

На правах рукописи

Калентьева
Алсу Зуфаровна

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА
ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ
С УЧЕТОМ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ
В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

14.00.08-глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Самара-2009

Работа выполнена в Государственном учреждении «Уфимский НИИ
глазных болезней» Академии наук Республики Башкортостан

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Суркова
Валентина Константиновна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук,
профессор Ерошевская
Елена Брониславовна

Доктор медицинских наук Шикунова
Римма Петровна

Ведущая организация: ГУ Научно-исследовательский
институт глазных болезней РАМН

Защита диссертации состоится «___» _____ 2009 года
в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.02 при ГОУ
ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Росздрава»
по адресу: 443079, г. Самара,
пр.К. Маркса, 165Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО
«Самарский государственный медицинский университет» Росздрава» по
адресу: 443001, г. Самара, улица Арцебушевская, 171.

Автореферат разослан «___» _____ 2009 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

В.К. Степанов

Список работ опубликованных по теме диссертации

1. Анализ работы проведенной в ходе месячника по борьбе с глаукомой в Республике Башкортостан / З.А. Даутова, Э.Г. Кудоярова, Х.Г. Файзуллина, А.З. Сафина // Юбилейный сборник Уфимского НИИ глазных болезней. - Уфа, 2006. - С. 26-27.
2. Инвалидность вследствие глаукомы в Республике Башкортостан / В.К. Суркова, А.З. Сафина, Н.Г. Саяпов, Л.К. Булатова // Глаукома. - 2007. - № 2. - С. 54-57.
3. Сафина, А.З. Этнические и наследственные аспекты первичной открытоугольной глаукомы (Обзор литературы) / А.З. Сафина, Л.У. Джемилева // Проблемы офтальмологии. - 2007. - № 1. - С. 50-54.
4. Сафина, А.З. Динамика показателей первичной инвалидности вследствие глаукомы в Республике Башкортостан / А.З. Сафина // Инновационные технологии в офтальмологии: сб. научн. трудов. – Уфа, 2007. - С. 67-68.
5. Сафина, А.З. О наследственности при первичной открытоугольной глаукоме / А.З. Сафина, В.К.Суркова // Офтальмология. - 2007. – Т. 4, № 3. - С. 62-65.
6. Автоматизированный генетический регистр. Первичная открытоугольная глаукома (АГР ПОУГ): свидетельство РФ о государственной регистрации базы данных / А.З. Калентьева, В.Э. Яфаев, В.К. Суркова. - № 2008620363 от 1.10.2008 г.
7. Суркова, В.К. О роли генетической предрасположенности к развитию первичной открытоугольной глаукомы / В.К. Суркова, А.З. Сафина, О.И. Оренбуркина // Глаукома. - 2007. - № 4. - С. 21-22.
8. Суркова, В.К. Наследственная предрасположенность у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / В.К. Суркова, Э.К. Хуснутдинова, А.З. Калентьева // Современные технологии лечения заболеваний переднего и заднего сегментов глаза: матер. Междунар. науч.-практич. конф. – Уфа, 2008. - С. 318-320.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВГД – внутриглазное давление.
Ген – последовательность нуклеотидов в ДНК, которая обуславливает определенную функцию в организме или обеспечивает транскрипцию другого гена.
Генетический груз – уменьшение приспособленности популяции, вызванное вредными генами.
ГНД – глаукома низкого давления.
ГУ «Уф НИИ ГБ» АН РБ – Государственное учреждение «Уфимский научно-исследовательский институт» Академии наук Республики Башкортостан.
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота.
ДЗН – диск зрительного нерва.
КПОФ – конформационный полиморфизм одонитевых фрагментов (SSCP).
ПГ – пигментная глаукома.
ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов.
Праймер – олигонуклеотид, к которому полимеразы «пристраивают» новые нуклеотиды в процессе синтеза ДНК или РНК.
ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома.
ППОУГ – простая первичная открытоугольная глаукома.
ПЭГ – псевдоэксфолиативная глаукома.
ПЭС – псевдоэксфолиативный синдром.
ПЦР – полимеразная цепная реакция.
РБ – Республика Башкортостан.
СПД – синдром пигментной дисперсии.
СУРБД – система управления реляционными базами данных.
ТВГД – толерантное внутриглазное давление.
УНЦ РАН – Уфимский научный центр Российской Академии наук.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы

