

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-4-58-60>**Глаукома как аутоиммунное заболевание**

А.А. Попова, Т.В. Яременко

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Glaucoma is an autoimmune disease

A.A. Popova, T.V. Yaremenko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

РЕФЕРАТ

Глаукома является одним из самых тяжелых заболеваний, от которого страдают миллионы людей во всем мире, однако патогенез данного заболевания до конца не ясен. Когда-то единственным механизмом развития данного заболевания считалось повышение ВГД. Современные исследования указывают на то, что патогенез глаукомы зависит от нескольких взаимодействующих механизмов, которые включа-

ют: механическое повреждение за счет повышения ВГД, гипоксию, эксцитотоксичность, окислительный стресс и вовлечение аутоиммунных процессов. Были описаны изменения антител у пациентов с глаукомой, но все еще остается непонятным, являются ли аутоантитела, наблюдаемые при глаукоме, эпифеноменом или причиной заболевания.

Ключевые слова: глаукома, патогенез глаукомы, аутоиммунитет, аутоиммунная глаукома.

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;4:58-60.

ABSTRACT

Glaucoma is one of the most serious diseases that affects millions of people around the world, but the pathogenesis of this disease is not completely clear. Once the only mechanism for the development of this disease was considered to be an increase in IOP. Current research indicates that the pathogenesis of glaucoma depends on several interacting mechanisms, which include: mechanical damage

due to increased IOP, hypoxia, excitotoxicity, oxidative stress, and the involvement of autoimmune processes. Antibody changes in glaucoma patients have been described, but it is still unclear whether the autoantibodies observed in glaucoma are epiphenomenal or cause of the disease.

Key words: glaucoma, glaucoma pathogenesis, autoimmunity, autoimmune glaucoma.

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;4:58-60.

Глаукома является второй по значимости причиной слепоты в мире после катаракты. Возможно, глаукома представляет собой даже более серьезную проблему для общественного здравоохранения, чем катаракта [1]. Это связано с тем, что слепота, которую она вызывает, к сожалению, необратима. До сих пор патогенез данного прогрессирующего заболевания остается по большей части не ясен. Вовлечение аутоиммунных механизмов может играть важную роль в патогенезе глаукомы. Первые доказательства в поддержку этой теории были получены несколькими группами исследователей еще в 1998 году, когда были обнаружены антитела против эндогенных антигенов, таких как белок теплового шока (HSP60) в сыворотке крови пациентов с глаукомой нормального давления [2]. Недавно было установлено,

что у пациентов с глаукомой имеются антитела против специфических белков сетчатки и зрительного нерва. В экспериментальной модели F.H. Grus и O.W. Gramlich [3] продемонстрировали, что иммунизация этими белками вызывает потерю ганглиозных клеток сетчатки. Это данные чрезвычайно важны как для расширения наших знаний о патофизиологии глаукомы, так и разработки методов ее ранней диагностики.

Эпидемиология и факторы риска. По данным Всемирной организации здравоохранения, глаукома поражает примерно 60 миллионов человек во всем мире. Более 80% людей с данной болезнью проживают в Азии и Африке [1, 4, 5]. Слепота от глаукомы в 6-8 раз чаще встречается у афроамериканцев, чем у людей, живущих в Европе. Женщины заболевают чаще, возможно, из-за их относи-

тельно большей продолжительности жизни [6, 7]. К другим факторам риска развития глаукомы относят возраст старше 60 лет, сахарный диабет, гипертонию, миопию высокой степени, длительное применение стероидных препаратов и др. Члены семьи пациента с глаукомой имеют высокие риски развития заболевания. У самого распространенной формы глаукомы – первичной открытоугольной, нередко фиксируют наследственный характер. Семейный анамнез увеличивает риск развития глаукомы в 4-9 раз. Исследование, опубликованное в журнале Американской медицинской ассоциации, продемонстрировало увеличение развития глазной гипертонии и открытоугольной глаукомы у 40% пациентов, которым для контроля бронхиальной астмы требуется примерно 14–35 ингаляций стероидных препаратов. Поврежде-

ние глаза также может вызвать вторичную открытоугольную глаукому, причем данный тип глаукомы может возникнуть как сразу после травмы (нередко спортивной), так и спустя годы.

