

УДК 616.12-009.861: 617.7-007.681

Синдром Фламмера

КАНЧЕНСКА К., д.м.н., глаукоматолог¹;

РИЧ Р., профессор клинической офтальмологии, почетный заведующий кафедрой офтальмологии Клинического исследовательского центра, заведующий офтальмологическим отделением Центра Эйхорнов; председатель научно-консультативного совета Фонда глаукомы²;

ТРАВЕРСО К.Э., профессор и заведующий Университетской офтальмологической клиники Генуи и медицинского отделения Университета Сан-Марино³;

КИН Д.М., профессор, глаукоматолог кафедры офтальмологии⁴;

КУК М.С., профессор, глаукоматолог кафедры офтальмологии⁵;

ГАЛЛИНО А., профессор, заведующий терапевтического и кардиологического отделения в больнице Сан-Джованни, профессор Цюрихского университета⁶;

ГОЛУБНИЦКАЯ О., профессор, Генеральный секретарь Европейской ассоциации прогностической, профилактической и персонализированной медицины; научный сотрудник кафедры радиологии в Рейнском Боннском университете Фридриха Вильгельма⁷;

ЭРБ К., профессор, глаукоматолог офтальмологической клиники⁸;

РЕЙТСАМЕР Г., профессор, заведующий отдела глаукомы, руководитель лаборатории Фукса⁹;

ТЕРЬЕ К., офтальмолог, научный сотрудник лаборатории глазного кровотока и сетчатки Офтальмологического факультета Медицинского колледжа Осаки¹⁰;

КУРЫШЕВА Н.И., д.м.н., профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела¹¹;

Йо К., профессор, избранный президент китайского офтальмологического общества, руководитель офтальмологического центра Второй аффилированной больницы Медицинского колледжа Чжэцзянского Университета¹².

¹ Отделение офтальмологии, Базельский университет, 4031, Швейцария, Базель, Mittlere Strasse 91;

² Клинический научно-исследовательский центр Шелли и Стивена Эйхорнов клиники офтальмологии и ЛОР болезней «Маунт-Синай», 10003, США, штат Нью-Йорк, Нью-Йорк;

³ Clinica Oculistica, Di.N.O.G.O.M.I., Университет Генуи, 16132, Италия, Генуя;

⁴ Отделение офтальмологии, Сеульский национальный университет, 110-744, Корея, Сеул;

⁵ Отделение офтальмологии Университета Ульсан, 680-749, Южная Корея, Сеул;

⁶ Отделение внутренней медицины и кардиологии, Ospedale San Giovanni, 6500, Швейцария, Беллинцона;

⁷ Отдел радиологии, Боннский университет Фридриха Вильгельма, 53113, Германия, Бонн;

⁸ Офтальмологическая клиника Wittenbergplatz, 10789, Германия, Берлин;

⁹ Отделение офтальмологии, Солка / Парацельс медицинский университет, 5020, Австрия, Зальцбург;

¹⁰ Отделение офтальмологии, Осака медицинский колледж, ТАКАТСУКИ 569-8686, Япония, Осака;

¹¹ Центр офтальмологии ФМБА России, Клиническая больница № 86, 123098, Российская Федерация, Москва, ул. Гамалеи, 15;

¹² Офтальмологический центр, Второй филиал больницы, медицинский колледж при университете Чжэцзян, 310009, Китай, Ханчжоу.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов отсутствует.

Для контактов:

Курышева Наталия Ивановна, e-mail: e-natalia@list.ru

Резюме

Нововведенный термин «синдром Фламмера» описывает фенотип, характеризующийся наличием первичной сосудистой дисрегуляции вместе с комплексом симптомов и признаков, которые могут возникать как в норме, так и при патологии. Как правило, кровеносные сосуды больных с синдромом Фламмера по-разному реагируют на ряд раздражителей, таких как холод и физический или эмоциональный стресс. В данный синдром могут быть вовлечены почти все органы, в том числе орган зрения. Наличие синдрома Фламмера предполагает некоторые положительные стороны, например, защиту против атеросклероза. С другой стороны, синдром Фламмера способствует развитию ряда заболеваний, в том числе глаукомы нормального давления. Синдром чаще встречается у женщин, чем у мужчин, у стройных людей, чем у тучных субъектов, у лиц интеллектуальных профессий. Страдающие данным синдромом, как правило, имеют холодные конечности, низкое артериальное давление, бессонницу, нарушенный циркадианный ритм, сниженное чувство жажды, измененную чувствительность к лекарственным препаратам, а также повышенную общую чувствительность, в том числе болевую.