Первичная открытоугольная глаукома является самой распространенной клинической формой заболевания. Значительные территориальные различия статистических показателей характеризуют состояние здоровья населения в РФ в целом и данные по глаукоме в частности (А.П. Нестеров, 2003; М.В. Шевченко с соавт., 2007). Значение глаукомы как одной из основных причин слепоты отмечается практически всеми учеными-офтальмологами. В структуре глазных заболеваний, приведших к слепоте в России, на долю глаукомы приходится около 21% (В.В. Волков, 1999; В.П. Еричев, 2004; Е.С. Либман, 2007). В республике Башкортостан в структуре первичной инвалидности вследствие глазных заболеваний глаукома с 2001 года занимает первое место (В.Е. Ширяев с соавт., 2002). Вопрос качества диспансерного наблюдения - один из аспектов эффективности медицинского обслуживания населения (Е.С. Либман с соавт., 2000; В.Ю. Семенов, 2004). Привлечение вычислительных средств и проведение многомерного статистического анализа расширяют возможности диспансеризации и мониторинга больных (Т.А. Белецкая, 1999). Однако внедрение информационных технологий в повседневную практику ЛПУ в РБ требует дальнейшего развития и совершенствования.

Несмотря на наличие широкого арсенала современных диагностических методов, проблема ранней диагностики глаукомы еще далека от своего решения, так как ни один из ранних симптомов не является специфичным только для этого заболевания (В. Drum et al., 1986; Н.А. Quigley, 2002). Традиционные методы основаны на выявлении уже имеющейся клинически выраженной симптоматики глаукомы (А.П. Нестеров, 1995; Е.А. Егоров с соавт., 2003).

Наиболее весомым фактором риска развития первичной открытоугольной глаукомы является отягощенная наследственность (Е.А. Егоров, 1999). Первое упоминание о значимой роли наследственных факторов в патогенезе глаукомы принадлежит Graefe (1869). В литературе имеются единичные сообщения об исследованиях семей с множественными случаями ПОУГ

Практические рекомендации

1. Внедрение Автоматизированного регистра ПОУГ показано в поликлиниках, глаукомных кабинетах, офтальмологических отделениях ЛПУ районов и городов Республики Башкортостан.

2. У лиц с отягощенной наследственностью по первичной открытоугольной глаукоме необходимо проведение диспансерных мероприятий у лиц в возрасте от 30 лет.

3. При наличии семейного анамнеза заболевания ПОУГ необходим молекулярно-генетический анализ гена миоцилина. Выявление мутации Q368X у пробанда служит основой для преморбидной диагностики ПОУГ у его кровных родственников.

в которых первичная открытоугольная глаукома установлена в нескольких поколениях, выявило сходство клинических проявлений заболевания, прослеживается феномен антиципации. Средний возраст манифестации заболевания в группе больных с отягощенным анамнезом достоверно меньше ($Z=3,28$, $p<0,002$) такового в группе без отягощенного анамнеза ($57,72\pm 1,9$ и $65,35\pm 1,02$ соответственно).

4. Разработан автоматизированный регистр «Первичная открытоугольная глаукома» в Республике Башкортостан, функциями которого являются формирование базы данных по больным с ПОУГ и их родственникам, определение круга лиц из группы риска, подлежащих медико-генетическому консультированию, ведение и контроль диспансерного наблюдения, мониторинг ПОУГ в республике.

5. Создан банк ДНК пациентов с ПОУГ в РБ. В результате молекулярно-генетического анализа установлено, что частота мутации Q368X гена миоцилина в группе с отягощенной наследственностью составляет 1,35%, что указывает на целесообразность её тестирования у лиц с семейным анамнезом заболевания.

в родословной. У этих лиц выявлены специфические гены, ассоциированные с развитием данного заболевания (E.M. Stone et al., 1997; R. Melki et al., 2004). Спектр описанных мутаций в этих генах является специфичным для отдельных популяций (Ю.С.Астахов с соавт., 2005). В связи с этим, невозможно в целях диагностики опираться на данные, полученные в других регионах (G.Gonq et al., 2004). В Республике Башкортостан, характеризующейся своеобразием генофонда отдельных этнических групп (Э.К. Хуснутдинова, 1999), подобных исследований ранее не проводилось.

Высокая социальная значимость глаукомы как причины необратимой слепоты и инвалидности по зрению и все вышеизложенное аргументирует актуальность проблемы совершенствования методов диагностики ПОУГ, в том числе у лиц с наследственной предрасположенностью.

Цель исследования: Повышение эффективности профилактики и диагностики первичной открытоугольной глаукомы с учетом наследственной предрасположенности.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность первичной открытоугольной глаукомы и динамику показателей инвалидности в РБ с 2002 по 2007 гг.
2. Исследовать особенности клинических проявлений первичной открытоугольной глаукомы у больных с отягощенной наследственностью.
3. Разработать автоматизированный регистр больных с первичной открытоугольной глаукомой в Республике Башкортостан.
4. Создать банк ДНК и провести скрининг мутаций и полиморфизмов генов миоцилина, цитохрома P 450 у больных первичной открытоугольной глаукомой в РБ.

