

УДК 617.7-007.681

ББК 56.7

ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЛАУКОМЫ

Дорофеев Д.А.

ГБУЗ ОКБ №3, г. Челябинск, Россия

Актуальность. В настоящее время глаукому принято рассматривать как нейродегенеративное заболевание, характеризующееся ускоренной потерей ганглионарных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов вследствие нарушения процесса апоптоза с последующим развитием глаукомной оптической нейропатии. Изменения полей зрения начинаются только после поражения 30 - 50% ганглиозных клеток сетчатки. Оценка состояния диска зрительного нерва (ДЗН) при офтальмоскопии затрудняется из-за большой variability его нормального строения. Таким образом, поиск новых доступных и информативных методов ранней диагностики и определения факторов риска развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы остается актуальным.

В настоящее время единственным патогенетически доказанным способом замедления прогрессирования глаукомного процесса является понижение уровня внутриглазного давления (ВГД) ниже толерантного. Ранняя диагностика заболевания затруднена из-за отсутствия клинической симптоматики на начальных стадиях. Основными методами выявления глаукомы в поликлинике на сегодняшний день остаются тонометрия, офтальмоскопия и периметрия. Известно, что внутриглазное давление - величина непостоянная, на него влияет множество факторов (повышенное центральное венозное давление, давление на глазное яблоко, прием некоторых препаратов и др.), оно подвержено суточным колебаниям, вследствие чего становится неинформативным методом скрининга на предмет глаукомы.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) - самый распространенный вид глаукомы. До 80 % всех случаев заболеваний, именуемых глаукомой, приходится на долю открытоугольной глаукомы. Глаукома, как в мире, так и в России, занимает ведущие позиции среди причин неизлечимой слепоты и инвалидности по зрению и является важнейшей медико-социальной проблемой. Слепота от ПОУГ составляет в РФ 5% на оба глаза и 20% на один глаз. Доля глаукомы в нозологической структуре слепоты и слабовидения в России составляет 41%.

Поскольку глаукома - мультифакторное заболевание с пороговым эффектом, различными факторами риска и сложным патогенезом, от исследователей требуется смещение внимания в зависимости от ряда специфических факторов.

Некоторые факторы риска глаукомы, так или иначе, можно отнести к общепризнанным: внутриглазное давление, возраст, семейный анамнез, расу, наличие близорукости и толщину роговицы. При постановке диагноза они дают важнейшую информацию исследователю, который базируется на оценке диска зрительного нерва (ДЗН), функций зрительного анализатора, ВГД и состояния слоя нервных волокон сетчатки.

В многочисленных исследованиях описаны системные данные, которые проявляются у больных первичной открытоугольной глаукомой чаще, чем в контрольных группах. Остается вопрос: являются эти системные изменения первичными либо вторичными и имеют ли они какую-либо причинную связь с глаукомой? Некоторые из них подтверждены многочисленными независимыми исследованиями и, следовательно, эта связь с высокой вероятностью является реальной. Другие отклонения от системных показателей требуют дальнейшего подтверждения, и существует множество исследований противоречащих друг другу. До настоящего времени причинность часто остается гипотетической, тем не менее, важно выявить изменения, чтобы проверить гипотезу. Наконец, некоторые системные факторы могут иметь терапевтические значения у больных глаукомой.

Целью исследования стало детальное изучение факторов риска, антириска, патогенных факторов развития и прогрессирования глаукомы и выявление связей между структурными и функциональными изменениями зрительного анализатора, биохимическими и клинико-демографическими показателями у больных с различными стадиями глаукомы.

Материал и методы исследования. *Дизайн исследования.* В пилотный (этапный) анализ результатов исследования включены анкеты 373 больных (727 глаз) с различными стадиями ПОУГ, из них - 235 женщин (63%) и 138 мужчин (37%).

Критерии включения: верифицированный диагноз ПОУГ, который был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами диагностики, наличие письменного согласия больного на участие в клиническом исследовании. *Критерии исключения:* псевдоэксфолиативный синдром и псевдоэксфолиативная глаукома, диабетическая ретинопатия, оптиконеуропатии неглаукомного генеза.

