

Частота распространенности симптомов первичной сосудистой дисрегуляции в России

Лоскутов И.А., д.м.н., заведующий офтальмологическим отделением НКЦ ОАО «РЖД»¹;

Фотина С.А., врач-офтальмолог²;

Митяева Е.Н., врач-офтальмолог, заведующая отделением офтальмологии².

¹Научный клинический центр ОАО «РЖД», 123567, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, 84;

²ГБУ Московской области «Мытищинская городская клиническая больница», 141009, Российская Федерация, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24.

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

Для цитирования: Лоскутов И.А., Фотина С.А., Митяева Е.Н. Частота распространенности симптомов первичной сосудистой дисрегуляции в России. *Национальный журнал глаукома*. 2018;17(1):75-84.

Резюме

ЦЕЛЬ. Протестировать и сравнить относительную частоту симптомов, относящихся к первичной сосудистой дисрегуляции (ПСД), в случайной выборке из населения России.

МЕТОДЫ. Случайно выбранные представители населения Москвы и Московской области заполняли опросники, содержащие 15 вопросов, относящихся к признакам и симптомам ПСД (90 мужчин, 69 женщин, всего 159 человек).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В российской популяции наиболее часто встречались такие симптомы, как: низкое артериальное давление, уменьшенное чувство жажды, усиленное обоняние, склонность к перфекционизму, длительное время засыпания.

Из данных литературы известно, что преобладающие по частоте симптомы отличались от российских в корейской и швейцарской популяциях (варьировали в зависимости от географической зоны).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Были получены данные о распространенности симптомов и признаков, характерных для ПСД в России, и выделены преобладающие среди них. Относительная частота симптомов и признаков ПСД в неотобранной средней популяции отличается между разными странами. Поэтому, если диагноз ПСД основывается на самооценке своего состояния пациентами, они должны быть сравнены с частотой симптомов и признаков в соответствующей популяции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная сосудистая дисрегуляция, синдром Фламмера, ГНД, сосудистая ауторегуляция.

ENGLISH

Primary vascular dysregulation symptoms prevalence in Russia

LOSKUTOV I.A., Med.Sc.D., Head of the Ophthalmology Department¹;

FOTINA S.A., M.D.²;

MITYAEVA E.N., M.D., Head of the Ophthalmology Department².

¹Russian Railways Scientific Medical Center, 84 Volokolamskoe shosse, Moscow, Russian Federation, 123567;

²Mytishchi Municipal Clinical Hospital, 24, Komintern st., Mytishchi, Russian Federation, 141009.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Loskutov I.A., Fotina S.A., Mityaeva E.N. Primary vascular dysregulation symptoms prevalence in Russia. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018;17(1):75-84.

Для контактов:

Лоскутов Игорь Анатольевич, e-mail: loskoutigor@mail.ru

Abstract

PURPOSE: To test and compare the relative prevalence of primary vascular dysregulation (PVD) symptoms in randomly selected population group in Russia.

METHODS: Subjects of randomly selected population group of Moscow and Moscow region filled out a questionnaire containing 15 questions related to signs and symptoms of primary vascular dysregulation (159 people: 90 male, 69 female).

RESULTS: In Russian population the most frequent symptoms are the following: low blood pressure, reduced sense of thirst, increased sense of smell, a tendency toward perfectionism, a long sleep onset time.

From the literature we know that predominant symptoms differed in Russian population from those in Korean and Swiss populations (depending on geographical area).

CONCLUSION: Data on PVD signs and symptoms prevalence in Russia and was obtained. The relative frequency of different PVD signs and symptoms in randomly selected average population varies between different countries. Therefore, if the diagnosis of PVD is based on patients' self-reported signs and symptoms, they should be compared to general prevalence of signs and symptoms in relevant population.

KEYWORDS: primary vascular dysregulation, Flammer syndrome, NTG, vascular autoregulation.

Первичная сосудистая дисрегуляция (ПСД), или синдром Фламмера, относится к предрасположенности индивидуума реагировать различно на некоторые стимулы, такие как холод или физический и эмоциональный стресс. Хотя ПСД — распространенное состояние, оно не очень четко сформулировано в литературе. Наиболее выраженный признак синдрома — это сосудистая дисрегуляция, включающая вазоспазм. Тем не менее ПСД включает в себя множество дополнительных признаков и симптомов. Основные признаки — артериальная гипотензия, холодные конечности, усиленный ответ на холод. Дополнительные потенциальные признаки и симптомы — сниженное ощущение жажды, шум в ушах, удлиненное время засыпания, низкая масса тела. Люди с ПСД имеют повышенную чувствительность к боли, повышенную чувствительность к некоторым лекарственным препаратам (например, блокаторам кальциевых каналов, системным бета-блокаторам) и повышенную чувствительность к запахам. Они часто страдают от головных болей и мигреней. Под воздействием психологического стресса возникает неоднородность перфузии кожи (преходящие красные и белые пятна на коже). ПСД встречается чаще у женщин, чем у мужчин, и у работников умственного труда, чем у «синих воротничков». Вдобавок их типичная черта — тенденция к перфекционизму [1, 2].

