

УДК 617.7-007.681-084

ББК 56.7

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЗРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Бердникова Е.В., Соляникова О.В.

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, кафедра глазных болезней,

г. Челябинск, Россия

Актуальность. Глаукома, как причина слепоты, занимает третье место в мире после катаракты и сахарного диабета [5,6,7,8]. В мировых масштабах 2% причин нарушения зрения связаны с глаукомой (по данным Всемирной организации здравоохранения за июнь 2012). В России распространенность глаукомы у населения в возрастной группе старше 40 лет составляет 1,5-1,7%, при общем числе больных, превышающем один миллион, причем с возрастом увеличивается количество больных, и в группе старше 80 лет достигает 14,3%. [3,12] Ежегодно вновь заболевает глаукомой один человек из тысячи. Мониторинг состояния больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) показывает, что у 86% больных происходит ухудшение зрительных функций. [1]

В настоящее время нет однозначных факторов прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН). К прогрессированию ГОН приводит большое количество факторов, таких как повышенное внутриглазное давление, центральная толщина роговицы, нарушение кровообращения в зрительном нерве и т.д. [4]. У 6-7 миллионов человек по всему миру имеет место слепота на оба глаза, обусловленная глаукомной оптической нейропатией [13,14], что приводит не только к снижению социальной адаптации как следствие нарушения ориентации, но и влияет на эмоциональное благополучие, что выражается в снижении качества жизни [12].

Нами отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей центрального зрения в I и II стадии ПОУГ, которое имело транзиторный характер, учитывая результаты через год наблюдения. В III стадию ПОУГ частота ухудшения состояния центрального зрения в срок наблюдения 6 месяцев была такой же, как и через 1 год (58,8% и 52,9% соответственно).

Цель. Построение модели для определения прогноза динамических изменений центрального зрения у больных ПОУГ на основе комплексного клинико-инструментального исследования.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе офтальмологического отделения ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» г. Челябинск. Под наблюдением находилось 128 человек (234 глаза): 73 (57%) мужчины, 55 (43%) женщин в

возрасте от 40 до 70 лет, средний возраст составил $59,02 \pm 0,6$. Из общего числа обследованных больных в возрасте 40 – 50 лет было 15 (11,7%) больных, 50-59 лет - 79 (46,9%), от 60-69 лет - 53 больных (41,4%).

Преобладала ПОУГ II-ой стадии-172 глаза (73,5%); ПОУГ III-стадии встречалась значительно реже 43 глаза (18,4%); I-ая стадия была диагностирована лишь на 19 глазах (8,1%).

По уровню внутриглазного давления (ВГД) до достижения компенсации было следующее распределение: глаукома с нормальным ВГД (а) - 187 глаз (79,9%), с умеренно повышенным ВГД (b) - на 40 глазах (17,1%), с высоким ВГД (с) - на 7 глазах (3%). Случаи с повышенным давлением были включены в исследование после достижения «целевого уровня».

Все пациенты, включенные в исследование, получали базисное лечение ПОУГ в соответствии с действующим федеральным стандартом лечения данного заболевания [10].

Способы достижения компенсации внутриглазного давления представлены в таблице № 1.

Таблица №1 Способы достижения компенсации внутриглазного давления

Способ достижения компенсации ВГД	Абс.число	%
<i>Хирургическое лечение</i>	67	28,6
менее чем за 5 лет до начала исследования	31	13,24
более чем за 5 лет до начала исследования	36	15,36
<i>Консервативное лечение</i>	167	71,4
Монотерапия	128	54,7
селективные β-блокаторы (бетоксалол 0,5%)	92	39,3
неселективные β-блокаторы (тимолол 0,5%)	14	6
синтетическими аналогами простагландина F2α (травопрост)	20	8,5
ингибиторами карбоангидразы (бринзоламид)	2	0,9
Комбинация препаратов	39	16,7
селективные β блокаторы (бетоксалол 0,5%) + синтетические аналоги простагландина F2α (травопрост)	28	12
селективные β блокаторы (бетоксалол)+ ингибитор карбоангидразы (бринзоламид)	5	2,1
неселективные β блокаторы (тимолол)+ синтетические аналоги простагландина F2α (травопрост)	2	0,9
синтетические аналоги простагландина F2α (латанопрост)+ комбинированный препарат пилокарпина и тимолола	3	1,3
неселективные β блокаторы (тимолол) + ингибитор карбоангидразы (бринзоламид)	1	0,4

Длительность заболевания составила от 0 (впервые выявленная глаукома) до 18 лет, в среднем $2,62 \pm 0,19$ года.