У них увеличен плазменный уровень эндотелина-1 и изменена экспрессия генов в лимфоцитах. Ретинальные сосуды становятся жестче, изменяется их пространственная конфигурация, а также снижается саморегуляция глазного кровотока. Отмечается повышение риска возникновения глаукомы: возникают кровоизлияния на диске зрительного нерва, активируются астроциты и повышается давление в ретинальных венах, могут появиться симптомы сдавления зрительного нерва и отмечаются диффузные дефекты поля зрения. Все эти явления развиваются на фоне оксидантного стресса. Целью дальнейших исследований является поиск диагностических критериев заболевания и инструментальных методов выявления группы риска по данной нозологии. Это позволит индивидуализировать лечение и повысить его эффективность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Фламмера, первичная сосудистая дисрегуляция, спазм сосудов, похолодание конечностей, артериальная гипотония, глаукома нормального давления, шум в ушах, кровоизлияния на диске зрительного нерва, окклюзии вен сетчатки, профилактическая персонализированная медицина.

ENGLISH

Flammer syndrome

KATARZYNA KONIECZKA, M.D., Glaucoma Specialist¹;

ROBERT RITCH, Distinguished Chair, Surgeon Director and Chief of the Glaucoma Services, Founder, Medical Director, and Chairman of the Scientific Advisory Board of the Glaucoma Foundation²;

CARLO ENRICO TRAVERSO, Professor, Chairman³;

DONG MYUNG KIM, Professor, Glaucoma Specialist⁴;

MICHAEL SCOTT KOOK, Professor, Glaucoma Specialist⁵;

AUGUSTO GALLINO, Professor, Chief of Internal Medicine and rich⁶;

OLGA GOLUBNITSCHAJA, Professor, Secretary-General of the European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine, EDRN Associate Member at the Radiology Department, Friedrich-Wilhelms-University of Bonn⁷;

CARL ERB, Professor, Glaucoma Specialist, Medical Director⁸;

HERBERT A. REITSAMER, Professor, Head of Glaucoma Department, Head of Fuchs Laboratory⁹;

TERUYO KIDA, Dr., Research Associate Ophthalmology Department, Osaka Medical College, Takatsuki, Japan¹⁰;

NATALIA KURYSHEVA, Med.Sc.D., Professor, Head of the Diagnostic Department¹¹;

KE YAO, Professor, the President-elect of the Chinese Ophthalmological Society and Chief of the Eye Center of Second Affiliated Hospital¹².

¹ Department of Ophthalmology, University of Basel, 91 Mittlere Strasse, Basel, Switzerland, 4031;

² Einhorn Clinical Research Center, New York Eye and Ear Infirmary of Mount Sinai, New York, NY, USA, 10003;

³ Clinica Oculistica, Di.N.O. G.M.I., University of Genova, Genova, Italy, 16132;

⁴ Department of Ophthalmology, Seoul National University, Seoul, Korea, 110-744;

⁵ Department of Ophthalmology, University of Ulsan, Seoul, Korea, 680-749;

⁶ Department of Internal Medicine and Cardiology, Ospedale San Giovanni, Bellinzona, Switzerland, 6500;

⁷ Department of Radiology, Friedrich-Wilhelms-University of Bonn, Bonn, Germany, 53113;

⁸ Eye Clinic Wittenbergplatz, Berlin, Germany, 10789;

⁹ Department of Ophthalmology, SALK/Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria, 5020;

¹⁰ Department of Ophthalmology, Osaka Medical College, Takatsuki, Japan, 569-8686;

¹¹ The Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency, Clinical Hospital No. 86, 15 Gamaleist., Moscow, Russian Federation, 123098;

¹² Eye Center of Second Affiliated Hospital, Zhejiang University College of Medicine, Hangzhou, China, 310009.

Conflicts of interest and source of funding: none declared.

Abstract

The new term Flammer syndrome describes a phenotype characterized by the presence of primary vascular dysregulation together with a cluster of symptoms and signs that may occur in healthy people as well as people with disease. Typically, the blood vessels of the subjects with Flammer syndrome react differently to a number of stimuli, such as cold and physical or emotional stress. Nearly all organs, particularly the eye, can be involved. Although the syndrome has some advantages, such as protection against the development of atherosclerosis, Flammer syndrome also contributes to certain diseases, such as normal tension glaucoma. The syndrome occurs more often in women than in men, in slender people than in obese subjects, in people with indoor rather than outdoor jobs, and in academics than in blue collar workers. Affected subjects tend to have cold extremities, low blood pressure, prolonged sleep onset time, shifted circadian rhythm, reduced feeling of thirst, altered drug sensitivity, and increased general

sensitivity, including pain sensitivity. The plasma level of endothelin-1 is slightly increased, and the gene expression in lymphocytes is changed. In the eye, the retinal vessels are stiffer and their spatial variability larger; the autoregulation of ocular blood flow is decreased. Glaucoma patients with Flammer syndrome have an increased frequency of the following: optic disc hemorrhages, activated retinal astrocytes, elevated retinal venous pressure, optic nerve compartmentalization, fluctuating diffuse visual field defects, and elevated oxidative stress. Further research should lead to a more concise definition, a precise diagnosis, and tools for recognizing people at risk. This may ultimately lead to more efficient and more personalized treatment.