Научная новизна

Впервые изучена распространенность ПОУГ в РБ, выявлена неравномерность показателей в различных районах, изучена динамика показателей инвалидности вследствие глаукомы за период с 2002 по 2007 гг.

Исследованы клинические признаки глаукомы и дана оценка их особенностей у больных с отягощенной наследственностью.

Впервые создан банк ДНК и проведен скрининг мутаций и полиморфизмов генов миоцилина, цитохрома P450 у больных ПОУГ.

Практическая значимость

Выявление особенностей клинических проявлений глаукомы с наследственной предрасположенностью способствует ранней диагностике заболевания и своевременному лечению.

Автоматизированный регистр ПОУГ позволяет формировать базу данных, автоматизировать ведение медицинской документации и осуществлять контроль диспансерного наблюдения. Использование регистра в районах и городах РБ дает возможность проводить мониторинг ПОУГ в республике, вести отчетную документацию в лечебно-профилактических учреждениях.

Выявление мутаций в генах миоцилина, цитохрома P450 служит основой для преморбидной диагностики ПОУГ у родственников пробандов.

Положения, выносимые на защиту

1. В регионах республики Башкортостан наблюдается неравномерность распространенности ПОУГ. Наиболее высокие показатели отмечаются преимущественно в районах и городах, расположенных по западной и юго-западной границе республики. Наблюдается тенденция к увеличению доли ПОУГ в структуре первичной инвалидности вследствие заболеваний глаз.
2. Клиническими особенностями ПОУГ у пациентов с отягощенным анамнезом являются раннее появление жалоб, более тяжелое течение в каждом последующем поколении, сходство клинических проявлений у кровных родственников, преобладание псевдоэксфолиативной формы над пигментной.
3. Автоматизированный регистр для ПОУГ позволяет формировать базу данных и автоматизировать ведение медицинской документации, контролировать диспансерное наблюдение.
4. У лиц с семейным анамнезом первичной открытоугольной глаукомы показано тестирование мутации Q368X гена миоцилина.

сопоставима с данными, полученными при исследовании других популяций, что указывает на целесообразность её тестирования у лиц с семейным анамнезом ПОУГ.

Проведен скрининг мутации R368H гена цитохрома P450 у больных ПОУГ и в контрольной группе. С целью выявления мутации R368H гена цитохрома P450 был проведен рестрикционный анализ 3 экзона в 138 образцах ДНК больных ПОУГ, а так же их родственников и в 80 образцах ДНК группы контроля. Мы не выявили мутацию R368H гена цитохрома P450 ни у одного из обследованных пациентов и здоровых индивидов из группы контроля. Следовательно, мутация R368H в гене цитохрома P450 не характерна для больных ПОУГ из РБ.

Выводы

1. Повышению эффективности профилактики и диагностики первичной открытоугольной глаукомы с учетом наследственной предрасположенности способствуют проведение диспансеризации у лиц с отягощенной наследственностью по ПОУГ в возрасте от 30 лет, внедрение автоматизированного регистра в лечебно-профилактических учреждениях, молекулярно-генетическое исследование для преморбидной диагностики заболевания у кровных родственников пробанда.

2. Распространенность первичной открытоугольной глаукомы у лиц старше 40 лет в Республике Башкортостан в среднем составляет 102,3 случая на 10000 населения. Заболеваемость первичной открытоугольной глаукомой по республике составляет в среднем 10,9 на 10000 населения у лиц старше 40 лет. В структуре первичной инвалидности вследствие заболеваний глаз глаукома превалирует в течение всего исследуемого периода, наблюдается тенденция к увеличению ее доли с 24,6% в 2002 году до 39,5% в 2007 году. В структуре утяжеления групп инвалидности по зрению в республике за 2002-2007 гг. стабильно ведущей остается первичная глаукома, и доля ее составляет от 39,4% до 42,9% .

3. У пациентов группы с отягощенной наследственностью преобладающей клинической формой первичной открытоугольной глаукомы является псевдоэксфолиативная глаукома (56,8%), а в группе без отягощенной наследственности – пигментная глаукома (45,5%). Клинико-генеалогическое исследование семей,

