

УДК 617.7–007.681–021.3–036.17:616–071

## Прогресування первинної відкритокутової глаукоми в залежності від клінічних показників, визначених при первинному обстеженні

С. Ю. Могілевський<sup>1</sup>, д-р мед. наук, проф., С. В. Зябліцев<sup>2</sup>, д-р мед. наук, проф.,  
Л. І. Денисюк<sup>1</sup>, асистент

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика;

<sup>2</sup> Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця; Київ (Україна)

E-mail: sergey.mogilevsky@gmail.com

**Резюме.** Враховуючи нагальну потребу у розробці простих і ефективних методів діагностики та прогнозування тяжкості первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) запропоновано індекс прогресії стадій глаукоми (ІПС).

**Мета дослідження** — вивчити залежність прогресування первинної відкритокутової глаукоми від клінічних показників, визначених при первинному обстеженні.

**Матеріал та методи.** В дане дослідження було залучено 172 пацієнта із встановленим діагнозом ПВКГ, чоловіків було 78 (45%), жінок — 94 (55%). Вік пацієнтів на момент звернення склав 57,3±1,1 років. За результатами офтальмологічного обстеження протягом двох років встановлювали стадію ПВКГ за класифікацією А. П. Нестерова і А. Я. Буніна (1975 р.) та класифікацією периметральних змін за стадіями глаукоми DDLs Flammer J. (2001 р.). ІПС розраховували як відношення (у %), у чисельнику якого — сума ранжируваних значень стадій ПВКГ та внутрішньоочного тиску (ВОТ) на етапах дослідження, а у знаменнику — різниця між віком та тривалістю захворювання (у роках). У якості початкових (вхідних) показників моделі використовували стать, вік, давність захворювання, стадію ПВКГ, ранг ВОТ та величину ВОТ на момент первинного обстеження. Математичний аналіз даних проводився з використанням статистичного пакета MedCalc v.15.11.0 (MedCalc Software bvba, 1993–2015 pp.).

**Результати дослідження.** Використання ІПС чітко відображало динаміку стадій та прогресію захворювання. Найбільший статистично значущий кореляційний зв'язок (у всіх випадках  $p < 0,0001$ ) з ІПС мали такі показники: вік ( $r=-0,468$ ), тривалість захворювання ( $r=0,695$ ), стадія ПВКГ ( $r=+0,805$ ) і ранг ВОТ ( $r=+0,735$ ). Стать пацієнтів не мала кореляційного зв'язку з ІПС ( $r=-0,169$ ;  $p=0,027$ ). Формула прогнозування значення ІПС згідно до початкових показників була отримана шляхом проведення множинного регресійного аналізу:  $ІПС=35,311-0,521V+2,512T+3,913C+4,191P$ , де: ІПС — індекс прогресування стадій; V — вік пацієнта; T — тривалість захворювання; C — стадія ПВКГ; P — ранг ВОТ. Найбільше значення для розрахунку ІПС мала змінна «Ранг ВОТ» ( $4,191±0,446$ ), далі, за нею, за зменшенням показнику слідували: «Стадія ПВКГ» на початку обстеження ( $3,913±0,356$ ); «Тривалість захворювання» ( $2,512±0,313$ ) і «Вік пацієнта» ( $-0,521±0,022$ ). Розроблена формула характеризується високим ступенем впливу незалежних змінних: коефіцієнт множинної кореляції  $R=+0,965$  ( $F=562,35$ ;  $p < 0,0001$ ); коефіцієнт детермінації  $R^2=+0,931$ .

**Висновок.** Найбільший вплив на ІПС виявляло значення ВОТ на початку дослідження, а найменший — вік пацієнта. Формула для розрахунку прогнозованого значення ІПС може бути запропонована вже при первинному обстеженні хворого та дозволить проводити диференційне індивідуалізоване лікування.

