

Анализ основных причин прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы

(Алексеев В.Н., Егоров Е.А., Малеванная О.А., Медведенкова Т.Р., Нуреддин Ж.)

Резюме

В статье обсуждаются вопросы эффективности лечения пациентов с ПОУГ, роль окислительно-восстановительных реакций и митохондриальной патологии в развитии и **прогрессировании глаукомного** процесса, а также возможности коррекции проводимого медикаментозного лечения.

Ключевые слова: **глаукома, прогрессирование глаукомы, митохондрии.**

Abstract

Analysis of the main causes of a progression of the primary open-angle glaucoma Alexeev V.N., Egorov E.A., Malevannaya O.A., Medvedikova T.R., Zhendubi Nureddin

Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.-Petersburg Russian National Research Medical University named after Pirogov N.I., Moscow Efficiency of treatment of patients with POAG, role of an oxidation and mitochondrial pathology in the development and progression of glaucoma process are discussed. Key words: glaucoma, glaucoma progression, mitochondria.

Проблема **первичной глаукомы** по праву считается одним из приоритетных направлений в офтальмологии в силу своей медико-социальной значимости [8]. До сих пор это заболевание является **причиной** необратимой слепоты и слабовидения, занимая одно из ведущих мест в перечне инвалидизирующих заболеваний органа зрения [3, 4, 7, 9–11]. Среди клинических форм заболевания наибольшее значение имеет **первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ)**, на долю которой приходится от 70,0% [3] до 92,0% [18] всех случаев глаукомы. На сегодняшний день ПОУГ поражено примерно около 90 млн человек в мире [6], и эта цифра с течением времени неуклонно увеличивается.

Значительная распространенность ПОУГ, необратимое течение и серьезный прогноз служат **причинами** постоянного внимания к этому заболеванию со стороны исследователей и практических врачей. Конец XX века характеризовался лавинообразным накоплением знаний о сущности глаукомного процесса, выявлялись все новые и новые факторы риска, исследовались новые патологические механизмы как в переднем, так и в заднем отрезках глазного яблока, изучались молекулярные уровни клеточного метаболизма, разрабатывались новые методики исследования, дающие уникальные возможности неинвазивного изучения различных структур, что до этого было доступно только экспериментаторам и морфологам.

Однако, несмотря на эти многочисленные исследования, проводящиеся в области изучения этиологии и патогенеза, диагностики и лечения ПОУГ, в настоящее время у большинства больных (86,0%), длительно страдающих глаукомой, установлено прогрессивное ухудшение зрительных функций с переходом заболевания в более тяжелую стадию, т. е. количество слепых и слабовидящих вследствие глаукомы с течением времени неуклонно увеличивается.

На наш взгляд, можно выделить 3 **основные** группы **причин**, характеризующие столь отрицательную динамику глаукомного процесса, сопровождающуюся быстрым распадом зрительных функций.

Во-первых, это отношение врача к пациенту и его заболеванию. Существующая система диспансерного наблюдения за группой больных глаукомой общеизвестна и предусматривает следующее:

- систематический контроль за уровнем ВГД, состоянием зрительных функций и зрительного нерва;
- обучение больных методам самоконтроля и разъяснение необходимости выполнения лечебных назначений;
- рациональную гипотензивную терапию, включающую лазерные и хирургические вмешательства, а также направление больных для проведения курсов поддерживающей консервативной терапии.

В настоящее время доказано отсутствие рационального подхода к ведению и лечению больных ПОУГ со стороны врачей-офтальмологов амбулаторной сети. Данный факт подтверждается проведенными исследованиями, в результате которых было установлено, что регулярным диспансерным осмотрам подвергались лишь 37,0% больных, состоявших на учете по поводу ПОУГ. Качество проведения диспансерных осмотров также оставляет желать лучшего: в **основном** офтальмологами поликлиник регулярно выполнялась лишь тонометрия (99,0%), визорефрактометрия – в 68,4% случаев, кинетическая периметрия – в 64,5%, дискоскопия – в 27,0%.