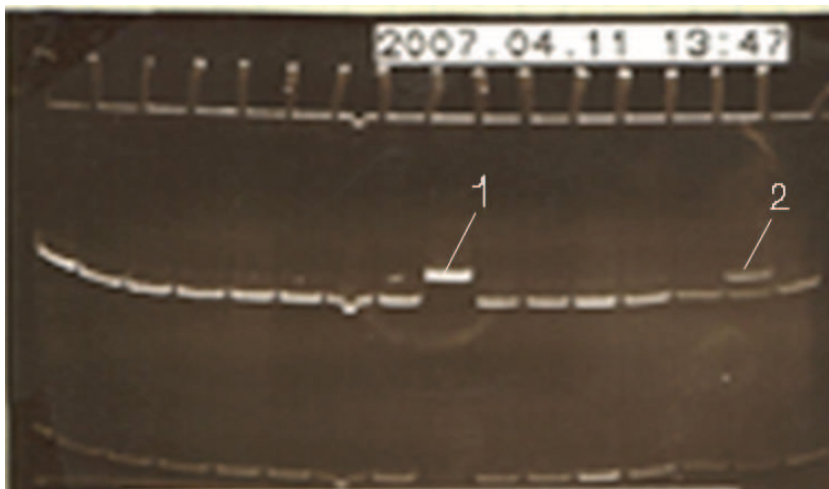


Рисунок 7. ПДРФ анализ 3 экзона гена миоцилина пациента К.

1. Образец ДНК не подвергшийся рестрикции ферментом ТааI (контроль);
2. Образец ДНК, содержащий мутацию Q368X в гетерозиготном состоянии

Выписка из амбулаторной карты: пациент К. – 50 лет, башкир. Впервые обратился за помощью к офтальмологу по месту жительства в январе 2006 после того, как ослеп левый глаз. На момент осмотра установлен диагноз: OU Открытоугольная глаукома IV B-C. Острота зрения

OD-pr.l.incerta; OS-0. Биомикроскопически определяется псевдоэксфолиативный синдром, больше выраженный в левом глазу с отложением псевдоэксфолиаций по зрачковому краю радужки, на передней капсуле хрусталика. Постепенное снижение зрения заметил 2 года назад. К офтальмологам не обращался. Брат пробанда ослеп на оба глаза в возрасте 48 лет вследствие глаукомы. В группе безотягощенного анамнеза и в группе контроля мутация Q368X не была обнаружена.

Установлено, что частота мутации Q368X среди пациентов из РБ с семейным анамнезом заболевания составляет 1,35% и

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на ассоциации офтальмологов РБ (Уфа, 2006), научно-практической конференции в НИИ ГБ РАМН (Москва, 2008). Диссертация апробирована на заседании Ученого Совета Уфимского НИИ глазных болезней 22 апреля 2009 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 статей, в том числе 3 - в рецензируемых ВАК журналах. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Автоматизированный регистр. Первичная открытоугольная глаукома» от 1.10.2008г. №2008620363 в Федеральном институте промышленной собственности.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практику ГУ «Уфимский НИИ ГБ» АН РБ, микрохирургического отделения МБУЗ КБ №1 г. Стерлитамак, микрохирургического отделения ЦГБ г. Сибай.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 104 страницах компьютерного текста, содержит 6 таблиц и 20 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы исследования», четырех глав собственных исследований, заключения и выводов. Указатель литературы включает 156 источников, в том числе 91 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Общая характеристика клинического материала и пациентов

В исследование вошли результаты обследования пациентов с ПОУГ находившихся на стационарном лечении в Уфимском НИИ глазных болезней в период 2006-2008 гг. Эпидемиологические исследования по ПОУГ проведены на основании данных отчетов районных и городских окулистов РБ. Исследования динамики показателей первичной инвалидности проведены на основании данных филиала №10 главного бюро медико-социальной экспертизы по РБ с 2002 по 2007 гг. В исследование отбирались пациенты с установленным диагнозом ПОУГ, находившиеся на стационарном лечении в Уфимском НИИ глазных болезней. Всего было обследовано 138 пациентов с ПОУГ, а также 80 человек группы контроля. Первую группу составили 37 пациентов с ПОУГ с отягощенной наследственностью по данному заболеванию. В эту группу включали больных, если в родословной имелось не менее двух случаев ПОУГ при степени родства I-II. Родственники этой группы пациентов (11 человек) прошли углубленное офтальмологическое обследование. Вторую группу – 101 человек составили пациенты с ПОУГ без отягощенной наследственности. Их кровные родственники – 28 человек так же прошли углубленное обследование. Контрольную группу составили 80 человек в возрасте 70-80 лет с возрастной катарактой без признаков глаукомы. Обследованы члены 14 семей пациентов группы с отягощенной наследственностью, отобранных по пробанду с ПОУГ. В работе использованы образцы ДНК крови больных ПОУГ и членов их семей. Взятие крови осуществлялось во втором хирургическом отделении Уфимского НИИ глазных болезней и при соблюдении необходимых условий для транспортировки доставлялось для анализа в лабораторию молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики УНЦ РАН.

Методы исследования

Острота зрения определялась при помощи таблиц Сивцева-Головина. Бесконтактная тонометрия выполнялась тонометром Торсон (Япония). Электрононография осуществлялась электрононографом ТНЦ-100-С (Россия).

Раздел «данные клинического осмотра» содержит поля для внесения результатов объективного осмотра и функциональных исследований (рис.6).