**Ключові слова:** первинна відкритокутова глаукома, індекс прогресування стадій.

**Актуальність.** Первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) — одна з найбільш важких форм офтальмопатології, що займає лідируюче місце в світі серед причин сліпоти та інвалідності [1, 4, 8, 10]. У 2010 році таких хворих в світі налічувалося більш 44 мільйонів, а до 2020 року поширеність глаукоми в

світі збільшиться до 58,6 млн осіб. В нозологічній структурі первинної інвалідності по зору в Україні глаукома займає 15%; відзначається її незначне

зниження в порівнянні з 2013 роком, яке пов'язано з пильною увагою офтальмологів до проблеми глаукоми протягом останніх п'яти років, що в свою чергу поліпшило якість діагностики і лікування цієї поширеної патології [5]. В 2014 році поширеність глаукоми в Україні серед населення віком від 18 років і старше склала 212 516 осіб або 601,9 на 100 000 населення [6].

Враховуючи таку пильну увагу офтальмологів до діагностики та прогнозування ризиків при складному економічному становищі у країні, велику актуальність має розробка простих та загальноприйнятих критеріїв, які б дозволяли провести надійне прогнозування патологічного процесу [2]. За нашими попередніми дослідженнями встановлено, що таким критерієм може вважатися індекс прогресії стадій глаукоми (ІПС) [3].

**Мета дослідження** — вивчити залежність прогресування первинної відкритокутової глаукоми від клінічних показників, визначених при первинному обстеженні.

## Матеріал та методи

В дане дослідження залучено 172 пацієнта із встановленим діагнозом ПБКГ. До контрольної групи увійшло 98 пацієнтів без такого діагнозу (загалом — 270 осіб). У групі з ПБКГ чоловіків було 78 (45 %), жінок — 94 (55 %). У контрольній групі чоловіків було 46 (47 %), жінок 52 (53 %). Вік пацієнтів на момент виявлення ПБКГ склав 57,3±1,1 років. Згідно до загальноприйнятого протоколу обстеження хворих із ПБКГ, у кожного пацієнта ретельно збирали скарги та анамнез, виконували візометрію, периметрію Humphrey, рефрактометрію, пневмотонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію. За їх результатами пацієнту встановлювали стадію ПБКГ згідно класифікації А. П. Нестерова і А. Я. Буїна (1975 р.) та Flammer J. (2001 р.). За класифікацією периметричних змін за стадіями глаукоми DDLS [9] для початкової глаукоми MD складав менш -6 дБ (I стадія), за умов розвинутої глаукоми — менш -12 дБ (II стадія) та за умов далеко розвинутої (III-IV стадії) — більш 12 дБ. Таке обстеження проводилося всім пацієнтам тричі: при первинному обстеженні, через один і два роки після нього.

Для узагальнення даних відносно динаміки прогресування стадій ПБКГ пацієнти були ранжирувані за величиною ІПС, який розраховувався за формулою (1):

$$ІПС = \frac{(Стадія0 + Стадія1 + Стадія2) + (ВОТ0 + ВОТ1 + ВОТ2)}{Вік - ТЗ} \times 100 \%, \quad (1)$$

де Стадія0 — стадія на початку дослідження; Стадія1 — стадія через один рік спостереження; Стадія2 — стадія через два роки спостереження; ВОТ0, ВОТ1, ВОТ2 — ранжирувані значення ВОТ на початку дослідження, через один і два роки; ТЗ — тривалість захворювання.

ІПС враховує вік пацієнта та тривалість захворювання на момент первинного обстеження, а також динаміку переходу у наступну стадію та величини внутрішньоочного тиску (ВОТ) на етапах дослідження. Результат для вираження у відсотках помножується на 100. Ранжирування результатів вимірювання ВОТ проводять згідно загальноприйнятому протоколу [4, 9]: нормальний (ранжирується як 1) — до 23 мм рт. ст.; помірно підвищений (ранжирується як 2) — до 32 мм рт. ст. та високий тиск (ранжирується як 3) — 33 мм рт. ст. та вище. Результат, який дорівнює 100 %, буде реєструватися у гіпотетичного пацієнта молодого віку (25 років), який має IV стадію ПБКГ, високе значення ВОТ (3 ранг) на початку дослідження і протягом всього періоду спостереження та тривалість захворювання 4 роки.