Проанализировав эффективность поликлинического этапа лечения больных ПОУГ, мы можем с уверенностью сказать, что врачи-офтальмологи в большинстве случаев придерживаются консервативной тактики ведения больных, предпочитая сложные схемы инстилляций нескольких препаратов (в 51,2% случаев) лазерным или хирургическим вмешательствам. Несмотря на то, что консервативный способ нормализации уровня офтальмотонуса является приоритетным для большинства офтальмологов, в результате нашего исследования было установлено, что **основной** массе пациентов с ПОУГ (86,3%) не давали рекомендации по правильному закапыванию глазных капель, и лишь 12,2% пациентов ответили, что глазные капли их учил закапывать врач-офтальмолог. На амбулаторном приеме врачам, как правило, недостаточно времени для того, чтобы разъяснить больным цель и необходимость лечения, рассказать про назначенные препараты и возможные побочные эффекты, научить правильной методике инстилляций глазных капель и т. д. Поэтому в настоящее время особо актуальным становится необходимость проведения специальных обучающих школ для пациентов, страдающих глаукомой, где квалифицированные специалисты смогут разъяснить больным сущность глаукомного процесса, виды и цели лечения, необходимость постоянной непрерывной местной гипотензивной терапии и т. д., а также смогут подробно ответить на все интересующие пациентов вопросы.

Оценка эффективности лечения больных ПОУГ будет неполной без **анализа** регулярности прохождения ими курсов поддерживающей терапии. Каждый пациент с ПОУГ должен проходить курсы поддерживающей консервативной терапии, направленной на коррекцию метаболических нарушений, улучшение гемодинамики и нейропротекцию. Однако такие курсы, по данным нашего исследования, проходили лишь 9,9% пациентов. Вторая группа **причин** – это отношение пациента к своему заболеванию. При работе с больным глаукомой необходимо информировать его о сущности данного заболевания, т. к. информация стимулирует принятие решения о начале терапии, повышает мотивацию. Пациент должен быть активным и сознательным участником лечебного процесса. Однако многочисленными исследованиями установлен низкий уровень информированности пациентов об особенностях течения и лечения своего заболевания, а 3,0% опрошенных нами больных, состоящих на диспансерном учете по поводу ПОУГ, вообще не знали о ее наличии.

Также важно четко обозначать и пояснять цели данной терапии. Больные не могут быть привержены лечению, если они не понимают необходимость назначения того или иного препарата. Именно это и было продемонстрировано результатами нашего исследования: подавляющее большинство опрошенных нами пациентов с ПОУГ (64,9%) закапывают глазные капли нерегулярно. **Основными причинами** низкой приверженности лечению (кроме недостаточной информированности) являются:

– бессимптомность течения заболевания и отсутствие положительной обратной связи. В ходе исследования 74,0% пациентов ответили, что, несмотря на регулярное закапывание глазных капель, они не испытывали субъективного облегчения и не видели положительного эффекта от назначенного лечения;

– забывчивость пациентов. Наличие когнитивных нарушений, характерных для пациентов старшей возрастной группы, таких как рассеянность, забывчивость, снижение памяти и т. д., значительно снижает приверженность к лечению. Пациенты не всегда понимают необходимость назначенного лечения, многие из них (63,3%) в связи со ухудшением памяти забывают принять лекарственное средство вовремя (инстилляций препаратов сдвигаются по времени или пропускаются);

– наличие сопутствующей патологии, затрудняющей инстилляцию глазных капель. Прежде всего это заболевания суставов кистей рук, тремор, нарушение координации движений, низкие зрительные функции, пресбиопия и т. д., что делает невозможным самостоятельные инстилляци гипотензивных средств у 10,7% больных ПОУГ. В связи с этим данной категории пациентов приходится прибегать к помощи другого человека (близкого родственника, сиделки, соседей и т. д.);

– финансовые потери при приобретении лекарств. 22,2% пациентов, по результатам проведенного нами исследования, отметили, что нерегулярно используют глазные капли из-за высокой (по их мнению) стоимости назначенного препарата;

– сложность схем использования гипотензивных средств. На сегодняшний день существует целый ряд препаратов различных групп, используемых для снижения внутриглазного давления (простагландины, β -адреноблокаторы, блокаторы карбоангидразы, комбинированные препараты и др.). Однако для достижения «давления цели» назначения одного из них бывает недостаточно, что приводит к необходимости комбинации препаратов разных групп (двух и даже более). Была установлена обратная зависимость между количеством принимаемых препаратов и приверженностью к лечению. Это связано с тремя **основными** причинами:

1) субъективным неприятием больного, включая страх относительно большого количества препаратов и, соответственно, некорректный их прием;

2) большей стоимостью терапии;

3) сложностью режима приема и, соответственно, большей вероятностью его нарушения;

– побочные эффекты назначаемых средств. Пациентов с ПОУГ, длительно использующих местные гипотензивные препараты, прежде всего заботит собственное самочувствие. Если у них снижение ВГД будет сопровождаться появлением нежелательных эффектов лекарственной терапии (снижением зрения, покраснением и жжением во время закапывания, изменениями сердечного ритма, болями в области сердца, затруднением дыхания и т. д.), то воспринимать результаты лечения они будут со знаком «минус», что и приводит к частичному соблюдению врачебных рекомендаций или даже к прекращению лечения.