KEYWORDS: Flammer syndrome, primary vascular dysregulation, vasospasm, cold extremities, systemic hypotension, normal tension glaucoma, tinnitus, optic disc hemorrhages, retinal vein occlusion, predictive preventive personalized medicine.

Синдром Фламмера [1-4] является симптомо-комплексом, который может возникать как у здоровых, так и у больных людей. Медицинское значение данного синдрома заключается в разном реагировании пациентов на ряд раздражителей, таких как холод [5], физическое или эмоциональное напряжение, что в свою очередь ведет к прогрессированию заболевания [6, 7]. Термин «синдром Фламмера» — это медицинский эпоним, названный именем швейцарского врача Йозефа Фламмера как признание его вклада в область изучения данного синдрома, а также его наблюдений, ведущих к определению такого фенотипа.

Цель данной статьи — обобщить современный уровень знаний о синдроме и наметить будущие направления исследований. В работе содержится краткий обзор синдрома Фламмера. Для получения более подробной информации о первичной сосудистой дисрегуляции следует обратиться к оригинальным публикациям, ссылки на которые приводятся в обзоре [6, 7]. Основные аспекты внутриглазного кровотока детально описаны в ряде учебников [8-10].

Терминология

Термин «синдром Фламмера» дополняет и частично заменяет названия других состояний, кратко описанных в данной публикации. Одним из них является «вазоспазм». Он представляет собой обратимое неравномерное пережатие артерий, приводящее к временному дефициту кровоснабжения соответствующего органа или его части. Сосудистый спазм известен в медицине на протяжении десятилетий, особенно в связи с мигренью. Спазм возникает в пораженных сосудах или после трансплантации органа (в данной статье не обсуждается), но может возникнуть в морфологически здоровых сосудах. Если спазм развивается одновременно или последовательно в нескольких органах у одного больного, используется термин «вазоспастический синдром» [5].

С появлением современных технологий исследования сосудистой системы было установлено, что артериальный вазоспазм является лишь одним из компонентов механизма регуляции артерий, вен и капилляров. Термин «нарушение сосудистой регуляции» [11] включает, помимо патологических сужений (спазма), неадекватное (непропорциональное/патологическое) расширение сосудов.

Таблица 1

Симптомы при синдроме Фламмера

Симптомы	Частота возникновения
Холодные руки и/или ноги	+++
Бессонница	++
Снижение чувства жажды	++
Повышенная чувствительность: – к некоторым лекарственным препаратам – к запахам	++ ++
Повышение болевой чувствительности	+
Повышенная реакция на высоту	+
Повышенная метеочувствительность	+
Повышенная чувствительность к вибрации	++
Тенденция к перфекционизму	++
Шум в ушах	+
Мышечные спазмы	+

Примечание: +++ часто; ++ обычно; + иногда.

Нарушение регуляции в анатомически здоровых сосудах может также произойти вторично и при других заболеваниях, таких как воспаление в различных органах (вторичная сосудистая дисрегуляция, ВСД) [12]. ВСД была описана в ряде работ [6] вне синдрома Фламмера. Однако если она не вызвана другим заболеванием, то используется термин «первичная сосудистая дисрегуляция» (ПСД) [6]. Сочетание ПСД с рядом сосудистых и несосудистых признаков и симптомов называется ПСД-синдромом. В настоящее время для того, чтобы избежать разночтений, для обозначения данного состояния введен термин «синдром Фламмера» [1-4].

Синдром Фламмера

Греческое слово «синдром» означает «идущие вместе». В медицине «синдром» обозначает состояние, характеризующееся рядом связанных между собой признаков и симптомов. При синдроме Фламмера первичная сосудистая дисрегуляция связана с характерным физическим и психологическим состоянием и набором дополнительных симптомов и признаков [1, 2, 6, 8] (табл. 1-3).

Синдром Фламмера может иметь место и у здоровых людей. С одной стороны, он является защитой против некоторых заболеваний, таких как артериосклероз, но с другой — предрасполагает к возникновению ряда заболеваний, таких как глаукома нормального давления и венозная окклюзия сетчатки. Возможна даже внезапная потеря слуха у пациентов без классических факторов риска [6]. Следует отметить, что данные симптомы или признаки могут возникать в изолированной форме вне зависимости от синдрома Фламмера.

Первичная сосудистая дисрегуляция

Чтобы понять ПСД-синдром, мы кратко изложим некоторые аспекты сосудистой регуляции. Поскольку потребность в кровоснабжении органов и тканей значительно варьирует с течением времени, то необходимо альтернативное кровоснабжение. Регуляция сосудистой системы достигается как путем адаптации перфузионного давления, так и благодаря изменению локального сопротивления. Важное значение имеет также регулирование диаметра сосудов за счет воздействия на гладкомышечные клетки артерий, вен и перicytes капилляров. Эти сократительные клетки получают информацию от окружающих тканей, вегетативной нервной системы, а также от сосудистого эндотелия [9, 13].