В отношении глазной перфузии субъекты с ПСД часто имеют ослабленную ауторегуляцию, усиленную пространственную иррегулярность сосудов, более жесткие ретинальные сосуды и сниженную нейроваскулярную связь. ПСД-синдром связан со многими офтальмологическими заболеваниями, такими как глаукома нормального давления (ГНД), артериальная и венозная ретинальные окклюзии, передняя ишемическая оптиконейропатия, компартмент-синдром зрительного нерва, синдром Susac, центральная серозная хориоретинопатия, наследственная оптическая нейропатия Leber, пигментный ретинит [1-3].

Сосудистый эндотелий — это тонкий слой клеток, выстилающий внутренние части артерий, вен, капилляров, лимфатических сосудов, образуя

барьер между просветом сосуда и окружающими тканями. Этот слой является важным для гемостаза, барьерной функции, иммунных и воспалительных реакций, ангиогенеза и особенно в регулировании сосудистого тонуса. У людей с ПСД функции эндотелия изменяются. Однако эндотелиопатию при ПСД не следует путать с эндотелиальной дисфункцией, которая наблюдается при таких заболеваниях, как сахарный диабет или атеросклероз.

Дисрегуляция в анатомически здоровых сосудах может возникать вторично по отношению к другим болезням, таким как воспаление в отдаленных органах (вторичная сосудистая дисрегуляция — ВСД). ВСД не является частью синдрома Фламмера. Тем не менее, если сосудистая дисрегуляция возникает у людей без причинного фактора, она называется первичная сосудистая дисрегуляция — ПСД. Сочетание ПСД с группой дополнительных сосудистых и несосудистых симптомов и признаков раньше называлось ПСД-синдромом, но чтобы обозначить полностью это состояние и избежать путаницы, был предложен термин «синдром Фламмера» [4].

Цель исследования — протестировать, используя опросники, относительную частоту связанных с ПСД симптомов и признаков в случайной выборке из популяции в России (Москва и Московская область).

Материалы и методы

С июля по декабрь 2016 г. были опрошены случайно выбранные взрослые люди в общественных местах Москвы и Московской области, их просили заполнить опросник. Общее число опрошенных 159 человек, из них 90 мужчин и 69 женщин. Возраст опрошенных варьировал от 17 до 70 лет. Опросник был разработан доктором Фламмером из Университетской клиники Берна [1]. Опросник состоит из 15 вопросов, каждый из которых описывает симптом или состояние, характерное для синдрома Фламмера. Ответы основаны на собственной оценке опрошенных своего состояния и степени выраженности того или иного симптома со следующими вариантами: «часто», «иногда», «никогда»

и «я не знаю». Опросники заполнялись анонимно, обозначался только пол и возраст опрошенных. Детали и результаты опроса в российской популяции представлены в табл. 1 и 2. Так как синдром Фламмера не очень широко описан в литературе, нет четких критериев выбора вопросов для выяснения симптомов ПСД. Мы воспользовались той же схемой опросника, что и наши швейцарские коллеги.

Результаты и обсуждение

В изучаемой популяции 5 из 15 симптомов (низкое АД, сниженное чувство жажды, частые головные боли, усиленное обоняние, склонность к перфекционизму) встречались чаще других; 5 из 15 симптомов (холодные стопы, кисти, ощущение холода, головокружение, повышенная чувствительность к некоторым препаратам, преходящие кожные пятна) встречались у опрашиваемых реже всего. Преобладание позитивных («позитивные» означает точное наличие симптома) и негативных («негативные» означает четкое отсутствие признака) ответов показано в табл. 1 и 2.

Не было найдено существенной взаимосвязи между полом и соответствующими пунктами опросников ($p > 0,1$).

По имеющимся данным литературы, синдром Фламмера встречается в разных популяциях с разной частотой, о чем свидетельствуют аналогичные исследования, проведенные в этих странах [1].

В аналогичном исследовании, проведенном в Корее, где исследовалась частота симптомов ПСД, сравнивали данные выборок из корейской и швейцарской популяций. Данные корейских коллег показали разницу в частоте встречаемости тех или иных симптомов ПСД в зависимости от географической зоны: 7 из 15 симптомов (повышенная чувствительность к запахам, повышенная болевая чувствительность, усиленная реакция на некоторые лекарственные препараты, низкий индекс массы тела, холодные руки и/или ноги, головные боли) определялись значительно чаще в швейцарской, чем в корейской популяции. 5 симптомов (преходящие кожные пятна, тенденция к перфекционизму, длительное время засыпания, шум в ушах и головокружение) встречались значительно чаще у корейцев, чем у швейцарцев (табл. 3, 4).

Результаты этого исследования показывают, что относительная частота симптомов ПСД в популяциях может значительно разниться от одной географической зоны к другой. Мы можем только размышлять о потенциальных причинах этих различий: может быть, из-за разницы генетического фона, разницы в самооценке, влиянии образования, культурных факторов, факторов окружающей среды, питания и т.д.