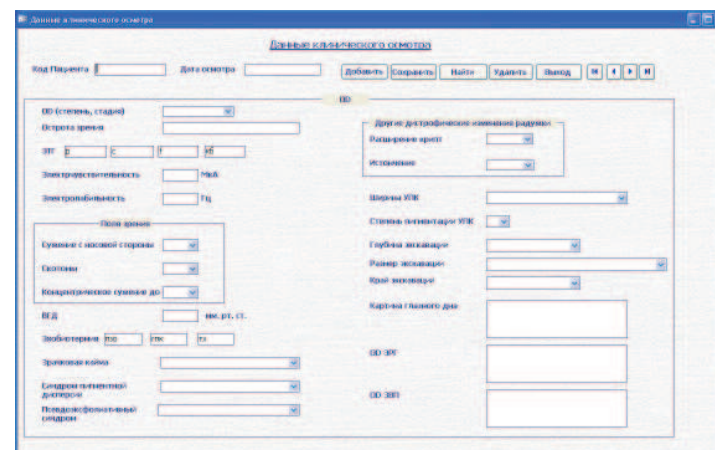


Рисунок 6. Раздел «Данные клинического осмотра»

Данный регистр разработан на основе высокопроизводительной 32-разрядной системы управления реляционными базами данных (СУРБД) Microsoft Access 2003. Программа защищена паролями ограничения доступа.

Все отчетные формы могут быть использованы для работы ЛПУ, так как соответствуют требованиям, предъявляемым к оформлению медицинской документации. Для практического использования регистра необходимо наличие только компьютера и соответствующего программного обеспечения.

Молекулярно-генетическое исследование первичной отрубчатой глаукомы. Проведен скрининг мутации Q368X гена миоцилина у больных ПОУГ и в контрольной группе. При молекулярно-генетическом исследовании образцов ДНК больных нашей выборки в третьем экзоне гена миоцилина у одного пациента с ПОУГ из группы с отягощенным анамнезом обнаружена нонсенс-мутация - Q368X. Наличие мутации было подтверждено ферментативным гидролизом эндонуклеазой Taal (рис. 7).

зированный регистр. Первичная открытоугольная глаукома». Последний выполнял следующие основные функции: формирование базы данных и автоматизация ведения медицинской документации по больным с ПОУГ и их родственникам; определение круга лиц из группы риска, подлежащих медико-генетическому консультированию и молекулярно-генетической диагностике; ведение, управление и контроль диспансерного наблюдения за больными и их семьями; мониторинг ПОУГ в республике; ведение отчетной документации в лечебно-профилактическом учреждении по ПОУГ; группировка данных по различным критериям для анализа и оценки динамики ситуации по ПОУГ на территории РБ.

Главная форма разделена на шесть частей: в первой - приводятся сведения о пациентах и их родственниках, во второй – общий список больных, в третьей - заложена возможность формирования определенных выборок, в четвертой – статистический анализ, в пятой и шестой частях - диаграммы состояния распространенности по городам и районам республики. В разделе «общая» имеются закладки, позволяющие перейти в следующие подразделы: общие сведения, наследственность, анамнез заболевания, социально-трудовой анамнез, диспансеризация, сопутствующие заболевания, данные молекулярно-генетического обследования (рис.5).

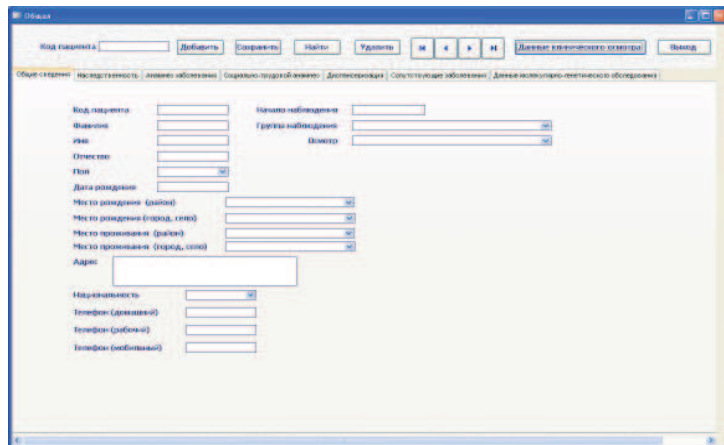


Рисунок 5. Раздел « Общие сведения»