Недостаточное или неадаптированное кровоснабжение, несмотря на анатомически здоровые сосуды и отсутствие заболеваний, называется первичной сосудистой дисрегуляцией. Примером ее являются белые и красные пятна на лице и шее некоторых пациентов. Хотя у предрасположенных к ПСД людей кровоснабжение может быть нормальным

или только слегка измененным в спокойном состоянии, оно может резко изменяться в ответ на раздражители, такие как холод [5] или физический и эмоциональный стресс [6].

Сегодня мы только приблизительно знаем патомеханизм ПСД. Не вызывает сомнений, что в процесс вовлечена вегетативная нервная система. В то же время известно, что ретинальные сосуды не имеют вегетативную иннервацию, следовательно, имеет место сбой других регуляторных механизмов, особенно со стороны эндотелиальных клеток сосудов [6].

Сосудистый эндотелий — это тонкий слой клеток, выстилающих внутреннюю поверхность артерий, вен, капилляров и лимфатических сосудов, образующий структурный барьер между просветом сосуда и окружающими тканями. Этот слой клеток необходим для гемостаза и выполняет барьерную функцию, участвуя в иммунных и воспалительных ответах, ангиогенезе, а также в регуляции сосудистого тонуса. У пациентов с ПСД-синдромом функции эндотелия изменяются. Однако эндотелиопатию при ПСД не следует путать с эндотелиальной дисфункцией, наблюдающейся при таких заболеваниях, как артериосклероз или диабет.

Физические и психологические условия

Синдром Фламмера чаще встречается у женщин, чем у мужчин, у стройных людей, чем у тучных субъектов. Гипотоники подвержены ему в большей степени, нежели гипертоники. То же самое можно сказать о людях умственного труда, у которых синдром встречается чаще, чем у лиц, занятых

Таблица 2

Признаки синдрома Фламмера

Признаки	Частота возникновения
Различие в температуре кожных покровов (дистальные отделы конечностей имеют более низкую температуру, чем тело)	+++
Неравномерность температуры кожи при эмоциональном стрессе (до обратимого покраснения или побледнения кожных покровов)	++
Низкое кровяное давление; особенно ночью	+++
Низкий индекс массы тела	++
При проведении капилляроскопии ногтевой пластины отмечаются:	
– снижение скорости кровотока;	++
– длительное прекращение кровотока после холодной провокации;	+++
– геморрагии	+
Скрытая ишемия миокарда	+
Измененная активность вегетативной нервной системы (умеренные отклонения)	++
Незначительно повышенный уровень плазменного эндотелина-1	++
Изменение экспрессии определенных генов (измеряется в лимфоцитах)	+++

Примечание: +++ часто; ++ обычно; + иногда.

физическим трудом и работающих на открытом воздухе. Если говорить об этнической принадлежности, то чаще описываемый синдром встречается у азиатов, чем у европейцев. Большинство пациентов с этим синдромом усидчивы и успешны в карьере. Хотя эти люди являются носителями синдрома на протяжении всей жизни, симптомы начинают проявляться в период полового созревания, а у женщин спустя несколько лет после менопаузы. Большинство пациентов с синдромом Фламмера указывают на то, что один или оба родителя отмечали аналогичные явления. Это говорит о возможной наследованной предрасположенности к указанному синдрому.

Симптомы

Лица, имеющие синдром Фламмера, страдают от ряда симптомов [6], которые обобщены в табл. 1. Основными из них являются холодные руки и/или ноги, низкое кровяное давление, бессонница, изменения в циркадианном ритме (сдвигается цикличность биоритмов), а также сниженное чувство жажды. Как правило, эти пациенты крайне чувствительны: они имеют повышенную болевую чувствительность, восприятие погодных условий (например, грозы), способность улавливать запах. Все эти явления

Таблица 3

Главные признаки синдрома Фламмера

Признаки	Частота возникновения
<i>В группе здоровых людей</i>	
Снижение ауторегуляции глазного кровотока	+++
Корреляционная взаимосвязь между морфологическими изменениями в головке зрительного нерва и периферическим кровотоком	++
Увеличение жесткости сосудов сетчатки	++
Нарушение равномерного калибра сосудов сетчатки	++
Нарушение нервно-сосудистого взаимодействия (эндотелиопатии)	+++
<i>Дополнительные признаки у больных с глаукомой нормального давления</i>	
Кровоизлияния на диске зрительного нерва	++
Увеличение давления в венах сетчатки	++
Активация астроцитов сетчатки	++
Увеличенное сопротивление кровотоку в ретробульбарных сосудах	++
Увеличение оксидантного стресса	+
Синдром сдавления зрительного нерва	+
Флуктуация диффузных дефектов поля зрения	++

Примечание: +++ часто; ++ обычно; + иногда.