Большинство исследуемых 313 (84%) относились к европеоидной расе, 45 (12%) - к монголоидной и 15 (4%) человек - к смешанной.

Возраст варьировал от 35 до 87 лет (68; 59,5÷74) и был, сопоставим у мужчин и женщин ($p=0,43$).

Практически равномерно распределились глаза по правому и левому - 360 (50%) и 367 (50%) соответственно. При диагностике в глазах одного пациента разных стадий ПОУГ их относили в соответствующие группы. Наибольшее число обследованных глаз приходилось на группу с начальной стадией - 304 (42% от общего числа). Развитая стадия диагностирована в 221 (30%) глазу, далеко зашедшая - в 164 (23%) и терминальная - в 38 (5%).

Обследование пациентов проводилось по *разработанному протоколу*, включающему информацию о жалобах, сбор анамнеза, рутинные офтальмологические обследования (рефрактометрия, определение остроты зрения с допустимой коррекцией аметропии, биомикроскопия, тонометрия по Маклакову 10 гр, гониоскопия, офтальмоскопия) и современные дополнительные методы исследования (стандартная автоматическая периметрия (САП), ретинотомография, лазерная поляриметрия, оптическая когерентная томография, фундус-контроль, пахиметрия). При сборе анамнеза уточняли гипотензивный режим, предшествовавшее оперативное лечение, вопросы комплайнса. Общесоматический статус и его коррекцию оценивали по данным оригинального анкетирования и сопутствующей медицинской документации. Кровь для биохимического анализа крови получали из локтевой вены по стандартной методике в утреннее время. В сыворотке определяли содержание глюкозы, калия, кальция, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Применялась Европейская классификации уровня липидов [1]. При анализе биохимических данных результаты оценивали по наибольшей стадии заболевания.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета Microsoft Office и лицензионной программы Statistica 8.0. Проверка нормальности распределения количественных параметров проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для межгрупповых сравнений различий средних величин применялся непараметрический метод сравнения двух независимых выборок с использованием U-теста Манна-Уитни. Для сравнения долей признаков и частот встречаемости параметров применялся критерий χ^2 в таблицах сопряженности. Взаимосвязь между показателями определялась методом непараметрического корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции Кендал-Тау (τ). Критический уровень значимости различия между группами и взаимосвязь между параметрами при проверке статистических гипотез принимался равным $<0,05$.

Результаты исследования. Средний возраст больных с продвинутыми стадиями глаукомы был выше в сравнении с пациентами с начальной стадией, что соответствует

прогредиентному течению заболевания. Время перехода от одной стадии в другую варьировало от 1 до 12 лет.

Системная артериальная гипертензия диагностирована у 256 (69%) больных, гипотония - у 47 (13%). Для коррекции артериального давления пациенты получали препараты из разных фармакологических групп. Так 98 (44%) человек отметили, что принимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Бета-адреноблокаторы (ББ) принимал 21 (10%) человек, блокаторы кальциевых каналов (БКК) - 6 (3%), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) - 7 (3%), диуретики - 7 (3%). Комбинации препаратов получали 35% больных. Чаще назначались иАПФ в сочетании с диуретиками, их принимали 24 (11%) человека. По три гипотензивных препарата получали 19 (9%) обследованных.

Наряду с этим на наличие у них мигрени указали 30 (8%) человек, апноэ - 46 (13%). Рассеянным склерозом страдали 5 (1%), болезнью Паркинсона - 11 (3%), сахарным диабетом 65 (18%) пациентов. Сахарный диабет 2-го типа диагностирован в 95% случаев, из них 1/3 болела более 10 лет.

У пациентов с ПОУГ уровень глюкозы колебался от 2,6 до 9,9 ммоль/л (медиана - 5,20; 4,6÷5,9). Повышение ее уровня (выше 6,0 ммоль/л) определено у 72 из 332 человек и было сопоставимо во всех группах. Гипергликемия диагностирована у больных с I стадией в 28 (25,2%) из 111 случаев, с II стадией - в 17 (18,5%) из 95, с III - в 20 (20,6%) из 97 и с IV стадией - в 7 (20,6%) из 34 случаев.