Прозрачным хрусталик был на 58 (24,8%) глазах, начальная катаракта была выявлена на 167 (71,4%) глазах, артификация имела место – на 9 (3,8%) глазах.

Среди рефракций примерно с одинаковой частотой встречалась эметропия – 98 глаз (42%) и миопия на 94 глазах (40%), гиперметропия же была представлена на 42 глазах (18%).

Из сопутствующих заболеваний чаще всего встречалась артериальная гипертензия – у 48 человек (37,5%), ишемическая болезнь сердца у 9 человек (7,0%), дисциркуляторная энцефалопатия у 5 (3,9%), сахарный диабет II типа у 6 человек (4,7%), хронический гастрит у 2 человек (1,6%), по 1 человеку (0,8%) имели сахарный диабет I типа, диффузный токсический зоб и аутоиммунный тиреоидит, 53 человека (41,3%) не имели сопутствующей патологии.

В основном у всех пациентов уровень артериального давления был 140/70 – 122 человека (95%), у 4 человек (3%) было артериальное давление менее 130/80 и у 2 выше 140/70 (2%). Уровень сахара в крови составил в среднем $4,58 \pm 0,1$ ммоль/л.

Критериями исключения являлись: ПОУГ терминальной стадии, наличие иных видов глаукомы, выраженные рубцовые изменения роговицы, наличие анамнестических указаний на увеит, отслойку сетчатки, тромбоз центральной артерии или центральной вены сетчатки, миопия с длиной переднезадней оси глаза более 26 мм, беременность, острые нарушения коронарного и церебрального кровотока, нарушения ритма сердца, онкологические и психические заболевания, в том числе и алкоголизм.

Повторные осмотры проводились на сроке 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев. В ряде случаев пациенты по семейным обстоятельствам не являлись на контрольные осмотры.

Таким образом, первичный осмотр прошли 128 человек (234 глаза), на осмотр в 3 месяца явились 125 человек (228 глаз), что составило 97,7%, на осмотр 6 месяцев – 78 человек (149 глаз), что составило 60,9%, 9 месяцев – 60 человек (123 глаза), что составило 46,8%, 12 месяцев – 69 человек (106 глаз), что составило 53,9%. Не пропускали ни одного осмотра 57 больных (102 глаза, 44,5%). Таким образом, для оценки прогноза на сроке 6 месяцев обследовано 414 глаз, на сроке 12 месяцев - 126 глаз.

В связи с особенностями статистического анализа в данное исследование включались лишь те случаи, в которых не было пропуска данных. Таким образом, для построения прогностической модели течения ГОН на срок 6 месяцев использовались данные 325 наблюдений, на сроке 12 месяцев - 122 наблюдения.

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, которое включало в себя визометрию, кинетическую квантитативную периметрию, статическую компьютерную периметрию (СКП), биомикроскопию, обратную офтальмоскопию, офтальмотонометрию и тонографию, гониоскопию, офтальмоскопию с фотодокументированием глазного дна, определение порога электрической чувствительности и лабильности. Кинетическую квантитативную периметрию выполняли на шаровом проекционном периметре Carl Zeiss Jena (Германия), СКП – на автоматизированном анализаторе поля зрения Humphrey-620 (США), с использованием программы порогового тестирования светочувствительности сетчатки в пределах 30 градусов от точки фиксации (центр 30-2) и определением порога светочувствительности фовеолярной области. Тонометрические и тонографические исследования выполняли с помощью тонометров Маклакова. Гониоскопию выполняли при помощи трехзеркальной линзы Гольдмана. Определение порога электрической чувствительности и лабильности производилось с помощью электростимулятора офтальмологического микропроцессорного «ЭСОМ» (МНПП «НЕЙРОН», Уфа, Россия) методом чрескожной электростимуляции глаз. Офтальмоскопия с фотодокументированием глазного дна проводилась на мидриатической фундус камере KOWA RC-XV3 (Япония). Оценка изображения производилась на персональном компьютере с помощью «Способа оценки цветности и морфометрических показателей диска зрительного нерва» (заявка на патент РФ №2013157704 (089852) от 24.12.2013) Кроме этого выполнялось ультразвукографическое исследование методом триплексного сканирования с цветовым доплеровским картированием на аппарате Siemens Sonoline G-50 (США) датчиком 10МГц. Оценка аффективного статуса больных проводилась с помощью англоязычного варианта опросника PHQ-9, «экспресс-метод исследования психического статуса» (mini-mental state examination; MMSE) [8] и оценки «индекса удовлетворенности жизнью» [2]. Также проводился биохимический анализ сыворотки крови с оценкой липопротеинового распределения циркулирующего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) и расчетом коэффициента атерогенности (КА), а также оценкой состояния системы перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) и концентрации продуктов окислительных модификаций белков (ОМБ) в крови пациентов.

