±0,754	540,6 ±13,045	2,16 ±0,247	0,217714 ±0,06	0,36919 ±0,06	0,56219 ±0,067	89,615 ±8,25	101,846 ±7,02	79539 ±4,768
Группа контроля (44 глаза)	16,4 ±1,8	17,6 ±2,1	-0,87 ±0,23	1,695 ±0,532	563 ±10,135	2,2375 ±0,17	0,0995 ±0,06	0,4435 ±0,053	0,25 ±0,06	81,5 ±7,9	136,5 ±8,3	98,24 ±4,8

Примечание: IOPсс — роговично-компенсированное внутриглазное давление, измеренное на анализаторе биомеханических свойств глаза (ORA). Здесь и далее запись ±х обозначает величину доверительного интервала для средне-группового значения показателя.

Таблица 2. Показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных глаукомой

Показатель ВСР	Группы больных		
	ГНД	ПОУГ	Контроль
SDNN	0,035±0,01 с*	0,028±0,004 с**	0,052±0,012 с
HF	243±79 мс ² *	216±87 мс ² *	429±82 мс ²
IBP	315±86 у.е.*	435±111 у.е.**	184±116 у.е.
S	1,81±0,23 у.е.	4,05±0,58 у.е.**	1,57±0,24 у.е.
LF	238±75 мс ² *	236±117 мс ² *	1337±1201 мс ²

Примечание: * — p<0,05 (по сравнению с контролем); ** p<0,001 (по сравнению с контролем)

Таблица 3. Величина и направленность относительных средне-групповых сдвигов отобранных показателей, характеризующих вегетативную регуляцию, после проведения холодовой пробы

№ п/п	Показатели, характеризующие вегетативную регуляцию (А)	Относительный сдвиг показателей после холодовой пробы, %		
		Группа с ГНД	Группа с ПОУГ	Контроль
1	SDNN*	-1.7	12.2	10.4
2	HF*	-3.0	16.2	96.8
3	LF*	-34.6	39.0	11.0
4	S*	75.8	-30.9	26.7
5	IBP*	22.8	-15,0	9.4

Примечание: В таблице приводятся только достоверно отличающиеся друг от друга (по группам обследуемых пациентов) показатели (p<0,05); отрицательный знак указывает на уменьшение (отрицательную направленность) абсолютных значений параметров после проведения холодовой пробы; * пояснения в тексте

США). Клиническая характеристика исследуемых групп приведена в таблице 1.

У всех пациентов было исследовано функциональное состояние сердечно-сосудистой системы до и после проведения нагрузочной пробы (см. ниже) на аппаратно-программном комплексе «Ритм-МЭТ», разработанном во ФГУП НТЦ РХБГ (ФМБА, Россия). Метод основан на определении вариабельности сердечного ритма и является на сегодня наиболее информативным с точки зрения количественной оценки активности различных звеньев вегетативной нервной системы.

В качестве источника кардиоинформации в комплексе используется фотоплетизмограмма, регистрация которой проводится инфракрасным датчиком с фаланги пальца. Метод позволяет анализировать изменения светопрозрачности тканей в зависимости от их кровенаполнения. В соответствии с международным стандартом (Heart rate variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use, 1996), учитывались следующие показатели:

SDNN — показатель суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения и отражающий все циклические компоненты, ответственные за вари-

бельность сердечного ритма в течение периода записи. Уменьшение значения SDNN указывает на смещение баланса вегетативной нервной системы в сторону преобладания симпатической активности, а резкое снижение — свидетельствует о значительном напряжении регуляторных систем сердечно-сосудистой системы.

HF — показатель спектральной мощности дыхательных волн сердечного ритма, отражающий уровень активности дыхательного центра. Снижение показателя указывает на увеличение тонууса симпатической иннервации.

LF — показатель спектральной мощности медленных волн, отражающий активность вазомоторного центра (состояние системы регуляции сосудистого тонууса). Снижение показателя указывает на увеличение тонууса симпатической иннервации.

S — показатель, характеризующий степень напряжения регуляторных систем, в частности уровень активности механизмов симпатической регуляции.

ИВР — индекс вегетативной регуляции — показатель, использующийся для оценки деятельности вегетативной нервной системы. Повышение ИВР свидетельствует об активации симпатической регуляции, понижение ИВР — парасимпатической регуляции.

В качестве провокационного теста в данном исследовании применялась проба с локальным охлаждением: кисть руки пациента погружалась в холодную воду (+4°C) с мелкими кусочками льда; дополнительно кисть обкладывалась полиэтиленовыми пакетами со льдом на 30 секунд. По окончании холодовой пробы вновь проводилась регистрация кардиоинтервалов.