усиливаются на большой высоте. Кроме того, при этом повышается чувствительность к вибрации, а также некоторым лекарственным препаратам (например, блокаторам кальциевых каналов и системным бета-блокаторам). Пациенты с синдромом Фламмера хорошо переносят данные препараты, но только в низких дозировках. Также пациенты часто жалуются на звон в ушах и мышечные судороги. Больные с синдромом Фламмера при мигренях указывают на возникновение продромальных симптомов: зрительной ауры перед болевым приступом.

Признаки

Для синдрома Фламмера характерен ряд общих признаков (табл. 2) и офтальмологических особенностей (табл. 3) [6]. Ключевым из них является снижение дистальной температуры (рук, ног и роговицы), в то время как температура тела остается нормальной или даже слегка повышенной. Скорость кровообращения в различных органах сохраняется либо нормальной, либо незначительно снижается. При капилляроскопии ногтевого ложа после холодного теста наблюдается длительное прекращение кровотока. Артериальное давление обычно низкое или может падать при изменении

положения тела (ортостатическая гипотензия), а также во время сна. С возрастом артериальное давление может нормализоваться или даже стать повышенным.

Уровень эндотелина-1 в циркулирующей крови часто слегка увеличивается, а чувствительность к эндотелину обратно пропорциональна величине кровяного давления. Экспрессия генов в лимфоцитах (и, возможно, в других клетках) количественно изменена. Циркадианный ритм задерживается почти на 1 час. Анализ вариабельности сердечного ритма выявляет вегетативный дисбаланс с преобладанием симпатической регуляции. Возрастает частота безболевой формы ишемии миокарда [6]. При стресс-нагрузке температура кожи становится неравномерной. Это можно наблюдать с помощью термографии, и порой проявления настолько выражены, что могут приводить к заметным изменениям цвета кожных покровов.

Сосуды глазного дна становятся более жесткими (табл. 3), их пространственная конфигурация меняется, и снижается объем вазодилатации (нарушение нервно-сосудистого взаимодействия). Ауторегуляция глазного кровотока в ответ на повышение ВГД или снижение артериального давления снижается или даже прекращается. Этим можно объяснить, почему внутриглазной кровоток становится зависимым от периферического. Глаукома у пациентов с синдромом Фламмера сопровождается рядом дополнительных признаков (табл. 3).

Дифференциальная диагностика

Некоторые патологические состояния схожи с синдромом Фламмера, но при этом не являются идентичными ему [4]. Мы кратко обсудим некоторые из них.

Вторичные сосудистые нарушения регуляции

При некоторых заболеваниях пораженная ткань высвобождает вазоактивные вещества, например эндотелин-1, циркулирующий в крови. Это влияет на различные органы и может привести к нарушению сосудистой регуляции, особенно в головке зрительного нерва [9]. Повышение уровня эндотелина-1 в плазме часто сопровождается рассеянным склероз, оптический неврит, ревматоидный артрит, фибромиалгии или гигантоклеточный артериит [6]. Основные различия между ПСД и ВСД описаны в литературе [6].

Вегетативная дистония

Клиническая картина этого состояния является результатом функциональных нарушений вегетативной нервной системы. Хотя, как было отмечено выше, при синдроме Фламмера имеет место сбой вегетативной иннервации, многие симптомы и признаки являются независимыми от него. Например,

при синдроме Фламмера имеется дисрегуляция ретинальных сосудов, хотя они не имеют вегетативной регуляции.

Болезнь Рейно

Синдром Фламмера не следует путать с болезнью Рейно (БР) [2]. БР является более редким и тяжелым заболеванием. Пациенты с БР также реагируют на холод и психологический стресс, но с чрезмерным снижением кровотока. Это приводит к тяжелой гипоксии наружных слоев кожного покрова, который становится белым и голубым. Когда кровоток нормализуется, кожа краснеет, возникает чувство пульсации и покалывания. Снижение кровотока может вызывать язвы или некроз тканей, а также провоцировать ломкость ногтей с появлением их продольной исчерченности.

В отличие от описанной патологии, течение синдрома Фламмера не такое острое, менее тяжелое и не имеет локального проявления. Для синдрома характерно побледнение конечностей, однако это не вызывает побеления пальцев или их трофических изменений. Кроме того, синдром Фламмера включает в себя множество дополнительных сосудистых и не сосудистых симптомов и признаков, не связанных с кровообращением [2].

Термин синдром Рейно был введен для описания аналогичного, но более слабого течения процесса, чем при болезни Рейно. Синдром Рейно может быть первичным или вторичным. Некоторые симптомы синдрома Рейно схожи с ПСД, но протекают в более тяжелой форме и не отягощены наличием синдрома Фламмера.