Электрофизиологические исследования проводились на аппарате КНСО 4-88 (Россия). Электрическую чувствительность зрительного анализатора определяли путем подачи прямоугольных электрических импульсов длительностью 10мс при частоте 0,5 Гц с постоянным повышением амплитуды. При измерении электрической лабильности увеличивали частоту следования импульсов до момента слияния мельканий или исчезновения фосфена. Биометрия проводилась с помощью метода А-сканирования. Измеряли глубину передней камеры, толщину хрусталика, длину передне-задней оси глаза. Биомикроскопия выполнялась на щелевой лампе фирмы Karl Zeiss (Германия). При исследовании особое внимание обращали на наличие псевдоэкзофалиативного синдрома, синдрома пигментной дисперсии, других дистрофических изменений радужки. О наличии псевдоэкзофалиативного синдрома у обследованных судили на основании обнаружения абсолютных и косвенных признаков ПЭС. Абсолютными признаками синдрома является наличие экзофалиативных отложений по краю зрачка, на поверхности хрусталика. Косвенными признаками являются снижение подвижности зрачка вследствие ригидности радужки, трансиллюминация зрачкового пояса радужки, дисперсия пигмента во влаге передней камеры, факоднез при явном отсутствии в анамнезе контузии глаза (R.Ritch,2001). О наличии синдрома пигментной дисперсии судили на основании обнаружения следующих биомикроскопических данных: распыление пигмента на задней поверхности роговицы в виде веретена Крукенберга, на передней поверхности радужки, на передней поверхности хрусталика; глубокая передняя камера,

прикорневой пролапс радужки и иридолиз; периферические щелевидные дефекты радужки;

скопление пигмента на поверхности трабекулы и в ее отверстиях при широком профиле радужно-роговичного угла.

Осмотр глазного дна выполнялся прямой офтальмоскопией ручным офтальмоскопом фирмы HEINE (Германия). Некоторым больным (14 пациентов) проводили определение структурных изменений ДЗН методом конфокальной лазерной сканирующей офтальмоскопии с использованием HRT-III (Heidelberg Engineering,

Germani). Особое внимание обращали на состояние неврального ободка ДЗН в темпоральных отделах, степень перипапиллярной атрофии и направление расширения экскавации ДЗН. При проведении гониоскопии степень пигментации структур угла передней камеры оценивалась традиционно по шкале 5-ти степеней от 0 (отсутствие пигментации) до 4-х (выраженная пигментация). Поля зрения исследовали методами стандартной кинетической периметрии и стандартной автоматизированной периметрии на периметре по пороговой программе 30-2.

Проведено молекулярно-генетическое исследование 257 человек (138 пациентов больных ПОУГ, 39 человек их кровных родственников и 80 человек группы контроля), включающее выделение геномной ДНК, амплификацию исследуемых участков генов методом полимеразной цепной реакции, анализ конформационного полиморфизма однонитевых фрагментов ДНК, клонирование с последующим секвенированием. Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики УНЦ РАН (зав. отделом геномики, член корреспондент АН РБ, доктор биологических наук, профессор Э.К. Хуснутдинова). Для поиска мутаций были выбраны 1S, 3S экзоны гена миоцилина, а также 3 экзон гена CYP1B1, в пределах которых локализованы часто встречающиеся мутации и полиморфизмы, ассоциированные с ПОУГ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ "STATISTICA 6.0", программного обеспечения MS Excel X (Microsoft). Значимость различий внутри группы оценивалась по критерию Вилкоксона, между группами – по критерию Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распространенность ПОУГ в РБ. Распространенность данного заболевания составила в среднем по республике 102,3 случая на 10000 населения старше 40 лет, что согласуется с данными в среднем по России. Разброс показателя распространенности ПОУГ в различных районах и городах велик - от 23,7 до 293,8 на 10000 населения у лиц старше 40 лет.

без нарушений зрительных функций. При офтальмологическом обследовании последних обнаружены дегенеративные изменения, свидетельствующие о предрасположенности к развитию заболевания, или о начальном глаукоматозном поражении. Дегенеративные процессы проявлялись следующим образом: расширение крипт радужки, истончение поверхностного и пигментного ее листков, псевдоэксфолиативный синдром с отложениями образований по зрачковому краю радужки и передней поверхности хрусталика, синдром пигментной дисперсии с распылением пигмента на передней поверхности радужки, хрусталика, в углу передней камеры, на эндотелии роговицы. Офтальмоскопическое исследование глазного дна и НРТ выявили побледнение и сужение невральное ободка ДЗН в темпоральных отделах, расширение перипапиллярной атрофии, вертикальное расширение экскавации ДЗН. Установлено, что первые признаки дистрофии у прямых родственников пробандов, как правило, появлялись в юношеском возрасте, тогда как у здоровых - после 40 лет, что согласуется с исследованиями Шикиновой Р.П. (1991), Курышевой Н.И. с соавт. (2004). Кроме общепринятых офтальмологических методов проводилось медико-генетическое консультирование и молекулярно-генетическое исследования. Окончательный ответ относительно типа наследования ПОУГ в этих семьях может дать молекулярно-генетическое исследование пробандов, больных и здоровых членов их семей. За наследственный характер заболевания у обследованных пациентов говорит следующее: наличие заболевания в ряду трех-четырёх поколений, сходство клинических проявлений со стороны переднего отрезка глаза и глазного дна при обследовании родственников пациентов больных ПОУГ. В истории заболевания в ряду поколений некоторых семей четко прослеживался феномен антиципации. Он заключался в том, что в каждом следующем поколении наследственное заболевание проявлялось в более раннем возрасте и протекало тяжелее. В связи семейно-наследственным характером заболевания рекомендовано динамическое наблюдение всех родственников, в роду которых есть больных ПОУГ. Это важно для ранней диагностики и профилактики развития глаукомы.