Хотелось бы подчеркнуть, что пункты нашего опросника были выбраны на основании их отношения к синдрому Фламмера из литературы. Тем не

Таблица 1. Преобладание позитивных ответов относительно симптомов ПСД в России

Table 1. The most frequent positive answers about PVD signs in Russia

Преобладание наиболее позитивных ответов в опроснике <i>The most frequent positive answers in the questionnaire</i>	В случайной выборке из популяции России (%) <i>A random sample of Russian population (%)</i>
Холодные руки и/или ноги <i>Cold extremities</i>	10,6
Ослабленное чувство жажды <i>Weakened thirst perception</i>	13,2
Низкое АД <i>Low blood pressure</i>	11,9
Головокружение <i>Vertigo</i>	6,9
Усиленная реакция на некоторые препараты <i>Excessive reaction to some drugs</i>	0
Мигрени <i>Migraines</i>	1,9
Головные боли <i>Headaches</i>	13,2
Шум в ушах <i>Tinnitus (Ear buzzing)</i>	5
Низкая масса тела <i>Low body mass</i>	3,8
Ощущение холода <i>Feeling of cold</i>	3,8
Долгое время засыпания <i>Delayed sleep onset</i>	11,3
Повышенная чувствительность к запахам <i>Hyperosmia</i>	23,9
Повышенная болевая чувствительность <i>Hyperalgesia</i>	5,7
Преходящие кожные пятна (красные или белые) <i>Transient skin rash (red or white spots)</i>	2,5
Тенденция к перфекционизму <i>Perfectionism tendencies</i>	45,9

менее этот отбор остается в какой-то мере случайным, и мы не можем исключить возможность, что какие-либо другие симптомы не были упущены. Кроме того, опросники дают ответы о субъективном восприятии и не всегда могут иметь объективную оценку [1].

Синдром Фламмера — это комплекс симптомов и признаков, которые могут проявляться как у здоровых, так и у больных людей. Его медицинское значение в том, что субъекты по-разному реагируют на определенные стимулы, такие как холод,

Таблица 2. Преобладание наиболее негативных ответов относительно симптомов ПСД в России
 Table 2. The most frequent negative answers about PVD signs in Russia

Преобладание наиболее негативных ответов в опроснике <i>The most frequent negative answers in the questionnaire</i>	В случайной выборке из популяции России (%) <i>A random sample of Russian population (%)</i>
Холодные руки и/или ноги <i>Cold extremities</i>	52,8
Ослабленное чувство жажды <i>Weakened thirst perception</i>	3,8
Низкое АД <i>Low blood pressure</i>	40,3
Головокружение <i>Vertigo</i>	45,3
Усиленная реакция на некоторые препараты <i>Excessive reaction to some drugs</i>	46,5
Мигрени <i>Migraines</i>	42,1
Головные боли <i>Headaches</i>	24,5
Шум в ушах <i>Tinnitus (Ear buzzing)</i>	27,7
Низкая масса тела <i>Low body mass</i>	8,8
Ощущение холода <i>Feeling of cold</i>	51,6
Долгое время засыпания <i>Delayed sleep onset</i>	28,9
Повышенная чувствительность к запахам <i>Hyperosmia</i>	26,4
Повышенная болевая чувствительность <i>Hyperalgesia</i>	43,4
Преходящие кожные пятна (красные или белые) <i>Transient skin rash (red or white spots)</i>	69,8
Тенденция к перфекционизму <i>Perfectionism tendencies</i>	4,4

физический и эмоциональный стресс, и этот агрессивный ответ может вызвать болезнь. Синдром Фламмера назван в честь швейцарского врача J. Flammer, в знак признания его вклада в этой области и своих наблюдений, ведущих к определению данного фенотипа.

В клинической практике подозрение на ПСД (синдром Фламмера) часто основывается на ответах самого пациента о наличии тех или иных симптомов. Эти симптомы чаще встречаются у людей с ПСД, чем в общей неотобранной популяции.

Синдром Фламмера, или ПСД, связан с характерными физическими и психологическими особенностями и набором дополнительных симптомов и признаков [1, 3, 4].

Наиболее выраженное проявление сосудистой дисрегуляции — вазоспазм, представляющий собой обратимую диспропорцию спазма артерий, которая вызывает временное уменьшение питания в соответствующих органах или их частях. Спазм сосудов был известен в медицине на протяжении десятилетий, например, в сетчатке, особенно в контексте мигрени [5]. Недостаточная или ненадлежащая адаптация глазного кровотока, несмотря на анатомически здоровые сосуды и отсутствие болезни, которая могла бы являться причиной, называется сосудистой дисрегуляцией. Безвредные красные и белые пятна на лице и шее в ответ на стресс у некоторых людей иллюстрируют основную характеристику ПСД: кровоснабжение определенного органа временно некорректно адаптируется к нуждам органа. Это может быть недостаточная или чрезмерная перфузия где-то в организме. Хотя у предрасположенных людей кровоснабжение может быть нормальным или незначительно измененным при нормальных условиях, тогда как в ответ на некоторые стимулы, такие как холод, физический и эмоциональный стресс, оно может выраженно меняться.

Физические и психологические условия

В литературе есть данные о том, что синдром Фламмера возникает чаще у женщин, чем у мужчин [4]; у стройных людей чаще, чем у тучных; у пациентов с системной артериальной гипотонией, чем у больных с гипертонией; у людей с сидячей работой, чем у тех, кто работает на открытом воздухе; у людей, занимающихся наукой, чем у «голубых воротничков», и у азиатов чаще, чем у европеоидов [1, 4]. Большинство пациентов с синдромом Фламмера — физически и психически активные, усердные и успешные в своей работе. Хотя эти индивидуумы живут с этим синдромом на протяжении всей жизни, симптомы начинают особенно проявляться в период полового созревания и смягчаются с возрастом, у женщин особенно в течение нескольких лет после менопаузы. Большинство пациентов с синдромом Фламмера указывают, что один или оба родителя страдают от таких же симптомов, поэтому, скорее всего, это наследственное состояние.