У якості початкових (вхідних) показників моделі використовували стать, вік, давність захворювання, стадію ПБКГ, характеристику ВОТ (ранг ВОТ) та, окремо, величину ВОТ на момент первинного обстеження (ВОТ0). Математичний аналіз даних проводився з використанням статистичного пакета MedCalc v.15.11.0 (MedCalc Software bvba, 1993–2015 pp.).

## Результати та їх обговорення

При проведенні динамічного (протягом двох років) обстеження пацієнтів виявлено зростання ступеня периметральних змін за стадіями глаукоми DDLS ( $p < 0,001$  за критерієм Фрідмена). При проведенні парних порівнянь (множинні порівняння для пов'язаних вибірок [7]) виявлено зростання за стадіями глаукоми DDLS через рік і через два роки у порівнянні з початком дослідження ( $p < 0,05$  у обох випадках) та зростання за стадіями через два роки у порівнянні з показниками через рік ( $p < 0,05$ ).

Отримані значення ІПС на різних стадіях ПБКГ наведені у табл. 1.

Величина ІПС послідовно та статистично значуще підвищувалася згідно до тяжкості патологічного процесу, тобто — за стадіями захворювання. Визначення впливу індексу на розподіл стадій у початковий період спостереження з використанням дисперсійного аналізу показало, що величини ІПС чітко залежали від стадії ПБКГ ( $p = 0,002$ ). Отже використання ІПС чітко відображає динаміку стадій та прогресію захворювання і є цілком обґрунтованим та доцільним для подальшого аналізу.

**Таблиця 1.** Значення ІПС через 2 роки спостереження при різних початкових стадіях ПБКГ і результати дискримінантного аналізу впливу останніх на формування індексу

Стадії:	I	II	III	IV	F	p
ІПС	15,91±0,70	25,00±1,10	31,17±1,30	40,00±1,90	104,91	< 0,0001

**Таблиця 2.** Результати кореляційного аналізу зв'язку показників на початку дослідження та ІПС

Показники	ІПС	
	r	p
Стать	-0,169	0,027
Вік	-0,498	<0,0001
Тривалість захворювання	0,695	<0,0001
Стадія ПВКГ на початку обстеження	0,805	<0,0001
Ранг ВОТ	0,735	<0,0001

Примітки: r — коефіцієнт кореляції; p — достовірність коефіцієнта кореляції.

Для відбору показників, які мали найбільший зв'язок з ІПС на початку дослідження, був проведений кореляційний аналіз (табл. 2).

Найбільший статистично значущий кореляційний зв'язок (у всіх випадках  $p < 0,0001$ ) з ІПС мали такі показники: вік ( $r=-0,468$ ), тривалість захворювання ( $r=0,695$ ), стадія ПВКГ ( $r=+0,805$ ) і ранг ВОТ ( $r=+0,735$ ), які й були відібрані для наступного аналізу у якості незалежних показників (предикторів). Стать пацієнтів не мала кореляційного зв'язку з ІПС ( $r=-0,169$ ;  $p=0,027$ ), та у наступному аналізі цей показник не використовувався.

Для отримання формули прогнозування значення ІПС згідно до початкових показників був проведений множинний регресійний аналіз, результати якого наведені у табл. 3.

Аналіз величин коефіцієнтів регресії  $\beta$ , які відображають відносний вклад відповідного предиктору в передбаченні загальної залежної змінної, показав, що найбільше значення для розрахунку ІПС мала змінна «Ранг ВОТ» ( $4,191 \pm 0,446$ ), далі, за нею, за зменшенням показнику слідували: «Стадія ПВКГ» на початку обстеження ( $3,913 \pm 0,356$ ); «Тривалість захворювання» ( $2,512 \pm 0,313$ ) і «Вік пацієнта» ( $-0,521 \pm 0,022$ ).