Разработка документации для учета больных первичной открытоугольной глаукомой. Нами была составлена формализованная карта (ФК), на основе которой разработан «Автомати-

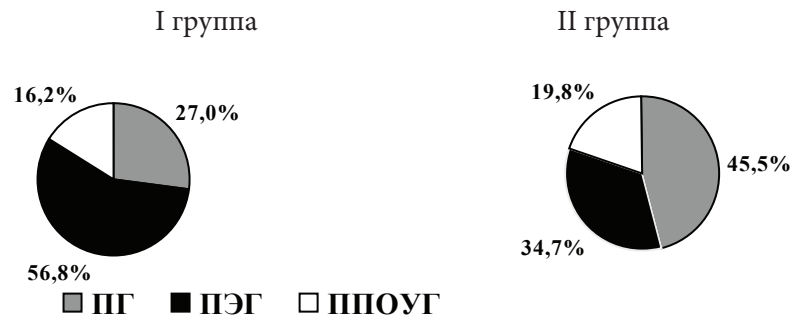


Рисунок 4. Распределение больных с ПОУГ по клиническим формам заболевания

Статистический анализ показал, что количество пациентов с ПЭГ в первой группе достоверно отличается от такового во второй группе ($p < 0,05$). По-видимому, это связано с патогенезом ПЭГ. Псевдоэксфолиативный синдром, с которым ассоциировано заболевание, как доказано на сегодня, является проявлением эластоза и эласто-микрофибриллопатии. Происходит отложение некой белковой субстанции на поверхностях хрусталика, радужной оболочки, особенно по зрачковому краю, а также в углу передней камеры, на цинновых связках и роговичном эндотелии (Н.И. Курешева с соавт., 2004). У пациентов с наследственной предрасположенностью к ПОУГ, по-видимому, один из звеньев патогенеза заболевания связан с нарушением белкового обмена, экспрессией измененных белков из-за мутаций в генах ответственных за их синтез. Мутантный белок образует нерастворимые массы, которые не секретируются и накапливаются внутриклеточно (S. Gobeil et al., 2004; Y. Liu et al., 2004).

Клинические проявления ПОУГ с наследственной предрасположенностью. С целью определения роли генетических факторов, как предрасполагающих к развитию заболевания, поиска ранних признаков глаукомы и наследования ведущих ее симптомов мы провели офтальмологическое и клинко-генеалогическое обследование членов семей 14 пациентов из группы с отягощенным анамнезом. Наряду с кровными родственниками пробандов с установленным диагнозом, так же обследованы члены семей

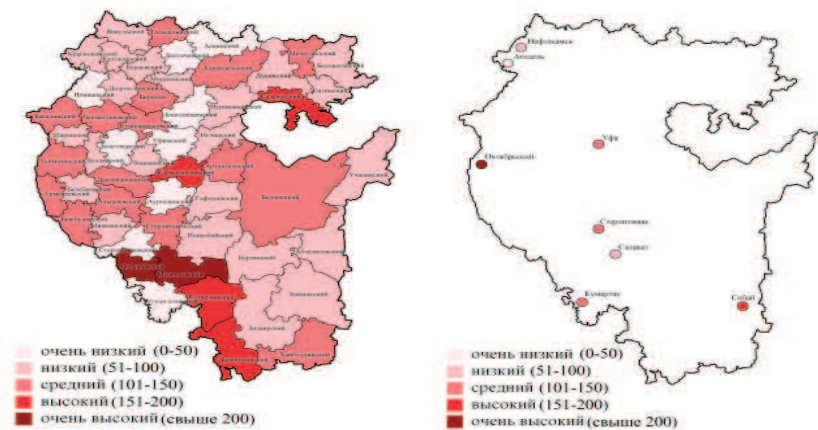


Рисунок 1. Распространенность ПОУГ по районам и городам Республики Башкортостан

Наиболее высокая распространенность ПОУГ отмечалась преимущественно в районах и городах, расположенных по западной и юго-западной границам Башкортостана с Татарстаном и Оренбургской областью, а именно в Мелеузовском (293,8), Федоровском (210,2), Кугарчинском (150,4), Зиянчуринском (155), Салаватском (177), Кармаскалинском (171,6) районах, городах Октябрьском (256,5) и Сибее (152,3). Наиболее низкая распространенность ПОУГ отмечается преимущественно в районах северного и центрального регионов Башкирии, а именно в Аскинском (23,7), Илишевском (33,1), Благовещенском (41,1), Балтачевском (44,3), Благоварском (48,4), Аургазинском (41,1) и Уфимском (46,6) районах (рис. 1).