Симптомы

Люди с синдромом Фламмера страдают от целого ряда симптомов [1, 3, 4, 6, 7], основные из которых представлены в табл. 1-4. Ведущие симптомы включают холодные руки и/или ноги, низкое артериальное давление, увеличиваемое время наступления сна, сдвиг циркадного ритма, сниженное чувство жажды; люди с этим синдромом хотят меньше пить, но обычно пьют достаточно, так как они

Таблица 3. Преобладание позитивных ответов относительно симптомов ПСД в Швейцарии и Корее
 Table 3. The most frequent positive answers about PVD signs in Switzerland and Korea

Преобладание наиболее позитивных ответов в опроснике <i>The most frequent positive answers in the questionnaire</i>	В выборке из популяции Швейцарии (%) <i>A random sample of Swiss population (%)</i>	В выборке из популяции Кореи (%) <i>A random sample of Korean population (%)</i>
Холодные руки и/или ноги <i>Cold extremities</i>	20	23
Ослабленное чувство жажды <i>Weakened thirst perception</i>	15	12
Низкое АД <i>Low blood pressure</i>	12	18
Головокружение <i>Vertigo</i>	5	8
Усиленная реакция на некоторые препараты <i>Excessive reaction to some drugs</i>	4	3
Мигрени <i>Migraines</i>	4	2
Головные боли <i>Headaches</i>	9	7
Шум в ушах <i>Tinnitus (Ear buzzing)</i>	7	6
Низкая масса тела <i>Low body mass</i>	51	24
Ощущение холода <i>Feeling of cold</i>	13	10
Долгое время засыпания <i>Delayed sleep onset</i>	24	11
Повышенная чувствительность к запахам <i>Hyperosmia</i>	26	4
Повышенная болевая чувствительность <i>Hyperalgesia</i>	8	3
Преходящие кожные пятна (красные или белые) <i>Transient skin rash (red or white spots)</i>	7	9
Тенденция к перфекционизму <i>Perfectionism tendencies</i>	30	41

осознают необходимость пить. Как правило, эти субъекты являются исключительно чувствительными, это включает повышенную болевую чувствительность, усиленное восприятие грозы или повышенную чувствительность к запахам, усиленный ответ на большую высоту (горная болезнь) и повышенную чувствительность к вибрации. Чувствительность к определенным лекарственным препаратам также увеличивается (например, блокаторы кальциевых каналов и системные бета-адреноблокаторы). Индивидуумы с синдромом Фламмера переносят эти препараты так же, но только в меньших дозах, чем их обычно назначают. Они часто явно указывают на звон в ушах и мышечные судороги. Если люди с мигренью страдают от синдрома Фламмера, они часто сталкиваются с продромальными симптомами, в том числе зрительной аурой перед приступом боли [5].

Признаки

Пациенты с синдромом Фламмера, как правило, имеют ряд общих (табл. 1-4) и офтальмологических (табл. 5) признаков [4]. Ведущие симптомы включают снижение температуры дистальных отделов тела (кисти, стопы и роговица), хотя температура тела остается нормальной или даже слегка повышенной. При стрессе температура кожи становится более неоднородной, это можно наблюдать с помощью термографии. Иногда эти проявления настолько выражены, что на коже возникают видимые пятна. Хотя изначально скорость кровотока в различных органах бывает нормальной или незначительно сниженной, она выражено замедляется при провокации. При капилляроскопии ногтевого ложа наблюдается длительное прекращение кровотока после холодной провокации. Артериальное давление обычно низкое или может упасть, когда эти

Таблица 4. Преобладание наиболее негативных ответов относительно симптомов ПСД в Швейцарии и Корее

Table 4. The most frequent negative answers about PVD signs in Switzerland and Korea

Преобладание наиболее негативных ответов в опроснике <i>The most frequent negative answers in the questionnaire</i>	В выборке из популяции Швейцарии (%) <i>A random sample of Swiss population (%)</i>	В выборке из популяции Кореи (%) <i>A random sample of Korean population (%)</i>
Холодные руки и/или ноги <i>Cold extremities</i>	39	49
Ослабленное чувство жажды <i>Weakened thirst perception</i>	12	10
Низкое АД <i>Low blood pressure</i>	57	62
Головокружение <i>Vertigo</i>	46	34
Усиленная реакция на некоторые препараты <i>Excessive reaction to some drugs</i>	45	62
Мигрени <i>Migraines</i>	82	85
Головные боли <i>Headaches</i>	38	46
Шум в ушах <i>Tinnitus (Ear buzzing)</i>	74	64
Низкая масса тела <i>Low body mass</i>	3	11
Ощущение холода <i>Feeling of cold</i>	34	48
Долгое время засыпания <i>Delayed sleep onset</i>	65	47
Повышенная чувствительность к запахам <i>Hyperosmia</i>	27	72
Повышенная болевая чувствительность <i>Hyperalgesia</i>	48	66
Преходящие кожные пятна (красные или белые) <i>Transient skin rash (red or white spots)</i>	65	34
Тенденция к перфекционизму <i>Perfectionism tendencies</i>	19	8