Этиопатогенез. В течение десятилетий постоянное повышение внутриглазного давления (ВГД) более 21 мм рт.ст. считалось единственным триггером для развития глаукомы. Однако примерно у 1/4 пациентов с открытоугольной глаукомой никогда не фиксировалось патологическое повышение офтальмотонуса. При этом возникает закономерный вопрос, что, как не ВГД, может отвечать за разрушение ганглиозных клеток сетчатки [8, 9].

В настоящее время глаукома – это собирательный термин для группы нейродегенеративных процессов, обуславливающих прогрессирующую потерю полей зрения и затрагивающих весь зрительный путь, с необратимым разрушением и гибелью ганглиозных клеток [4, 10-14]. Изменения полей зрения при глаукоме обычно начинаются с дугообразной скотомы Бьеррума, а в итоге заканчивается полной слепотой вследствие отмирания ганглиозных клеток, что сопровождается морфологическими изменениями сетчатки [4, 10, 14-17].

Аутоиммунитет. Апоптоз считается важным компонентом в развитии глаукомы [10]. Было обнаружено инициирование запрограммированной гибели ганглионарных клеток через белок-супрессор опухолей p53 и через активацию «рецептора смерти» CD95 [18-20]. Нейротрансмиттеры, такие как дофамин, серотонин и глутамат, также могут вызывать запрограммированную гибель ганглиозных клеток. Что касается потенциальной эксайтотоксичности глутамата, то были выявлены белки-переносчики и рецепторы глутамата, которые у больных глаукомой нейтрализуются после активации астроцитов. Это свидетельствует, что нормальное функционирование ганглионарных клеток сетчатки может зависеть от состояния иммунной системы. С одной стороны, она устраняет патогены и «клеточный мусор» для поддержания гомеостаза центральной нервной системы, но, с другой стороны, известно, что причинами многих из хоро-

шо известных нейродегенеративных процессов являются патологические иммунные реакции, которые также обнаруживают при глаукоме [21].

В 1998 году в сыворотке крови пациентов с глаукомой нормального давления были обнаружены антитела против эндогенных антигенов, таких как белок теплового шока (HSP) [2]. Последний является компонентом клеточных защитных механизмов и активируется в патофизиологических условиях. HSP60 способствует индукции апоптоза, тогда как HSP27 оказывает нейропротекторное действие. Крысы, иммунизированные HSP27, демонстрируют повышенную скорость апоптоза ганглиозных клеток преимущественно в центральной области сетчатки [22]. У пациентов с глаукомой нормального давления наибольшее повреждение наблюдается в той же зоне сетчатки. Впоследствии были обнаружены некоторые особенности антител у пациентов с глаукомой. Например, было выявлено, что в сыворотке крови примерно у 20% всех пациентов с глаукомой обнаруживаются антитела против нейрон-специфической гамма-енолазы, ключевого фермента гликолиза. Также в сыворотке крови было обнаружено значительное повышение количества антител против гликозаминогликанов и белка нейрофиламентов [23, 24]. В большинстве исследований титры антител у пациентов с глаукомой нормального давления повышены, хотя у некоторых больных с повышенным офтальмотонусом наблюдается снижение реактивности антител [25].

При этом аутореактивные антитела по своей функции могут быть не только разрушительными, но и защитными. Недавние открытия подтверждают гипотезу о том, что эти антитела способствуют устранению повреждений клеток и их восстановлению. Таким образом, гуморальную иммунную систему можно рассматривать как палку о двух концах, способную как разрушать, так и лечить организм человека. Снижение реактивности естественных и, возможно, защитных аутоантител может привести к потере иммунной защиты и, как следствие, увеличению риска развития глаукомы. TNF- α представляет особый интерес, поскольку было обнаружено, что он

и его рецепторы активируются в сетчатке больных глаукомой [26, 27].