Третья группа причин, на наш взгляд, наиболее сложная – это проявления заболевания как такового, включающая различные механизмы патогенеза и факторы **прогрессирования** глаукомного процесса, такие как нарушения процессов тканевого дыхания, окислительно-восстановительных реакций и процесса перекисного окисления липидов. По данным литературы установлено, что за процессы тканевого дыхания и трофическую регуляцию на микроциркуляторном уровне через свободные недоокисленные

сульфгидрильные группы отвечают тиоловые соединения. В ходе нашего исследования у 30 больных ПОУГ проводилось изучение содержания сульфгидрильных (SH-) групп и дисульфидных (SS-) групп, а также их соотношения (в норме не снижающееся ниже 6,5). Были выявлены снижение в крови больных уровня сульфгидрильных SH-групп и повышение уровня дисульфидных SS-групп, а также изменение их соотношения, которое в среднем составило 5,4. Данные результаты отражают нарушение тканевого окислительно-восстановительного равновесия и смещение его в сторону катаболических процессов.

Также установлено участие сульфгидрильных групп в процессах перекисного окисления липидных компонентов мембран, приводящих к развитию дегенеративных изменений тканей. Активация свободнорадикального перекисного окисления липидов клеточных мембран считается одной из причин ускоренного старения. Изменение мембраны при старении приводит к тому, что клетка иначе реагирует на процессы возбуждения и торможения, межклеточные взаимоотношения и транспорт веществ в условиях гиперфункции, обусловленной изменившимся с возрастом метаболизмом (Д.Ф. Чеботарев и соавт., 1982). При биологическом старении происходит снижение тканевого потребления кислорода и интенсивности всех основных процессов обмена веществ.

Этими факторами может быть объяснено повышение распространенности ПОУГ среди населения в зависимости от возраста, что подтверждается результатами проведенного нами исследования. Так, в возрастной группе до 60 лет распространенность ПОУГ составила 0,88 на 1000 населения. В возрастной группе от 61 до 70 лет отмечается ее значительное увеличение – до 6,44, а в возрастной группе от 71 года и старше – 17,4 на 1000 населения.

Также о нарушении окислительно-восстановительных процессов и тканевого дыхания может свидетельствовать повышение уровня лактата в крови пациентов [1, 2]. Нами было проведено исследование содержания молочной кислоты в крови больных ПОУГ, а также пациентов контрольной группы. По полу и возрасту не было зарегистрировано статистически значимых различий между больными основной и контрольной групп. Нормальные показатели уровня лактата в крови – 1,33–1,80 ммоль/л. У пациентов контрольной группы уровень лактата в крови в среднем составил 2,78 ммоль/л, а у пациентов основной группы (больных ПОУГ) данный показатель значительно превышал нормальные значения и в среднем составлял 4,33 ммоль/л.

Все вышеперечисленные нарушения процессов тканевого дыхания свидетельствуют о нарушениях функции митохондрий как основной энергетической единицы клетки [13, 14, 19]. Авторы, занимающиеся данной проблемой, считают, что митохондриальная патология является базой, на основе которой развиваются многие сочетанные заболевания, а некоторые из них протекают более тяжело [1, 2, 5, 12, 15, 16]. Митохондриальные цитопатии поражают многие органы и системы, но прежде всего органы с высокой метаболической активностью – мозг и скелетные мышцы. При болезнях Паркинсона и Альцгеймера **первичное** патогенетическое поражение митохондрий уже доказано [1, 2]. Установлена ведущая роль митохондрий в процессах старения, апоптозе и нейродегенеративных расстройствах, к которым в последнее время относят и глаукому. В связи с этим становится актуальным изучение состояния митохондрий клеток различных структур переднего (трабекула, шлеммов канал), заднего (сетчатка, зрительный нерв) отрезков глазного яблока, а также более высоких отделов зрительного пути, вплоть до структур коры головного мозга [13, 14, 19].

Нами было проведено предварительное изучение состояния митохондрий аксонов зрительного нерва в эксперименте при воспроизведении модели адреналин-индуцированной глаукомы у кроликов.