Мигрень

Хотя больные с синдромом Фламмера часто страдают от мигрени, пациентов с данными видами патологии не следует путать между собой [6]. Пациенты с мигренью между атаками часто страдают более высокой чувствительностью, в том числе тепловой. В то же время оба состояния могут сочетаться друг с другом. Мигренозная атака у пациентов с синдромом Фламмера часто проявляется в похолодании рук. Известно, что приступ мигрени развивается на фоне снижения нейрососудистого взаимодействия. Этим объясняют тот факт, что больные, страдающие мигренью, стараются избегать световых и шумовых раздражителей.

Больные с синдромом Фламмера иногда (но не часто) страдают от так называемой ретинальной мигрени, или предполагаемых спазмов сосудов сетчатки. Взаимосвязь между спазмом сосудов сетчатки и изменениями капилляров в ногтевом ложе была описана еще в 1939 г. [6]. При этом вазоконстрикция ретинальных сосудов носит обратимый характер. Таким образом, у мигрени и синдрома Фламмера есть некоторые общие проявления, но также есть очевидные различия.

Сопутствующие заболевания

Несмотря на множество приведенных выше симптомов и признаков, большинство лиц с обсуждаемым синдромом являются здоровыми людьми. Более того, они относительно защищены от некоторых заболеваний, таких как атеросклероз или сахарный диабет 2 типа. У них реже встречается метаболический синдром, который, как правило, не сочетается с низким кровяным давлением, низким индексом массы тела или высокой физической активностью. С другой стороны, эти пациенты имеют повышенный риск развития других заболеваний [6], таких как глаукома нормального давления [2, 8] (см. ниже). У пожилых пациентов обычно возникают сосудистые окклюзии, связанные с атеросклерозом. У пациентов с синдромом Фламмера сосудистые окклюзии возникают хотя и редко, но в молодом возрасте и при отсутствии факторов риска для атеросклероза. Особенно это относится к окклюзиям вен сетчатки. Некоторые формы микроваскулярной стенокардии — кардиальный синдром Х [14], спазм коронарных артерий, стенокардия Prinzmetal — могут иметь отношение к синдрому Фламмера, поскольку у этих видов патологии много общего с указанным синдромом. Данный вопрос заслуживает внимания и требует дальнейшего изучения. При синдроме Фламмера часто отмечается шум в ушах и иногда даже внезапная потеря слуха, которая носит обратимый характер. Указанный синдром может сочетаться с рядом аутоиммунных болезней, таких как рассеянный склероз или дисфункция щитовидной железы [6]. Пациенты с рассеянным склерозом часто отмечают симптомы, характерные для синдрома Фламмера, на ранних этапах заболевания. Есть гипотеза, что небольшие ишемические очаги в молодом возрасте могут спровоцировать развитие аутоиммунных заболеваний, которые проявляются позднее. При микроинфарктах погибающие клетки выделяют молекулы, способные вызвать иммунную реакцию. Синдром Фламмера также изменяет фенотип генетических заболеваний, таких как пигментный ретинит или оптическая нейропатия Лебера [6].

Глаукома нормального давления

При синдроме Фламмера кровоснабжение ухудшается главным образом из-за нарушения ауторегуляции глазного перфузионного давления, что приводит к нестабильной подаче кислорода и, как следствие, развитию местного митохондриального окислительного стресса [15-18].

Этот процесс является признанным патофизиологическим механизмом глаукомной оптической нейропатии. Очень часто пациенты с начальной глаукомой, несмотря на нормальное ВГД, или пациенты с прогрессирующей глаукомой, несмотря на хорошо контролируемое ВГД, страдают синдромом Фламмера. Хотя этот тип глаукомного повреж-

дения в основном такой же, как у больных с высоким ВГД, есть и различия. При синдроме Фламмера повышается давление в венах сетчатки, возникают точечные кровоизлияния, астроциты сетчатки чаще активируются, оксидантный стресс возрастает, чаще обнаруживается синдром сдавления диска зрительного нерва [6], а ретинальные сосуды головки зрительного нерва смещаются в носовую сторону [1]. У больных глаукомой при наличии синдрома Фламмера отмечаются длительные флуктуации диффузных дефектов полей зрения, которые наилучшим образом фиксируются с помощью кривой Бебье (табл. 3).

Диагностика

Синдром Фламмера можно заподозрить при появлении классических симптомов, таких как холодные руки или ноги. Суточное мониторирование может выявить артериальную гипотонию. В диагностике важно использовать специальные методы, такие как динамический анализ сосудов сетчатки, капилляроскопию ногтевой пластины или количественное определение экспрессии генов в лимфоцитах [6, 8, 10, 19]. Золотой стандарт диагностики, однако, все еще не разработан.