На сегодняшний день имеется ряд данных о повышенных титрах цитокинов и активированных глиальных клетках в ЦНС, но неясно, что в данном случае является причиной, а что классифицируется как эпифеномен для аутоиммунного заболевания. Важным компонентом врожденного иммунитета является опосредованное Toll-подобным рецептором (TLR) распознавание патогенов. В моделях на животных экспериментальное повышение ВГД приводит к повышенной экспрессии TLR 2, 3 и 4 и HSP27, HSP60 и HSP72, а также характерных белков-адаптеров сигнального каскада TLR и киназ. Эти данные были подтверждены протеомным анализом глаз доноров. Это подтверждает гипотезу о том, что TLR способствует активации врожденной иммунной системы при глаукоме.

Повышенная экспрессия HSP, по-видимому, еще больше стимулирует иммунную систему [28]. Они являются одними из наиболее консервативных и распространенных белков в природе, а также входят в число основных антигенных белков для патогенов (бактерии и т.п.), которые имеют общие эпитопы с человеческими HSP. Одновременное возникновение инфекции и начало аутоиммунных процессов говорит само за себя. При глаукоме инфекция *Helicobacter pylori* рассматривается как триггер, вызывающий заболевание.

К.К. Shokoohi et al. [29] обнаружили повышение антифосфолипидных антител у пациентов с открытоугольной глаукомой и нормотензивной ее формой. S. Kremmer et al. [30] выявили увеличение определенной подгруппы антифосфолипидных антител – антифосфатидилсериновых антител у пациентов с глаукомой нормального давления по сравнению с пациентами с первичной открытоугольной глаукомой и контрольными группами, сопоставимыми по возрасту [31]. Были проведены диагностические тесты функций внутреннего уха у некоторых из этих пациентов с глаукомой нормального давления и обнаружили, что 68% пациентов имели патологические аудиограммы (пресбиакусия – у 35%). Интересно, что более высокая распростра-

ненность антифосфатидилсериновых антител класса IgG наблюдалась у пациентов с глаукомой нормального давления, у которых имеется потеря слуха, по сравнению с пациентами с глаукомой без потери слуха. Это открытие позволяет предположить сходный патологический механизм как признак генерализованного заболевания. При этом количество антифосфолипидных антител увеличивается с возрастом. Меньшая частота потери слуха по сравнению с частотой развития глаукомы нормального давления может быть объяснена тем, что нарушение кровоснабжения глаза более опасно или, возможно, пациенты более чувствительны к нарушению зрения, чем слуха. Было обнаружено, что апоптоз может индуцироваться антифосфатидилсериновыми антителами, что приводит к закупорке тромбозомлами мелких сосудов и в конечном счете к нарушению микроциркуляции во внутреннем ухе и глазу [31].

Таким образом, в настоящее время глаукома является прогрессирующим и неизлечимым заболеванием, от которого страдают миллионы людей во всем мире. Раньше единственным пусковым механизмом развития данного заболевания считалось повышение ВГД. Новые данные указывают, что патогенез глаукомы зависит от нескольких взаимодействующих патогенетических механизмов, которые включают не только механическое повреждение ганглиозных клеток сетчатки и зрительно-го нерва вследствие повышенного офтальмотонуса, гипоксию, эксцитотоксичность, окислительный стресс, но и вовлечение аутоиммунных процессов. Данные изменения аутоиммунитета предполагают новый подход для более глубокого понимания патофизиологии глаукомы и разработки диагностического подхода для ее ранней диагностики.

Вместе с тем, все еще остается неясным – являются ли аутоантитела, наблюдаемые при глаукоме, эпифеноменом или причиной заболевания. Чтобы диагностировать глаукому, вызванную нарушением аутоиммунитета сначала необходимо исключить все другие причины глаукомы (повышенное ВГД, а при нормо-