В результате исследования при электронной микроскопии волокон зрительного нерва экспериментальных животных были обнаружены резко увеличенные в размерах митохондрии с просветленным матриксом и вакуолями. Кристы митохондрий были укорочены, дезинтегрированы, редуцированы и расположены вблизи мембраны. Единичные митохондрии были с явлениями дегенерации и деструкции. В миелиновой оболочке аксонов наблюдалось отслоение разной степени выраженности, местами расслоения. В результате исследования были обнаружены изменения митохондрий различной степени выраженности у 97% органелл.

Выявленные морфологические изменения аксонов зрительного нерва свидетельствуют о нарушении функции митохондрий как структуры, отвечающей за энергетические процессы клетки. Умеренные нарушения клеточной энергетики могут не проявляться в виде самостоятельного заболевания, однако сказываются на характере течения других болезней, в т. ч. и ПОУГ.

На сегодняшний день данная проблема мало изучена, но полученные результаты и имеющиеся публикации заставляют задуматься о роли митохондриальной патологии в развитии и **прогрессировании** глаукомного процесса, а также о возможности коррекции проводимого медикаментозного лечения

Литература

1. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. Митохондриальные болезни. В кн.: Наследственные болезни нервной системы. М.: Медицина, 1998. С. 346–409.
2. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. Принципы диагностики и лечения болезней митохондрий и биоэнергетики. В кн.: Наследственные болезни нервной системы. М.: Медицина, 1998. 520 с.
3. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. и др. Патогенетические аспекты лечения **первичной открытоугольной** глаукомы. М., 2001. 118 с.
4. Золотарев А.В., Малов В.М., Шевченко М.В. и др. Областной глаукомный центр как координирующая структура противоглаукомной работы в регионе: Мат-лы III Всерос. школы офтальмологов. М., 2004. С. 89–91.
5. Клембовский А.И., Сухоруков В.С. Митохондриальная недостаточность у детей // Архив патологии. 1997. № 5. Т. 59. С. 3–7.
6. Либман Е.С. Современные задачи социальной офтальмологии: Тезисы докл. на VII Всесоюз. съезде офтальмологов. М., 2000. Т. 2: Глаукома. С. 219.
7. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность по зрению у населения России: Тезисы докл. на VIII Всесоюз. съезде офтальмологов. М., 2005. С. 78–79.
8. Мошетьева Л.К., Корецкая Ю.М. О тактике подхода к лечению больных глаукомой // Клин. офтальмология. 2005. Т. 6. № 2. С. 78–80.
9. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина, 1995. 255 с.
10. Нестеров А.П. **Первичная открытоугольная** глаукома: патогенез и принципы лечения // Клин. офтальмология. 2000. Т. 1, № 1. С. 4–5.
11. Шевченко М.В., Карлова Е.В. О важности использования показателей качества жизни при планировании и оценке эффективности противоглаукомной работы: Мат-лы III Всерос. школы офтальмологов. М., 2004. С. 136–138.
12. Grarbar M. B., Muller U. Recent developments in the molecular genetics of mitochondrial disorders // J. Neurol. Sci. 1998. Vol. 153. P. 251–263.
13. Izzotti A., Sacca S.C., Longobardi M., Cartiglia C. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma // Arch. Ophthalmol. 2010. Vol. 128. N 6. P. 724–730.
14. Jarret S.G., Lin H., Godley B.F., Boulton M.E. Mitochondrial DNA damage and its potential role in retinal degeneration // Prog. Retin. Eye Res. 2008. Vol. 27. N 6. P. 596–607.

15. Luft R. The development of mitochondrial Medicine // Proc. Natl. Acad. USA. 1994. Vol. 91. P. 8731–8738.
16. Schapira A. H. Mitochondrial disorders // Biochem. Biophys. Acts. 1999. Vol. 1410. P. 99–102.
17. Sherratt H. S. Mitochondria: structure and function // Rev. Neurol. 1991. Vol. 147. P. 417–430.
18. Quigley H.A. Number of people with glaucoma worldwide // Brit. J. Ophthalmol. 1996. N 5. P. 389–393.
19. Tanwar M., Dada T., Sihota R., Dada R. Mitochondrial DNA analysis in primary congenital glaucoma // Mol. Vis. 2010. Vol. 24. N 16. P. 518–533.

Ключевые слова статьи: **глаукомы, причин, первичной, открытоугольной, прогрессирувания**

Источник: Российский медицинский журнал («Клиническая офтальмология. Глаукома» №4 от 03.11.2014)