В соответствии с международными стандартами, признаками повышения активности симпатической нервной системы и неблагоприятными для прогноза заболеваний, связанных с сердечно-сосудистой дисрегуляцией, являются снижение показателей SDNN, мощности HF и LF, а также возрастание показателя ИВР.

Статистическая обработка полученных данных. В данном исследовании применен метод сравнения линий регрессии [4]. Исходя из известных физиологических представлений, был проведен выбор показателей вегетативной регуляции, по которым возможно достоверное разделение групп пациентов с ГНД и ПОУГ. При этом первым необходимым шагом в поиске указанных показателей была оценка направленности средне-групповых сдвигов или отличий показателей после проведения холодового теста по сравнению с исходными данными, что продемонстрировано на рисунке 1 на примере показателя SDNN. Далее учитывали величину сдвига (насколько изменялся показатель после проведения холодового теста), а также величину среднеквадратического отклонения. И, наконец, отобранные показатели были подвергнуты статистической обработке на предмет достоверного различия между группами.

Заключение о том, что реакция на холодовую пробу у пациентов с ГНД и ПОУГ статистически достоверно различается было сделано на основе отрицательного результата статистической проверки на совпадение линий регрессии, представляемых в виде:

$$\begin{aligned}\delta \bar{A}_{\text{ГНД}}(A_{\text{нок}}) &= a_{\text{ГНД}} + b_{\text{ГНД}}(A_{\text{нок}} - \bar{A}_{\text{ГНД}}^{\text{нок}}), \\ \delta \bar{A}_{\text{ПОУГ}}(A_{\text{нок}}) &= a_{\text{ПОУГ}} + b_{\text{ПОУГ}}(A_{\text{нок}} - \bar{A}_{\text{ПОУГ}}^{\text{нок}}),\end{aligned}$$

где: $\delta \bar{A}_{\text{ГНД}}(A_{\text{нок}})$, $\delta \bar{A}_{\text{ПОУГ}}(A_{\text{нок}})$ — среднее значение относительного сдвига показателя A после холодовой пробы для групп ГНД и ПОУГ, соответственно; $a_{\text{ГНД}}$, $b_{\text{ГНД}}$, $a_{\text{ПОУГ}}$, $b_{\text{ПОУГ}}$ — коэффициенты линий регрессии, $\bar{A}_{\text{ГНД}}^{\text{нок}}$, $\bar{A}_{\text{ПОУГ}}^{\text{нок}}$ — средне-групповые значения показателя A для групп ГНД и ПОУГ, соответственно.

Проверка на совпадение линий регрессии проводилась в соответствии с методом, реализованном в статистическом пакете «Биостатистика для Widows».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование выявило снижение показателя суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения (SDNN) и спектральной мощности дыхательных волн (HF) у больных глаукомой обеих групп (ГНД и ПОУГ) по сравнению с контролем (табл. 2). Индекс вегетативной регуляции (ИВР) у больных глаукомой, напротив, был достоверно выше, чем в контроле. Показатель S, характеризующий степень напряжения регуляторных систем, при ГНД оказался достоверно ниже, чем при ПОУГ, практически не отличаясь от контроля.

Спектральная мощность медленных волн, отражающая активность вазомоторного центра (LF), при ГНД практически не отличалась от аналогичного показателя у пациентов с ПОУГ и была значительно снижена по сравнению с контролем (табл. 2). Таблица 3 демонстрирует величину и направленность относительных средне-групповых сдвигов анализируемых показателей, характеризующих вегетативную регуляцию, после проведения холодовой пробы. Применение метода сравнения линий регрессии позволило установить факт статистической достоверности разделения групп пациентов с ГНД и ПОУГ по показателям SDNN ($p=0.002$), HF ($p=0.044$) и ИВР ($p=0.009$) (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что нарушения вегетативной регуляции присущи не только больным ГНД, но также и пациентам с ПОУГ. Так, показатели variability сердечного ритма (SDNN) и спектральной мощности дыхательных волн (HF) оказались в равной степени сниженными в обеих группах по сравнению с контролем, что говорит о преобладании тонууса симпатического отдела вегетативной нервной системы над парасимпатическим. Такие показатели, как индекс вегетативной регуляции (ИВР) и показатель, характеризующий сте-

пень напряжения регуляторных систем (S), при ПОУГ оказались выше, чем при ГНД и в контроле, что указывает на преобладание симпатической иннервации при ПОУГ по сравнению с ГНД. Можно предположить, что для глаукомы в целом характерен выявленный дисбаланс вегетативных влияний на сердечно-сосудистую систему с преобладанием тонуса симпатической иннервации. Тем не менее, это еще не свидетельствует о сосудистой дисрегуляции, под которой понимают неадекватное сужение или недостаточное расширение артерий, артериол и капилляров в результате сдвига сосудистой регуляции в сторону влияния симпатической нервной системы в ответ на триггерный фактор, главным образом на охлаждение [6].