тензивной глаукоме такие факторы, как ишемия, мигрень, ночная гипотензия, апноэ во сне и т.д.). Другими словами, диагноз аутоиммунной глаукомы является диагнозом исключения [32]. Можно думать, что нейропротекторная терапия может предоставить дополнительные или альтернативные и более эффективные методы лечения глаукомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull. World Health Organ.* 2004; 82:887-888.
2. Wax M.B., Tezel G., Saito I. et al. Anti-Ro/SS-a positivity and heat shock protein antibodies in patients with normal-pressure glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1998; 125:145-157.
3. Grus F.H., Gramlich O.W. Autoimmunity and glaucoma. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2011; 228:439-445.
4. Quigley H.A. Glaucoma. *Lancet.* 2011; 377:1367-1377.
5. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014; 121:2081-2090.
6. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004; 82:844-851.
7. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br. J. Ophthalmol.* 2012; 96:614-618.
8. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2002; 120:701-713.
9. Grus F.H., Joachim S.C., Pfeiffer N. Analysis of complex autoantibody repertoires by surface-enhanced laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. *Proteomics.* 2003; 3:957-961.
10. Rieck J. The pathogenesis of glaucoma in the interplay with the immune system. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54:2393-2409.
11. Burgoyne C.F. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2010; 93: 120-132.
12. Maruyama I., Ohguro H., Ikeda Y. Retinal ganglion cells recognized by serum autoantibody against gamma-enolase found in glaucoma patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41:1657-1665.
13. Nickells R.W., Howell G.R., Soto I., John S.W. Under pressure: cellular and molecular responses during glaucoma, a common neurodegeneration with axonopathy. *Ann. Rev. Neurosci.* 2012; 35:153-179.
14. Whitmore A.V., Libby R.T., John S.W.M. Glaucoma: thinking in new ways- a role for autonomous axonal self-destruction and other compartmentalised processes? *Prog.*

Retin. Eye Res. 2005; 24:639-662.

15. Harrington D.O. The Bjerrum scotoma. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1964; 62:324-348.

16. Bjerrum J. Om en tilføjelse til den sædvanlige synsfelt – undersøgelse samt om synsfeltet ved glaukom. *Nord. Ophthal. Tidsskrift.* 1889; 2:141-185.

17. Nickells R.W. Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe. *J. Glaucoma.* 1996; 5:345-356.

18. Wax M.B., Tezel G., Yang J. et al. Induced autoimmunity to heat shock proteins elicits glaucomatous loss of retinal ganglion cell neurons via activated T-cell-derived Fas-ligand. *J. Neurosci.* 2008; 28:12085-12096.

19. Nickells R.W. From ocular hypertension to ganglion cell death: a theoretical sequence of events leading to glaucoma. *Can. J. Ophthalmol.* 2007; 42:278-287.

20. Chidlow G., Wood J.P., Casson R.J. Pharmacological neuroprotection for glaucoma. *Drugs.* 2007; 67:725-759.

21. Kuehn M.H., Fingert J.H., Kwon Y.H. Retinal ganglion cell death in glaucoma: mechanisms and neuroprotective strategies. *Ophthalmol. Clin. North. Am.* 2005; 18:383-395.

22. Sofroniew M., Vinters H. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010; 119:7-35.

23. Grus F.H., Joachim S.C., Bruns K. et al. Serum autoantibodies to alpha-fodrin are present in glaucoma patients from Germany and the United States. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47:968-976.

24. Yan X., Tezel G., Wax M.B., Edward D.P. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head. *Arch. Ophthalmol.* 2000; 118:666-673.

25. Joachim S.C., Pfeiffer N., Grus F.H. Autoantibodies in patients with glaucoma: a comparison of IgG serum antibodies against retinal, optic nerve, and optic nerve head antigens. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005; 243:817-823.

26. Tezel G. TNF-alpha signaling in glaucomatous neurodegeneration. *Prog. Brain. Res.* 2008; 173:409-421.

27. Yuan L., Neufeld A.H. Tumor necrosis factor- α : a potentially neurodestructive cytokine produced by glia in the human glaucomatous optic nerve head. *Glia.* 2000; 32:42-50.

28. Luo C., Yang X., Powell D.W. et al. Stress proteins and immunostimulatory signaling through toll-like receptors in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50.

29. Shokoohi K.K., Shin D.H., Elliott D. et al. Antiphospholipid antibodies in patients with normal tension glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40:342.

30. Kremmer S., Kreuzfelder E., Klein R. et al. Antiphosphatidylserine antibodies are elevated in normal tension glaucoma. *Clin. Exp. Immunol.* 2001; 125:211-215.

31. Kremmer S., Kreuzfelder E., Bachor E. et al. Coincidence of normal tension glaucoma, progressive sensorineural hearing loss, and elevated antiphosphatidylserine antibodies. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88:1259-1262.

32. Wax M.B. The case for autoimmunity in glaucoma. *Exp Eye Res.* 2011; 93:187-190.