Отже, найбільший вплив на ІПС оказувало значення ВОТ, а найменший вплив — вікова характеристика пацієнтів ПГКВ.

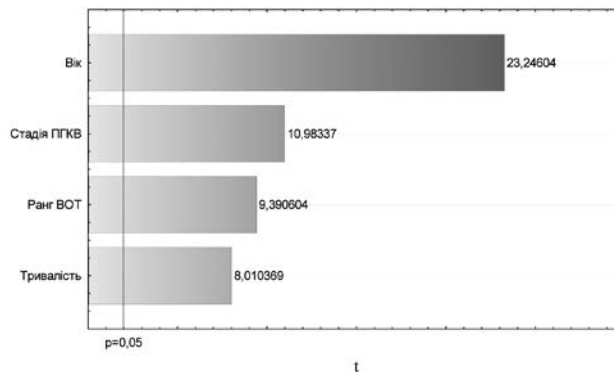
Демонстрація значущості та достовірності коефіцієнтів регресії  $\beta$  для предикторів, яких було обрано, наведена на діаграмі Парето (рис. 1).

Діаграма Парето підтверджує найбільшу значимість величини рангу ВОТ і найменшу — віку у формуванні моделі розрахунку ІПС у хворих з ПГКВ.

**Таблиця 3.** Результат регресійного аналізу для залежної змінної ІПС

Показники	$\beta$	$SE_{\beta}$	t	p
Вільний показник	35,311	1,442	24,485	<0,0001
Вік	-0,521	0,022	-23,246	
Тривалість захворювання	2,512	0,313	8,0104	
Стадія ПВКГ на початку обстеження	3,913	0,356	10,983	
Ранг ВОТ	4,191	0,446	9,391	

Примітки:  $\beta$  — коефіцієнт регресії;  $SE_{\beta}$  — стандартна помилка  $\beta$ ; t — критерій Ст'юдента; p — статистична значущість.

**Рис. 1.** Діаграма Парето для коефіцієнтів регресії обраних предикторів. По горизонтальній осі — значення t (коефіцієнти Ст'юдента), статистична значущість на рівні  $p=0,05$  відмічена лінією

Визначення основних характеристик множинної регресії в цілому показало високий ступінь впливу незалежних змінних на розрахунковий показник: коефіцієнт множинної кореляції  $R=+0,965$  ( $F=562,35$ ;  $p < 0,0001$ ). Крім того, було визначено високий ступінь відповідності моделі, що була розрахована, вхідним даним: коефіцієнт детермінації  $R^2=+0,931$ .

Отже, отримані результати дозволяють представити формулу розрахунку ІПС в такій редакції (формула 2):

$$ІПС = 35,311 - 0,521 \times B + 2,512 \times T + 3,913 \times C + 4,191 \times P, \quad (2)$$

де: ІПС — індекс прогресування стадій; B — Вік пацієнта; T — тривалість захворювання; C — стадія ПВКГ; P — ранг ВОТ.

Розрахунок залишків між фактичним та розрахованими за формулою 2 значеннями ІПС наведені в табл. 4.

Аналіз точності отриманої формули, яка описує модель залежності ІПС від початкових показників, за допомогою вивчення залишків показав, що максимальна різниця між фактичними та розрахованими значеннями ІПС не перевищувала  $+6,52$ , а мінімальна —  $-6,85$ . При цьому різниця між середніми значеннями ІПС за критерієм t була статистично не значущою ( $p=0,49$ ).

Для наочності нижче представлена діаграма розсіювання між фактичними та розрахованими значеннями ІПС (рис. 2).