Наиболее важным результатом настоящего исследования явилось выраженное повышение активности симпатической вегетативной нервной системы у больных ГНД в ответ на охлаждение. Именно у пациентов основной группы было отмечено изменение основных показателей вариабельности сердечного ритма (SDNN, HF, LF, S и ИВР) после проведения холодного теста, что достоверно отличало их от больных ПОУГ. Активация симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему у больных ГНД после проведения холодного теста по сравнению с контролем была отмечена нами ранее [3]. В настоящем исследовании было обнаружено отличие больных ГНД от пациентов с ПОУГ, что является весьма существенным с позиции патогенеза ГНД. Известно, что повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы в ответ на провокационный тест характерно для лиц, страдаю-

щих первичной сосудистой дисрегуляцией (ПСД). Развитие ГНД связывают с возможной сосудистой дисрегуляцией [12], однако на сегодня этот факт не является абсолютно бесспорным, а потому ГНД рассматривают как форму открытоугольной глаукомы, и ее лечение ничем не отличается от терапии ПОУГ. Новые данные, свидетельствующие о влиянии сосудистых факторов на развитие ГОН при глаукоме нормального давления, представляются особенно актуальными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование впервые выявило особенности вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы у больных ГНД, которые достоверно отличают этих пациентов от больных ПОУГ. Можно предположить, что нарушения вегетативной иннервации, лежащие в основе первичной сосудистой дисрегуляции, являются важной причиной развития ГНД, но не ее специфическим признаком. Дисбаланс вегетативной нервной системы у больных ПОУГ также является фактором риска неблагоприятного течения ГОН. В любом случае полученные результаты убедительно свидетельствуют о роли первичной сосудистой дисрегуляции в патогенезе ГНД. Данный вывод носит важный практический характер: при выявлении ГНД (или при подозрении на нее) полезным является исследование вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, поскольку это позволит определить прогноз и подобрать более адекватную терапию, а также сформулировать рекомендации пациенту по образу жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакшинский П.П. Механизмы интегральной регуляции глазного кровотока // Глаукома. – 2007. – № 1. – С. 47-58.
2. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия, М., 2006-135 с.
3. Курышева Н.И., Царегородцева М.А., Иртегова Е.Ю. и др. Глазное перфузионное давление и первичная сосудистая дисрегуляция у больных глаукомой нормального давления // Глаукома. – 2011. – № 3. – С. 11-16.
4. Стентон Гланц Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М., Практика, 1999. – 459с.
5. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures // Am. J. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 126, № 4. – P. 487-497.
6. Drance S., Douglas G., Wijsman K., et al. Response of blood flow to warm and cold in normal and low-tension glaucoma patients // Am. J. Ophthalmol. – 1988. – Vol. 105, № 1. – P. 35-39.
7. Drance S., Anderson DR, Schulzer M & Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. // Am. J. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 131. – P. 699-708.
8. Galassi F, Sodi A, Ucci F, et al. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study // Arch. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 121, № 12. – P. 1711-1715.
9. Gasser P & Flammer J. Blood-cell velocity in the nailfold capillaries of patients with normal-tension and high-tension glaucoma // Am. J. Ophthalmol. – 1991. – Vol. 5, № 1. – P. 585-588.
10. Grunwald J, Piltz J, Hariprasad S., et al. Optic nerve and choroidal circulation in glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1998. – Vol. 39, № 12. – P. 2329-2336.
11. Findl O., Rainer G., Dallinger S. et al. Assessment of optic disc blood flow in patients with open-angle glaucoma // Am. J. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 130, № 5. – P. 589-596.
12. Flammer J., Haefliger I., Orgül S., et al. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? // J. Glaucoma. – 1999. – Vol. 8, № 3. – P. 212-219.
13. Flammer J., Orgül S., Costa V., et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma // Prog. Retin. Eye Res. – 2002. – Vol. 21, № 3. P. 359-393.
14. Fuchsja. ger-Mayrl G, Wally B, Georgopoulos M et al. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2004. – Vol. 45, № 3. – P. 834-839.
15. Hayreh S. Factors influencing blood flow in the optic nerve head. J. Glaucoma. – 1997. – Vol. 6, № 2. – P. 412-425.
16. Pache M., Schwarz H., Kaiser H., et al. Elevated plasma endothelin-1 levels and vascular dysregulation in patients with rheumatoid arthritis // Med. Sci. Monit. – 2002. – Vol. 8, № 3. – P. 616-619.
17. Satilmis M., Orgül S., Doubler B., et al. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure // Am. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 135, № 5. – P. 664-669.
18. Zink J., Grunwald J., Piltz-Seymour J., et al. Association between lower optic nerve laser Doppler blood volume measurements and glaucomatous visual field progression // Br. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 135, № 12. – P. 1487-1491.