При анализе электролитного состава крови определено, что уровень кальция колебался от 0,83 до 3,2 ммоль/л (медиана - 2,37; 2,05-2,50). Уровень калия колебался от 2,3 до 6,02 ммоль/л (4,38; 3,98-4,82). Гиперкальциемия (выше 2,55 ммоль/л) наблюдалась у 13, а гиперкалиемия (выше 5,5 ммоль/л) - у 1 человека среди всех исследуемых.

Уровень общего холестерина колебался от 3,0 до 9,4 ммоль/л (5,48; 4,72÷6,20). Гиперхолестеринемия выявлена у 57 из 322 пациентов. Так содержание холестерина выше 6,5 ммоль/л определено при I стадии в 10,8% случаев (у 11 из 102 больных), при II стадии - в 24,4% (у 22 из 90), при III стадии - в 16,2% (у 16 из 99), при IV стадии - в 24,3% случаев (у 8 из 33 больных). Установлена статистически значимая разница при сравнении групп с I и II стадиями, как по количественной ($t=-2,09$, $p=0,037$), так и по качественной ($\chi^2=4,41$, $p=0,036$) характеристикам.

Уровень холестерина ЛПНП колебался от 0,09 до 6,4 ммоль/л (3,2; 2,12÷3,90). Гиперальфахолестеринемия (выше 4,0 ммоль/л) выявлена у 58 из 263 человек: с I стадией - у 16 из 85, с II стадией - у 19 из 73 ($\chi^2=0,75$, $p=0,39$), с III стадией - у 17 из 79 ($\chi^2=0,12$, $p=0,72$) и с IV стадией - у 6 из 28 ($\chi^2=0,06$, $p=0,80$).

Уровень холестерина ЛПВП колебался от 0,27 до 3,01 ммоль/л (1,39; 1,11÷1,69). Гипобетахолестеринемия (ниже 1,0 ммоль/л) отмечена у 38 из 260 пациентов. Содержание антиатерогенных липопротеинов высокой плотности было снижено у 15 больных с I стадией, у 11 - с II, у 10 - с III и у 2 - с IV стадией ПОУГ.

Уровень триглицеридов колебался от 0,3 до 6,3 ммоль/л (1,40; 1,00÷1,89). При межгрупповом сравнении значимое различие установлено между показателями триглицеридемии у больных, имеющих терминальную стадию, с больными с начальной ($t = 2,03$, $p=0,045$) и далеко зашедшей ($t=-2,14$, $p=0,034$) стадиями заболевания. Уровень триглицеридов выше 2,5 ммоль/л диагностирован у 5 больных, причем у всех начальная стадия глаукомы была максимальной.

Определение биохимического фона липидного обмена при ПОУГ может вносить дополнительную лепту в оценку клинического глаукомного статуса, а его отклонения - требовать дополнительной коррекции. При динамическом наблюдении за пациентами следует проводить коррекцию, направленную, в первую очередь, на предотвращение развития гиперлипидемии и гиперхолестеринемии. Системный атеросклероз приводит к развитию выраженных морфологических изменений в трабекулярном аппарате. Значительное истончение склеры и ее решетчатой пластинки при атеросклерозе в сочетании с системной гипотонией может вызвать значительное ухудшение опорных свойств этих структур и усиливает риск экскавации [4].

Следствием постановки диагноза ПОУГ должно быть принятие решения о назначении адекватного структурно-функциональным изменениям глазного анализатора лечения.

Нами установлено, что 320 (87%) больных закапывали капли самостоятельно, 64 (17%) больным гипотензивные препараты капал помощник. Забывали закапывать капли 30% опрошенных, причем половина из них делала это регулярно. Посещали врача по графику лишь 300 (82%) человек.

В нашем исследовании в *общей группе* установлена тендерная связь со стадией глаукомы, у лиц мужского пола выявлялись первично и на момент обследования более высокие стадии заболевания ($p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно), тогда как женщины обращались за медпомощью раньше.