**Таблиця 4.** Результати аналізу залишків, що спостерігаються, і розрахованими значеннями ІПС

Показники	Спостережувані	Розраховані	Залишки
M±m	28,79±0,84	28,79±0,81*	-2,3E-10±0,22
ІПС min.	12,73	11,13	-6,85
ІПС max.	56,76	51,70	6,52
Med	27,76	29,09	-0,15
Mod	13,56	12,67	0,88

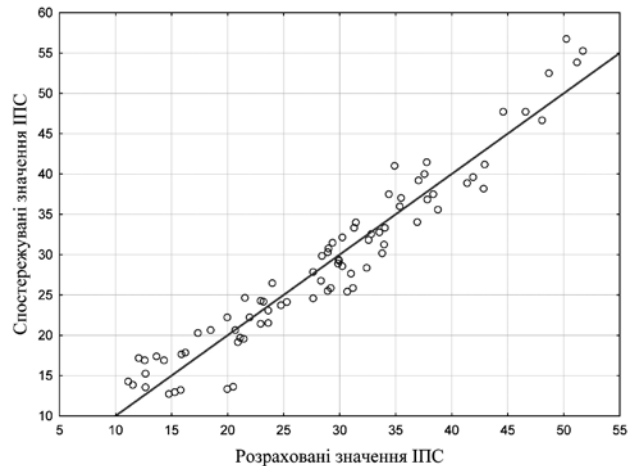
Примітки: М — середнє значення; m — помилка середньої; min, max — мінімальне і максимальне значення, відповідно; Med — медіана варіаційного ряду; Mod — мода варіаційного ряду; \* —  $r=0,49$  (різниця між значеннями середніх, що спостерігаються і розрахованими).

### Висновки.

1. Проведений кореляційний та регресійний аналізи встановили, що найбільше значення для прогнозування ІПС мав ранг ВОТ ( $4,191\pm 0,446$ ), далі (за зменшенням коефіцієнтів регресії  $\beta$ ) слідували стадія ПВКГ на початку обстеження, тривалість захворювання та вік пацієнта.

### Література

1. **Завгородня Н. Г.** Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему [монография] / Н. Г. Завгородня, Н. В. Пасечникова. — Запорожье: «Агентство «Орбита-ЮГ», 2010. — 192 с.
2. **Курьшева Н. И.** Глаукоматозная оптическая нейропатия / Н. И. Курьшева. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 136 с. : ил.
3. **Могілевський С. Ю.** Зв'язок поліморфізму PRO72ARG гена TP53 з наявністю первинної відкритокутової глаукоми у хворих української популяції / С. Ю. Могілевський, Л. І. Денисюк // Вісник проблем біології і медицини. — 2016. — Вип. 3, Т. 2 (132). — С. 40–43.
4. **Нестеров А. П.** Глаукома / А. П. Нестеров. — Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». — 2008. — 360 с.
5. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2014 рік: аналітико-інформаційний довідник / [Ппатов А. В., Мороз О. Н., Голик В. А. та ін.]; за ред. начальника

**Рис. 2.** Розраховані (зображені лінією) та фактичні значення (зображені кружечками) ІПС.

2. Розроблена формула розрахунку величини ІПС, що характеризується високим ступенем впливу незалежних змінних: коефіцієнтом множинної кореляції  $R=+0,965$  ( $F=562,35$ ;  $p < 0,0001$ ); коефіцієнтом детермінації  $R^2=+0,931$ .

6. Офтальмологічна допомога в Україні за 2005–014 роки / Аналітично-статистичний довідник. — К.: Логос, 2015. — 230 с.
7. **Conover W. J.** Practical Nonparametric Statistics, Third Edition / W. J. Conover. — New York: John Wiley & Sons, 1999. — 27 p.
8. Disease progression and the need for neuroprotection in glaucoma management / R. Varma, P. Peeples, J. G. Walt [et al.] // Amer. J. Manag. Care. — 2008. — Vol. 14 (supple 1). — P. 15–19.
9. **Flammer J.** Glaucoma / J. Flammer. — Verlag Hans Huber, 2001. — 416 p.
10. **Wang N.** Primary angle closure glaucoma in Chinese and Western population / N. Wang, H. Wu, Z. Fan // Chin. Med. J. — 2002. — Vol. 115 (11). — P. 1706–1715.

## Прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы в зависимости от клинических показателей, определенных при первичном обследовании

С. Ю. Могилевской, С. В. Зяблицев, Л. И. Денисюк

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика;  
Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца; Киев (Украина)

**Резюме.** Учитывая необходимость в разработке простых и эффективных методов диагностики и прогнозирования тяжести первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), нами предложен индекс прогрессирования стадий глаукомы (ИПС).

**Цель исследования** — изучить зависимость прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы от клинических показателей, определенных при первичном обследовании.

**Материал и методы.** В исследование были вовлечены 172 пациента с установленным диагнозом ПОУГ, мужчин было 78 (45 %), женщин — 94 (55 %). Возраст пациентов на момент обращения составлял  $57,3 \pm 1,1$  лет. По результатам офтальмологического обследования в течение двух лет устанавливали стадию ПОУГ согласно классификации А. П. Нестерова и А. Я. Бунина (1975 г.) и классификации периметральных изменений по стадиям глаукомы DDLS Flammer J. (2001 г.). ИПС рассчитывали как отношение (в %), в числителе которого была сумма ранжированных значений стадий ПОУГ и внутриглазного давления (ВГД) на этапах исследования, а в знаменателе — разница между возрастом и продолжительностью заболевания (в годах). В качестве начальных (исходных) показателей модели использовали пол, возраст, давность заболевания, стадию ПОУГ, ранг ВГД и величину ВГД на момент первичного обследования. Математический анализ данных проводился с использованием статистического пакета MedCalc v.15.11.0 (MedCalc Software bvba, 1993–2015 гг.).

**Результаты исследования.** Использование ИПС четко отражало динамику стадий и прогрессирование заболевания. Наибольшая статистически значимая корреляционная связь (во всех случаях  $p < 0,0001$ ) с ИПС имели следующие показатели: возраст ( $r = -0,468$ ), продолжительность заболевания ( $r = 0,695$ ), стадия ПОУГ ( $r = + 0,805$ ) и ранг ВГД ( $r = + 0,735$ ). Пол пациентов не имел корреляционной связи с ИПС ( $r = -0,169$ ;  $p = 0,027$ ). Формула прогнозирования значения ИПС относительно исходных показателей была получена путём проведения множественного регрессионного анализа:  $\text{ИПС} = 35,311 - 0,521V + 2,512T + 3,913C + 4,191P$ , где: ИПС — индекс прогрессирования стадий; V — возраст пациента; T — продолжительность заболевания; C — стадия ПОУГ; P — ранг ВГД. Наибольшее значение для расчёта ИПС имела переменная «Ранг ВГД» ( $4,191 \pm 0,446$ ), далее, по убыванию показателей, следовали: «Стадия ПОУГ» в начале обследования ( $3,913 \pm 0,356$ ); «Длительность заболевания» ( $2,512 \pm 0,313$ ) и «Возраст пациента» ( $-0,521 \pm 0,022$ ). Разработанная формула характеризуется высокой степенью влияния независимых переменных: коэффициентом множественной корреляции  $R = + 0,965$  ( $F = 562,35$ ;  $p < 0,0001$ ) и коэффициентом детерминации  $R^2 = + 0,931$ .

**Вывод.** Наибольшее влияние на ИПС оказывало значение ВГД в начале исследования, а наименьшее — возраст пациента. Формула для расчёта прогнозирования значения ИПС может быть предложена уже при первичном обследовании больного и позволит проводить дифференцированное индивидуализированное лечение.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, индекс прогрессирования стадий.

Поступила 21.11.2016