Для построения прогностической модели все пациенты по состоянию центрального зрения были разделены на 2 группы: с ухудшением показателей центрального зрения и со стабильным их состоянием. О функции центрального зрения судили по остроте зрения без коррекции и с максимальной переносимой коррекцией, пороговой светочувствительности фовеолярной области. Мы проводили построение модели для кратковременного (на сроке 6 месяцев) и долговременного (на сроке 12 месяцев) прогноза состояния центрального зрения.

Статистический анализ выполнен с использованием лицензионного пакета прикладных программ Statistica 6.0. и SPSS 19.0.

Результаты и обсуждение. Для построения прогностической модели использовался метод дискриминантного анализа. В его ходе программа SPSS 19.0 выбрала следующие классифицирующие показатели для определения прогноза динамики центрального зрения на 6 месяцев: острота зрения с максимально переносимой коррекцией на момент начала наблюдения, максимальное сужение поля зрения с периферии относительно нормальных границ (в градусах) при кинетической квантитативной периметрии на объект площадью 16 мм², вертикальный размер экскавации ДЗН, толщина нейроретинального ободка в нижнеевисочном сегменте, истинное ВГД, измеренное при тонографии, уровень липопропротеидов высокой плотности, а также балльная оценка, полученная при исследовании психического статуса экспресс-методом.

Это было необходимо для того, чтобы увидеть, какой вклад каждый из показателей вносит в различие между группами стабильной ПОУГ и глаукомой с прогрессирующим ухудшением центрального зрения.

Нормированные и ненормированные коэффициенты дискриминантной функции для каждого классифицирующего показателя представлены в таблице 2.

Групповые центроиды составили 0,474 для группы (0) с прогрессированием ПОУГ и - 0,507 для группы (1) со стабильным течением процесса.

В ходе построения классификационной матрицы получены следующие результаты. К группе со стабильным состоянием центрального зрения правильно отнесено 107 (68,2%) глаз из 157 глаз, в группу с прогрессивным ухудшением центрального зрения 120 (71,4%) глаз из 168. Таким образом, 69,8% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно.

При принудительном включении всех переменных в анализ для оценки долговременного прогноза при построении классификационной матрицы получены следующие результаты. К группе со стабильным состоянием центрального зрения правильно отнесено 130 (82,8%) глаз из 157 глаз, в группу с прогрессивным ухудшением центрального зрения 141 (83,9%) глаз из 168. Таким образом, 83,4% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно.

Таблица 2. Нормированные и ненормированные коэффициенты дискриминантной функции

Классифицирующие показатели	Коэффициенты дискриминантной функции	
	Нормированные	Ненормированные
Острота зрения с максимально переносимой коррекцией, десятичная дробь по Сивцеву	0,658	2,329
Максимальное сужение с периферии относительно нормальных границ поля зрения при кинетической квантитативной периметрии на объекты площадью 16 мм ² , градусы	0,672	0,043
Вертикальный размер экскавации ДЗН, пиксели	0,283	0,005
Толщина нижнее-височного сегмента нейроретинального ободка, пиксели	0,366	0,010
Истинное ВГД, измеренное при тонографии, мм.рт.ст.	-0,310	-0,070
Уровень липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	0,276	0,995
Баллы экспресс-метода исследования психического статуса	0,444	0,160
Константа		-5,823

При оценке прогноза в отношении динамики состояния центрального зрения на 1 год выделены следующие классифицирующие показатели: *острота зрения без коррекции*, минимальная светочувствительность сетчатки в зонах наиболее глубоких скотом (в децибеллах), ширина экскавации ДЗН, максимальная средняя за сердечный цикл скорость кровотока (V_{med}) в глазничной артерии. Нормированные и ненормированные коэффициенты дискриминантной функции для каждого классифицирующего показателя представлены в таблице 3.