люди встают (ортостатическая гипотония), или во время сна (ночная гипотония). С возрастом артериальное давление может нормализоваться или даже повыситься [4]. Уровень эндотелина-1 в циркулирующей крови часто немного увеличивается. Экспрессия генов лимфоцитов (и, возможно, в других клетках) количественно изменяется. Анализ вариабельности сердечного ритма выявляет вегетативный дисбаланс с преобладанием симпатического влияния, а частота безболевого ишемии миокарда увеличивается [5, 8, 9].

Интересно, что у индивидуумов с ПСД глазной кровотоком коррелирует с кровотоком в конечностях, хотя такой корреляции нет при отсутствии ПСД. ПСД предрасполагает пациентов к определенным заболеваниям глаз, таким как окклюзия центральных артерии и вены сетчатки или центральной серозная хориоретинопатия. Это также явный

фактор риска для развития глаукомы, особенно глаукомы нормального давления (ГНД).

Рассматривая сосудистую оболочку с точки зрения трофики зрительного нерва, важно остановиться еще на одном аспекте. В хориоидеи имеется нервное сплетение, представленное многочисленными внутренними вегетативными ганглиями, образующими автономную периваскулярную сеть вокруг сосудов хориоидеи. Нарушение автономной регуляции хориоидального кровотока чревато развитием хронических заболеваний сетчатки и зрительного нерва, включая нейродегенеративную патологию. С возрастом происходит снижение автономной регуляции хориоидального кровотока. В одной из недавних работ есть исследование вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных ГНД путем определения показателей вариабельности сердечного ритма [8, 9].

Таблица 5. Глазные признаки синдрома Фламмера у здоровых в остальном индивидуумах [4]

Table 5. Flammer syndrome ocular signs in healthy individuals [4]

Глазные признаки синдрома Фламмера <i>Flammer syndrome ocular signs</i>	Частота <i>Frequency</i>
Снижение способности к ауторегуляции глазного кровотока <i>Impaired autoregulation of ocular blood flow</i>	+++
Корреляция между кровотоком ГЗН и периферическим кровотоком <i>Correlation between ONH and peripheral blood flow</i>	++
Повышенная жесткость ретинальных сосудов <i>Increased rigidity of retinal blood vessels</i>	++
Повышенная пространственная иррегулярность ретинальных сосудов <i>Increased dimensional irregularity of retinal vessels</i>	++
Уменьшенная нейроваскулярная связь (эндотелиопатия) <i>Endotheliopathy</i>	+++
Дополнительные признаки у пациентов с ГНД <i>Additional signs in patient with normal-tension glaucoma</i>	
Геморрагии на ДЗН <i>ONH haemorrhages</i>	++
Увеличенное ретинальное венозное давление <i>Increased retinal venous pressure</i>	++
Активация ретинальных астроцитов <i>Retinal astrocyte activation</i>	++
Усиленное сопротивление кровотоку в ретробульбарных сосудах <i>Increased resistance in the retrobulbar vessels</i>	++
Увеличенный окислительный стресс <i>Increased oxidative stress</i>	+
Компартмент-синдром ДЗН <i>Optic nerve compartment syndrome</i>	+
Флюктуирующие диффузные дефекты в поле зрения <i>Fluctuating diffuse defects in the vision field</i>	++

Примечание/Note: +++ — часто/frequently; ++ — обычно/usually; + — иногда/rarely.

ПСД имеет особое значение при глаукоме. Если глаукоматозное повреждение возникает или прогрессирует несмотря на то, что ВГД в пределах нормы, наиболее часто причиной становятся сосудистые факторы. Здоровые индивидуумы с ПСД и больные с прогрессирующей глаукомой, несмотря на нормальное внутриглазное давление (ВГД), имеют следующие общие характеристики: сниженную ауторегуляцию, более жесткие сосуды сетчатки, сниженную нейроваскулярную связь, корреляцию между глазным кровотоком и кровотоком области ногтевого ложа [2], повышенный уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) и измененную экспрессию генов в циркулирующих лимфоцитах. Ночная гипотония может частично быть обусловлена снижением обратного захвата натрия в проксимальных почечных канальцах за счет стимуляции выработки простагландина Е2 и ЭТ-1. Хотя ПСД приводит к сосудисто-индуцированному повреждению в глазах, его влияние на сердце, в частности на коронарную микроциркуляцию, нуждается в дальнейшем изучении [5].

В глазах индивидуумов с синдромом Фламмера ауторегуляторный ответ на повышение ВГД или на понижение артериального давления снижается или даже отсутствует. Измененная ауторегуляция объясняет, почему в таких случаях глазной кровоток коррелирует с периферическим кровотоком. Глаукома у пациентов с синдромом Фламмера имеет дополнительные признаки (табл. 5) [4].

Открытоугольная глаукома (ОУГ) — это мультифакторное заболевание, которое развивается в результате взаимодействия генетических и негенетических факторов. Перфузионное давление и сосудистые факторы, вероятно, вовлечены в это взаимодействие.