Изучена заболеваемость ПОУГ в Республике Башкортостан. Показатель в среднем по республике составлял 10,9 случаев на 10000 населения у лиц старше 40 лет. Разброс показателя составляет от 2,8 до 28,8 на 10000 населения старше 40 лет. Высокая заболеваемость ПОУГ отмечалась в районах центрального региона республики, а именно Благоварском (32,3), Архангельском (28,8), Стерлитамакском (25,9), Иглинском (19,9), в городах Уфа (19,2), Октябрьский (18,4). Низкая заболеваемость выявлена в

Караидельском (1,8), Илишевском (2,8), Куюргазинском (3,4), Шаранском (3,5), Аургазинском (3,8) районах, городах Агидель (3,6), Сибай (5,5).

Инвалидность вследствие глаукомы в республике Башкортостан. Проанализированы экспертные материалы офтальмологических бюро медико-социальной экспертизы в динамике за 2002-2007гг. Установлено, что в период с 2002 по 2007 года резко возросла доля глаукомы в нозологической структуре первичной инвалидности вследствие болезней глаз с 24,6% до 39,5% (рис.2). По РФ за анализируемый период рост этого показателя - с 20% до 35%.

В динамике абсолютных чисел впервые признанных инвалидами вследствие первичной глаукомы наблюдался значительный скачок к 2005 году (рис.3). Уменьшение количества впервые освидетельствованных в 2006 и 2007 годах объясняется в большей степени социально-экономическими причинами из-за снижения потока обращаемости в бюро МСЭ после увеличения их количества вследствие монетизации инвалидов в 2004 году.

В структуре утяжеления групп инвалидности по зрению в республике за 2002-2007 гг. стабильно ведущей остается первичная глаукома. Так на 2003 год этот показатель составил 42,9%, в 2004 году-40,4%, в 2005 году-41,3%, в 2006 году 42%, а в 2007 году 39,4%.

Таким образом, высокая распространенность ПОУГ в РБ требует принятия активных мер в республике для снижения заболеваемости и инвалидности.



Рисунок 2. Динамика доли первичной глаукомы в структуре первичной инвалидности вследствие болезней глаз в РБ за 2002-2007 гг.

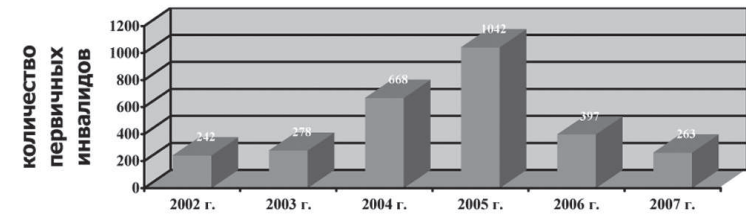


Рисунок 3. Динамика количества первично признанных инвалидами по зрению вследствие глаукомы по РБ за 2002-2007 гг.

Особенности клиники ПОУГ у пациентов с отягощенной наследственностью. Возраст манифестации заболевания - важный критерий в оценке роли генотипа в возникновении заболеваний с наследственной предрасположенностью и характеризует степень стойкости механизмов гомеостаза при воздействии факторов окружающей среды. В первой группе у 18,92% пациентов начальные признаки патологического процесса появлялись в возрастном промежутке от 51 до 55 лет. Во второй группе для 25,74% пациентов этот возрастной промежуток составил 66-70 лет. Средний возраст манифестации в группе с отягощенным анамнезом достоверно отличается ($Z=3,28$, $p<0,002$) от такового в группе без отягощенного анамнеза ($57,72\pm1,9$ и $65,35\pm1,02$ соответственно). Следовательно, у пациентов, в роду которых имелись больные ПОУГ, механизмы гомеостаза менее стойки и меньшие силы провоцирующих факторов и в более ранние сроки способны инициировать развитие патологического процесса.

Частота клинических форм ПОУГ. Нами исследованы клинические разновидности ПОУГ: псевдоэксфолиативная глаукома (ПЭГ) и пигментная глаукома (ПГ), простая первичная открытоугольная глаукома (ППОУГ). В выборке больных из РБ в группе с отягощенной наследственностью преобладающей клинической формой является ПЭГ (56,8%). В группе без отягощенной наследственности у преобладающего количества больных (45,5%) диагностирована ПГ (рис.4).