Таблица 3. Нормированные и ненормированные коэффициенты дискриминантной функции

Классифицирующие показатели	Коэффициенты дискриминантной функции	
	Нормированные	Ненормированные
<i>Острота зрения без коррекции, десятичная дробь по Сивцеву</i>	-0,860	-2,345
Минимальная светочувствительность сетчатки в зонах наиболее глубоких скотом, дБ	0,487	0,059
Ширина экскавации ДЗН, пиксели	0,379	0,007
Максимальная средняя за сердечный цикл скорость кровотока (V_{med}) в глазничной	0,378	0,077

артерии, см/с		
Константа		-1,288

Групповые центроиды составили 0,671 для группы с прогрессивным ухудшением центрального зрения ПОУГ и -0,482 для группы со стабильным состоянием центрального зрения.

В ходе построения классификационной матрицы получены следующие результаты. К группе со стабильным состоянием центрального зрения правильно отнесено 54 (76,1%) глаза из 71, а в группу с прогрессивным ухудшением центрального зрения 33 (64,7%) глаза из 51. Таким образом, 71,3% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно.

При принудительном включении всех переменных в анализ для оценки долговременного прогноза при построении классификационной матрицы получены следующие результаты. К группе со стабильным состоянием центрального зрения правильно отнесено 67 (94,4%) глаза из 71, а в группу с прогрессивным ухудшением центрального зрения 42 (82,4%) глаза из 51. Таким образом, 89,3% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно.

Выводы:

1. Применение дискриминантного анализа позволяет выявить клинические факторы, которые вносят наибольший вклад при построении прогностической модели динамики состояния центрального зрения при ПОУГ и, вероятно, несут наибольшую информацию о процессах, ответственных за вариант ее клинического течения.
2. Важными критериями в прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы являются как показатели, характеризующие состояние органа зрения, так и показатели, характеризующие оксидативный стресс и аффективный статус пациентов.
3. Принудительное включение всех переменных приводит к увеличению вероятности правильного определения прогноза течения первичной открытоугольной глаукомы, но имеет ограниченное практическое применение, вследствие большой трудоемкости.

Список литературы:

1. Алексеев, В.Н., Оценка эффективности диспансерного наблюдения больных с первичной открытоугольной глаукомой / В.Н.Алексеев, О.А.Малеванная // «Глаукома: проблемы и решения»: сб. науч. ст. М., 2004. - С. 389 — 393
2. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / А.Н. Белова, О.Н. Щепетова. – М.: Антидор, 2002. – 440 с.

3. Егоров, Е.А. Фармакоэкономические аспекты выбора стратегии лечения первичной. Малеванная. Исследование качества жизни у больных открытоугольной глаукомы / Е.А. Егоров, Т.В. Ставицкая, А.В. Куроедов и др. // Клиническая офтальмология. - 2001. - №4. - С. 114-116.

4. Курешева, Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 136 с.

5. Либман, Е.С. Инвалидность вследствие глаукомы в России / Е.С. Либман, Е.В.

Шахова, Е.А. Чумаева // Матер. Всерос. науч.-практ. конф. Глаукома: проблемы, решения» -

М., 2004. - С.430-432.

6. Либман, Е.С. Слепота и инвалидность по зрению в населении России / Е.С. Либман, Е.В.Шахова // Съезд офтальмологов России, VIII-й: тез. докладов. – М., 2005. – С.78-79.

7. Либман, Е.С. Эпидемиологические характеристики глаукомы / Е.С. Либман, Е.А. Чумаева, Я.Э. Елкина // Глаукома: теории, тенденции, технологии: Матер, научн.-практ. конф. - М., 2006. - С. 207-212.

8. Либман, Е.С. Эпидемиологическая характеристика глаукомы / Е.С. Либман // Глаукома. – 2009. – № 1. – С. 2-3.

9. Нестеров, А.П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения / А.П. Нестеров // Клиническая офтальмология. - 2000. -Т. 1,№ 1.-С. 4-5.

10. Стандарт медицинской помощи больным глаукомой: приказ М-ва здравоохранения Рос. Федерации № 708 от 13 октября 2006 г. – М., 2006. – 9 с

11. Цементис, С.А. Дифференциальная диагностика в неврологии и нейрохирургии / С.А. Цементис; под ред. И.Е. Гусева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.

12. Lee BL, Wilson MR. // Journal of Glaucoma. – 2000; 9(1): 87 – 94.

13. Quigley H.A. Number of people with glaucoma worldwide / H.A.Quigley // Br. J. Ophthalmol. - 1996. - N 5. - P. 389-393.

14. Quigley H.A. The prevalence of glaucoma in population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER / H.A. Quigley, S.K. West, J.Rodriguez et al. // Arch. Ophthalmol. - 2001. - Vol. 119. -P. 1819-1826.