Различные факторы риска развития глаукомы были исследованы в системной и глазной гемодинамиках. Каждый фактор риска сложным образом связан друг с другом. ВГД-опосредованный механический стресс, сосудистый стресс, связанный с АД, и нарушенная ауторегуляция комплексно связаны друг с другом в развитии и прогрессировании ОУГ. Ежедневно повторяющиеся случаи ишемии-реперфузии в структурах глаза могут играть роль в ангиопатогенезе ГНД.

Хотя синдром Фламмера довольно распространенный и в основном доброкачественный синдром, он может способствовать возникновению и прогрессированию серьезных заболеваний, таких как нормотензивная глаукома.

Как правило, пациенты, у которых развиваются глаукоматозные повреждения, несмотря на нормальное ВГД, или пациенты с прогрессирующей глаукомной оптиконейропатией, несмотря на хорошо контролируемое ВГД, очень часто страдают синдромом Фламмера. Хотя этот вид глаукоматозного повреждения в основном такой же, как у больных с высоким ВГД, есть различия. Ретинальное венозное давление в среднем выше, штрихообразные кровоизлияния встречаются чаще, астроциты сетчатки чаще активированы, увеличивается окислительный стресс, чаще возникает синдром сдавления зрительного нерва, сосудистый пучок ДЗН в меньшей степени смещен в носовую сторону [1, 3, 4].

Сосудистая патология должна считаться наиболее важным этиологическим фактором, особенно в глазах с ГНД с системными и глазными гемодинамическими факторами риска, а также в глазах, показывающих прогрессию центральных дефектов полей зрения. Хотя научно обоснованных методов лечения, базирующихся на сосудистой этиологии, до сих пор не хватает, клиницисты и исследователи должны быть осведомлены о возможном васкулярном патогенезе глаукомы. Есть данные о взаимосвязи прогрессирования первичной ОУГ и снижения глазной перфузии.

В настоящее время наибольшую актуальность ПСД имеет в диагностике и изучении патогенеза ГНД [2, 7, 8, 10, 11]. Так как синдром Фламмера проявляется нарушением системной сосудистой регуляции, а в частности глазного кровотока, и неадекватной реакцией на внешние стимулы, то при оценке клинического состояния больных ГНД следует больше внимания уделять общесоматическому статусу, так как это имеет большое значение при назначении им лечения. Взаимосвязь между уровнем АД — важным признаком синдрома Фламмера — и развитием ГОН до сих пор остается дискуссионной. Полагают, что основную роль играет не само по себе АД, а глазное перфузионное давление. Суточные колебания перфузионного давления, как было показано в работе J. Choi et al., играют непосредственную роль в прогрессировании ГНД [10]. Полагают, что колебания перфузионного давления определяются прежде всего наличием ПСД. И хотя роль ПСД в патогенезе глаукомной оптической нейропатии (ГОН) обсуждается уже на протяжении многих лет, только в недавних исследованиях благодаря применению современных технологий удалось получить подтверждения тому, что сбой ауторегуляции ретинального кровообращения в условиях провокационных тестов происходит именно у больных ГНД, но не у здоровых лиц [8, 12, 13].

Как показывают исследования, при ПСД возникает усиление симпатической реакции вегетативной нервной системы, вегетососудистые механизмы нарушения трофики зрительного нерва и сетчатки играют существенную роль в физиологии и патофизиологии глаза в целом и при глаукоме в частности. Вазоконстрикция происходит на фоне преобладания симпатoadреналовых влияний на артериолы и капилляры, а также вследствие снижения активности парасимпатических влияний на ретинальные сосуды [8, 9, 12].

Известно, что сама по себе ПСД не приводит к дефициту кровообращения в ДЗН, но реализуется через нарушение ауторегуляции. Можно предположить, что именно сбой ауторегуляции является причиной сниженного кровотока у таких пациентов. Было выявлено изменение показателей вариабельности сердечного ритма у больных с ГНД после проведения холодового теста, которое свидетельствует об активации симпатического звена регуляции кровотока и является более информативным, чем определение перфузионного давления [8, 14].

Таким образом, при оценке клинического состояния больных с ГНД следует больше внимания уделять общесоматическому статусу, так как это имеет большое значение при назначении им лечения [15-17].

Как и мозг, сетчатка может нормально функционировать, только если гематоретинальный барьер (ГРБ) остается нетронутым. ГРБ повреждается при воспалении, а также вследствие гипоксии. Поэтому кровоток и барьерная дисфункция связаны. Молекулы, такие как эндотелин-1, которые участвуют в регуляции просвета сосуда, также влияют на барьерную функцию. Макулярный отек является одним из возможных проявлений гипоксии.

Ретинальные кровоизлияния могут возникнуть из-за разрыва сосуда. Эти кровоизлияния, как правило, большие и могут проникать в стекловидное тело. Небольшие кровоизлияния, однако, могут также возникать, если гематоретинальный барьер нарушен на уровне эндотелиальных клеток (например, путем экспрессии VEGF и ЭТ-1) и базальной мембраны (посредством металлопротеиназы-9 (ММП-9)). Действительно, количество ретинальных кровоизлияний у больных сахарным диабетом коррелирует с концентрацией ММП-9 в стекловидном теле.