Лечение

Так как синдром Фламмера имеет минимальные проявления, в большинстве случаев он не требует лечения. Однако если симптомы прогрессируют или течение осложняется сопутствующими заболеваниями, по мере необходимости оно назначается. Его интенсивность зависит от клинической картины и индивидуальной ситуации. Несмотря на то что исследования результатов лечения синдрома Фламмера очень ограничены, мы можем использовать уже накопленный опыт, который базируется на трех основных компонентах: (а) контроль за образом жизни, (б) питанием и (в) лекарственная терапия.

Контроль за образом жизни

Большинство больных с синдромом Фламмера знают причины и пусковые механизмы вазоспастических эпизодов; поэтому им можно рекомендовать способы избежать их. К ним относятся тепловая защита, профилактика стрессов, регулярный сон и физическая активность, которая, однако, не должна быть чрезмерной. Аутогенная тренировка или йога помогают расслабиться [6].

Питание

Поскольку симптомы обратно коррелирует с индексом массы тела [6], можно рекомендовать питание в достаточном количестве, чтобы избежать чрезмерного похудения. Периоды голодания также

могут вызывать симптомы заболевания [6]. Если кровяное давление низкое, соль и потребление жидкости может быть увеличено, особенно в вечернее время, чтобы избежать падения ночного артериального давления. Также рекомендуются омега-3 жирные кислоты, которые содержатся, например, в рыбе [6]. Поскольку существует риск оксидантного стресса, вызванного нестабильным поступлением кислорода к сетчатке и зрительному нерву, рекомендуется антиоксидантная диета [6, 9, 10].

Медикаментозное лечение

Магнезия [6], физиологический блокатор кальциевых каналов (БКК), уменьшает сосудосуживающее действие эндотелина-1 и улучшает регулирование кровотока [6]. Необходима относительно высокая доза магнезии, по крайней мере, 10-20 ммоль/сут. Единственный побочный эффект, который может наблюдаться — диарея, которая проходит с уменьшением дозы препарата.

Если магнезии недостаточно для улучшения сосудистой регуляции, могут быть добавлены БКК в низких дозировках, предпочтительно нифедипин или амлодипин [20]. Важно держать дозировку заниженной по следующим причинам: (1) низкие дозы могут иметь регулирующее воздействие на сосуды, (2) пациенты с синдромом Фламмера обладают повышенной чувствительностью к лекарственным препаратам и (3) в большинстве случаев дальнейшее снижение артериального давления нежелательно.

До и после терапии БКК должно контролироваться кровяное давление. Лечение БКК недавно описано в литературе [20]. Сочетание магнезии с низкими дозами БКК не только улучшает регуляцию тонуса кровеносных сосудов [7], но также снижает давление в венах сетчатки и зрительного нерва [6].

Для защиты митохондрий от окислительного стресса может быть использован гинкго билоба [6] в дозе 120 мг экстракта в день. В случае тяжелой артериальной гипотензии эффективны низкие дозы флудрокортизона [6] (0,1 мг дважды в неделю) и минералокортикоиды, которые обладают меньшим количеством побочных эффектов, чем глюкокортикоиды. Необходимо также избегать сосудосуживающих препаратов.

Выводы

Хотя синдром Фламмера является довольно распространенным и доброкачественным состоянием, он может способствовать возникновению и прогрессированию потенциально серьезных заболеваний, таких как глаукома нормального давления. В настоящий момент мы находимся только на начальном пути исследования этого заболевания. Авторы предполагают следующие шаги в направлении дальнейшего изучения синдрома Фламмера.

1. Необходимо качественно и количественно изучить фенотип данного состояния.

2. Должны быть изучены основные патофизиологические процессы, в частности, роль генетических нарушений в регуляции вегетативной нервной системы, клеток сосудистого эндотелия и митохондрий.

3. Необходимо выяснить роль факторов окружающей среды, таких как свет или питание.

4. Важно изучить взаимосвязь между сосудистыми факторами и аутоиммунными заболеваниями.

5. Должны быть выяснены причины сочетания сосудистой дисрегуляции и несосудистых признаков и симптомов.

6. Необходимо установить статистические и причинно-следственные связи с сопутствующими заболеваниями.

7. Важно определить золотые стандарты диагностики.

8. Должна быть изучена распространенность синдрома Фламмера в зависимости от возраста, пола и расы.

В настоящее время методы лечения имеют ограниченные показания и построены не на основе строго контролируемых исследований. Например, витамин D может влиять на заболевание, но его роль не изучена. Рекомендуется разработка новых лекарственных препаратов и подходов к более эффективному лечению [21]. Выявление риска сопутствующих заболеваний может быть использовано для прогностической и профилактической диагностики, а также индивидуализированного подхода к лечению.