Установлена прямая умеренной силы корреляция возраста пациентов со стадией глаукомы ($p<0,001$) лиц монголоидной расы статистически значимо чаще диагностированы более продвинутые стадии заболевания ($p<0,001$).

У пациентов, имеющих родственников, больных глаукомой, заболевание манифестировало в более молодом возрасте.

Так же установлено, что у больных с семейным анамнезом глаукомы был значимо более высокий офтальмотонус ($p=0,039$).

Связь ВГД со стадией глаукомы была прямой слабой ($p=0,033$).

Установлена прямая корреляционная связь Э/Д со стадией ПОУГ ($r = 0,36, p<0,001$). Связь ширины УПК со стадией глаукомы находилась на уровне тенденции статистической значимости ($p=0,082$).

Показатели САП с увеличением стадии глаукомы значимо менялись. Корреляция стадии заболевания с MD была обратной умеренной силы ($r = -0,44, p<0,001$), тогда как связь с PSD носила прямой характер ($r = 0,35, p<0,001$).

В среде офтальмологов заметен повышенный интерес к взаимосвязи между толщиной роговицы, данными измерения ВГД и глаукомой [5]. В нашем исследовании связь ЦТР с ВГД не проявилась ($p=0,97$). Так же ЦТР не коррелировала с показателями САП и рефракцией. Установлена значимая обратная связь ЦТР с Э/Д ($p=0,004$). Полученные данные предполагают, что тонкая роговица может быть ассоциирована с тонкой решетчатой пластинкой, что увеличивает подверженность глаукомному повреждению.

Наличие артериальной гипертензии, мигрени, апноэ и рассеянного склероза не влияло на прогрессирование заболевания. Отмечено, что наличие системной гипотонии связано с более продвинутыми стадиями ($p=0,008$), а значит и с большими морфо-функциональными потерями. Связь стадии ПОУГ с наличием у больных сахарного диабета не достигла значимого уровня ($p=0,063$). Обращала на себя внимание значимая корреляция стадии глаукомы с наличием болезни Паркинсона, при которой выявлялись более продвинутые стадии заболевания ($p=0,004$).

В то же время мы не нашли статистически значимых различий в данных комплайнса со стадией глаукомного процесса в общей группе. Однако установлено, что больные с далеко зашедшей и терминальной стадиями капали капли чаще сами ($p=0,002$) и чаще нарушали режим инсталляций ($p=0,003$). Пациентам с болезнью Паркинсона закапывали помощники ($p=0,024$). Не прослеживалась какая-либо тенденция в назначении местного гипотензивного режима в зависимости от стадии, больные получали лечение из разных фармакологических групп.

При определении взаимосвязей биохимических показателей крови с максимальной стадией глаукомы установлены корреляции с уровнем ЛПНП ($p=0,011$) и триглицеридов ($p=0,003$).

При повышении ВГД, соотношение экскавация/диск пропорционально увеличивается, достигая наибольшего показателя при максимальных значениях внутриглазного давления и стадии глаукомы. С увеличением степени гиперметропии повышается уровень

внутриглазного давления, что, вероятно, связано с величиной угла передней камеры, взаимосвязанной с данными показателями. Эти изменения, в свою очередь, ведут к увеличению стадии ПОУГ. Более высоким показателям миопической рефракции соответствуют более выраженные функциональные потери светочувствительности сетчатки, и параметр MD в совокупности ведет к увеличению стадии заболевания.

Список литературы:

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации: Секция атеросклероза ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2007. - № 6 (Приложение 3). - 58 с.
2. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко // М: «ГЭОТАР-Медиа». -2011. -280 с.
3. Руководство по диагностике и лечению глаукомы в Республике Беларусь / под ред. Л.Н. Марченко, А.В. Батютовой, Н.Ю. Лагойской. - Минск, 2011. - 183 с.
4. Точка зрения / И.Н. Кошиц [и др.] // Глаукома. - 2005. - № 1. - С. 41-62.
5. Куроедов, А.В. Центральная толщина роговицы как фактор риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы / А.В. Куроедов, В.В. Городничий // Глаукома.- 2008. - № 4. - С. 20-28.