Штрихообразные кровоизлияния на границе ДЗН также могут возникнуть в контексте глаукомы. У этих больных VEGF, ЭТ-1, ММП-9 увеличиваются в циркулирующей крови, особенно у пациентов с глаукомой и ПСД, что объясняет высокую распространенность таких кровоизлияний у пациентов с ГНД. Как известно, эти молекулы могут диффундировать из сосудистой оболочки в соседние ткани. Однако они также могут быть экспрессированы местно нервной тканью в случаях локальной

гипоксии, что объясняет, почему частота кровоизлияний в некоторой степени уменьшается после снижения ВГД. Если ГРБ «открыт» на уровне эндотелиальных клеток, это может привести к высвобождению воды и молекул небольшого размера, таких как флуоресцеин. Если в то же время базальная мембрана ослаблена посредством ММП-9, эритроциты могут также просачиваться [5, 6, 10].

Сетчатка — это уникальная ткань, где микроциркуляция может быть непосредственно визуализирована. Таким образом, она открывает возможность для обнаружения в микроциркуляторном русле изменений, связанных с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия или ишемическая болезнь. Анализ ретинальных сосудов представляет информацию о структуре, а также функции сосудов, и эта информация может быть легко повторно получена с течением времени. Однако его клиническое применение лишь недавно получило некоторое внимание [5].

Несмотря на множество симптомов и признаков, большинство индивидуумов с синдромом Фламмера — здоровые люди. С одной стороны, они могут даже быть относительно защищены от некоторых заболеваний, таких как атеросклероз или сахарный диабет 2 типа, так как метаболический синдром встречается реже у пациентов с низким артериальным давлением, низким индексом массы тела или высокой физической активностью. С другой стороны, эти люди имеют повышенный риск развития некоторых других заболеваний [5, 7], таких как ГНД. Люди с синдромом Фламмера часто жалуются на шум в ушах и иногда даже внезапную потерю слуха, в основном с хорошим восстановлением. Сосудистые окклюзии обычно возникают у пожилых пациентов с атеросклерозом. У пациентов с синдромом Фламмера сосудистые окклюзии (включая синдром Susac, переднюю ишемическую оптиконейропатию и инфаркты миокарда) могут возникать, хотя и редко, в молодом возрасте и при отсутствии факторов риска для атеросклероза. Это особенно характерно для окклюзии вен сетчатки. Требуется дальнейшего изучения, могут ли некоторые формы микрососудистой стенокардии, такие как стенокардия Принцметала, быть связаны с синдромом Фламмера.

Литература

1. Konieczka K., Choi H.J., Koch S. Frequency of Symptoms and Signs of primary vascular dysregulation in swiss and korean population. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2014; 231(4):344-347. doi: 10.1055/s-0034-1368239.
2. Konieczka K., Chackathayil T.N., Frankl S. Primary vascular dysregulation and glaucoma. *Russian J Glaucoma.* 2015; 14(1):20-26.
3. 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.

Таким образом, синдром Фламмера имеет отношение к различным глазным болезням и распознавание этого синдрома клинически полезно в диагностике различных глазных болезней [5, 9, 12-14]. Диагноз синдрома Фламмера может быть подтвержден с помощью анамнестических данных и специальных обследований. Однако «золотой стандарт» еще предстоит определить [8, 9, 12]. Объективные измерения, такие как ответ на холодовое воздействие капилляров ногтевого ложа (капиллярная микроскопия), световой ответ сосудов (исследование на анализаторе ретинальных сосудов) и количественная оценка экспрессии генов лимфоцитов, часто недоступны в практике. Тем не менее подозрение на ПСД часто основывается на оценке симптомов самим пациентом. Для повышения надежности не следует полагаться на малое число симптомов. В идеале диагноз ПСД должен быть подтвержден объективными методами [3, 5]. Надеемся, дальнейшие исследования обеспечат появление диагностических инструментов для ПСД.

Заключение

Были получены данные о распространенности симптомов и признаков, характерных для ПСД, в России и выделены преобладающие среди них. Относительная частота симптомов и признаков ПСД в средней популяции отличается между разными странами. Основываясь на результатах наших исследований, мы рекомендуем сравнение симптомов у пациентов случайной выборки с соответствующей частотой этих симптомов в общей популяции этой же области или страны.

В заключение хотим отметить, что в этом исследовании мы предоставляем данные об относительной частоте симптомов ПСД в случайной выборке из популяции России. Частота характерных для синдрома Фламмера симптомов отличается в разных странах. Постоянные дополнительные исследования оценивают частоту этих симптомов и признаков в других популяциях.

Дальнейшие исследования должны привести к более краткому определению, точному диагнозу и выявлению инструментов для распознавания людей в группе риска. Это может в конечном итоге привести к более эффективному и более индивидуальному подходу.

References

1. Konieczka K., Choi H.J., Koch S. Frequency of Symptoms and Signs of primary vascular dysregulation in swiss and korean population. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2014; 231(4):344-347. doi: 10.1055/s-0034-1368239.
2. Konieczka K., Chackathayil T.N., Frankl S. Primary vascular dysregulation and glaucoma. *Russian J Glaucoma.* 2015; 14(1):20-26.
3. 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.