Литература / References

1. Konieczka K., Fränkl S. Primäre vaskuläre Dysregulation und Glaukom. Primary vascular dysregulation and glaucoma. *Z Prakt Augenhkd* 2013; 34:207-215.
2. Konieczka K., Frankl S., Todorova M.G., Henrich P.B. Unstable oxygen supply and glaucoma. *Klin Monbl Augenhkd* 2014; 231(2):121-126. doi: 10.1055/s-0033-1360242.
3. Konieczka K., Choi H.J., Koch S., Schoetzel A., Küenzi D., Kim D.M. Frequency of symptoms and signs of primary vascular dysregulation in Swiss and Korean populations. *Klin Monbl Augenhkd* 2014; 231(4):344-347. doi: 10.1055/s-0034-1368239.
4. Brähler E., Hoefert H.-W. Lexikon der Modernen Krankheiten. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2014.
5. Saner H., Wurzel H., Mahler F., Flammer J., Gasser P. Microvascular evaluation of vasospastic syndromes. *Adv Exp Med Bio* 1987; 220:215-218.
6. Flammer J., Konieczka K., Flammer A.J. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *EPMA J* 2013; 4(1):14. doi: 10.1186/1878-5085-4-14.
7. Flammer J., Konieczka K., Bruno R.M., Virdis A., Flammer A.J., Taddei S. The eye and the heart. *Eur Heart J* 2013; 34(17):1270-1278. doi: 10.1093/eurheartj/ehd023.
8. Flammer J. Glaukom. 3 überarbeitete Auflage ed. Hans Huber Verlag: Bern; 2009.
9. Flammer J., Mozaffarieh M., Bebie H. Basic Sciences in Ophthalmology – Physics and Chemistry. Heidelberg: Springer, 2013. doi: 10.1007/978-3-642-32261-7.

10. Mozaffarieh M., Flammer J. Pocket Reference to Ocular Blood Flow and Glaucomatous Optic Neuropathy. Heidelberg: Springer, 2009. doi: 10.1007/978-3-540-69443-4.
11. Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994; 38(Suppl):S3–S6.
12. Flammer J., Pache M., Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20(3):319–349. doi: 10.1016/S1350-9462(00)00028-8.
13. Lekakis J., Abraham P., Balbarini A., Blann A., Boulanger C.M., Cockcroft J., Cosentino F., Deanfield J., Gallino A., Ikonomidis I., Kremastinos D., Landmesser U., Protogerou A., Stefanadis C., Tousoulis D., Vassalli G., Vink H., Werner N., Wilkinson I., Vlachopoulos C. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev R* 2011; 18(6):775–789. doi: 10.1177/1741826711398179.
14. Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *New Engl J Med* 2007; 356(8):830–840. doi: 10.1056/NEJMra061889.
15. Delaney Y., Walshe T.E., O'Brien C. Vasospasm in glaucoma: clinical and laboratory aspects. *Optometry Vision Sci* 2006; 83(7): 406–414. doi: 10.1097/01.opx.0000225877.13217.01.
16. Choi J., Jeong J., Cho H.S., Kook M.S. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(3):831–836. doi:10.1167/ iovs.05-1053.
17. Choi J., Kim K.H., Jeong J., Cho H.S., Lee C.H., Kook M.S. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(1):104–111. doi:10.1167/iov.06-0615.
18. Choi J., Lee J.R., Lee Y., Lee K.S., Na J.H., Han S., Kook M.S. Relationship between 24-hour mean ocular perfusion pressure fluctuation and rate of paracentral visual field progression in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(9):6150–6157. doi: 10.1167/iov.13-12093.
19. Yeghiazaryan K., Flammer J., Golubnitschaja O. Predictive molecular profiling in blood of healthy vasospastic individuals: clue to targeted prevention as personalised medicine to effective costs. *EPMA J* 2010; 1(2):263–272. doi: 10.1007/s13167-010-0032-3.
20. Mozaffarieh M., Konieczka K., Flammer J. Calcium channel blockers: their use in normal tension glaucoma. *Expert Rev Ophthalmol* 2010; 5(5):9. doi: 10.1586/eop.10.54.
21. Golubnitschaja O., Yeghiazaryan K., Flammer J. In: Neurodegenerative Diseases: Integrative PPPM Approach as the Medicine of the Future. Mandel S., eds. Dordrecht: Springer; 2013. Glaucomatous optic neuropathy: risk assessment and potential targets for effective prevention and treatments tailored to the patient; pp. 187–201. doi: 10.1007/978-94-007-5866-7_9.

Поступила 10.03.2016



Stormoff®
group of companies
+7 (495) 780 07 92

ОCTOPUS 600 PULSAR периметрия

Информативный и быстрый метод для ранней диагностики глаукомы
Топография пространственной контрастной чувствительности
Чередование черно-белых стимулов с переменным контрастом и разрешением

HAAG-STREIT
DIAGNOSTICS