4. Konieczka K., Ritch R., Traverso C.E., Kim D.M. et al. Flammer syndrome. *EPMA J.* 2014; 5(1):11. doi: 10.1186/1878-5085-5-11.
5. Нефедова Д.М. Мигрень как фактор риска развития первичной открытоугольной глаукомы. СПб: Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2010; 15.
6. Mozaffarieh M., Fontana Gasio P., Schotzau A., Orgul S., Flammer J., Krauchi K. Thermal discomfort with cold extremities in relation to age, gender, and body mass index in a random sample of a Swiss urban population. *Popul Health Metr.* 2010;8:17. doi: 10.1186/1478-7954-8-17.
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: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd023.
8. Курышева Н.И., Царегородцева М.А., Иртегова Е.Ю., Рябова Т.Я., Шлапак В.Н. Глазное перфузионное давление и первичная сосудистая дисрегуляция у больных глаукомой нормального давления. *Национальный журнал глаукома.* 2011; 3:11-15.
9. Курышева Н.И., Трубилин В.Н., Царегородцева М.А., Рябова Т.Я., Шлапак В.Н., Иртегова Е.Ю. Особенности вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы у больных глаукомой нормального давления. *Офтальмология.* 2012; 9(1):44-48.
10. Choi J., Kook S.M. Systemic and ocular hemodynamic risk factors in glaucoma. *Biomed Res Int.* 2015;18141905. doi: 10.1155/2015/141905.
11. Choi J., Kim K.H., Jeong J. et al. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(2):104-111. doi:10.1167/iov.06-0615.
12. Курышева Н.И., Царегородцева М.А., Рябова Т.Я., Шлапак В.Н. Перфузионное давление и первичная сосудистая дисрегуляция у больных глаукомой нормального давления. *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2011; 1:9.
13. Konieczka K., Fränkl S., Todorova M.G., Henrich P.B. Unstable oxygen supply and glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2014;231(2):121-126. doi: 10.1055/s-0033-1360242.
14. Бакшинский П.П. Механизмы интегральной регуляции глазного кровотока. *Глаукома.* 2007;1:47-58.
15. Бирич Т.А., Чекина А.Ю. Глаукома нормального давления (особенности клиники, лечения). Белорусский государственный медицинский университет. Федоровские чтения, 2013.
16. Mozaffarieh M., Osusky R., Schotzau A., Flammer J. Relationship between optic nerve head and finger blood flow. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:136-141.
17. Leske M.C. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20:73-78. doi: 10.1097/ICU.0b013e32831eef82.
4. Konieczka K., Ritch R., Traverso C.E., Kim D.M. et al. Flammer syndrome. *EPMA J.* 2014; 5(1):11. doi: 10.1186/1878-5085-5-11.
5. Nefedova D.M. Migraine as a risk factor for primary open-angle glaucoma. Saint Petersburg, Abstract of a PhD dissertation, 2010. 15 p.
6. Mozaffarieh M., Fontana Gasio P., Schotzau A., Orgul S., Flammer J., Krauchi K. Thermal discomfort with cold extremities in relation to age, gender, and body mass index in a random sample of a Swiss urban population. *Popul Health Metr.* 2010;8:17. doi: 10.1186/1478-7954-8-17.
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: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd023.
8. Kuryshcheva N.I., Tsaregorodtseva M.A., Irtegov E.Yu., Ryabova T.Ya., Shlapak V.N. Ocular perfusion pressure and primary vascular dysregulation in normal tension glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2011;3:11-15.
9. Kuryshcheva N.I., Trubilin V.N., Tsaregorodtseva M.A., Ryabova T.Y., Shlapak V.N., Irtegov E.Y. Autonomic innervation of the cardio-vascular system in normal tension glaucoma patients. *Ophthalmology.* 2012; 9(1):44-48. doi:10.18008/1816-5095-2012-1-44-48.
10. Choi J., Kook S.M. Systemic and ocular hemodynamic risk factors in glaucoma. *Biomed Res Int.* 2015;18141905. doi: 10.1155/2015/141905.
11. Choi J., Kim K.H., Jeong J. et al. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(2):104-111. doi:10.1167/iov.06-0615.
12. Kuryshcheva N.I., Tsaregorodtseva M.A., Ryabova T.Y., Shlapak V.N. Perfusion pressure and primary vascular dysregulation in patients with normal tension glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology.* 2011; 1:9.
13. Konieczka K., Fränkl S., Todorova M.G., Henrich P.B. Unstable oxygen supply and glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2014;231(2):121-126. doi: 10.1055/s-0033-1360242.
14. Bakshinsky P.P. Mechanisms of integral regulation of ocular blood flow. *Glaucoma.* 2007;1:47-58.
15. Birich T.A., Chekina A.Yu. Glaucoma normal'nogo davleniya (osobennosti kliniki, lecheniya) [Normal-pressure glaucoma (management features)]. Belarusian state medical University. Fedorovskie chteniya, 2013.
16. Mozaffarieh M., Osusky R., Schotzau A., Flammer J. Relationship between optic nerve head and finger blood flow. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:136-141.
17. Leske M.C. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20:73-78. doi: 10.1097/ICU.0b013e32831eef82.

Поступила / Received / 09.01.17