

© Коллектив авторов, 2013
УДК 612.44:612.018: 577.3

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

В.Г. Лихванцева¹, Е.В. Коростелёва³, К.И. Табеева⁴, В.А. Выгодин²

Кафедра офтальмологии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва (1),
ФГБУ «ГНЦ профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва (2),
Областная клиническая больница имени Н.А. Семашко, г. Рязань (3),
Эндокринологический научный центр, г. Москва (4)

Глаукома является многофакторным заболеванием. В том числе в конце прошлого века появились данные о взаимосвязи между патологией щитовидной железы и глаукомой. Выявление распространенности заболеваний щитовидной железы играет важную роль, подтверждающую связь развития глаукомы на фоне заболеваний щитовидной железы

Ключевые слова: *первичная открытоугольная глаукома, факторы риска, заболевания щитовидной железы.*

Факторы риска – обстоятельства, наличие которых предрасполагает к развитию того заболевания, в аспекте которого данный фактор рассматривается. Главным доказательством принадлежности того или иного обстоятельства к факторам риска является статистически значимое повышение распространенности заболевания в популяции лиц, имеющих этот фактор, от средне-статистических общепопуляционных показателей.

Среди множества факторов риска, связанных с глаукомой, в эпидемиологических исследованиях признаны: пожилой возраст [6], генетическая или семейная предрасположенность [6, 7], сосудистые заболевания [3, 2, 5, 9, 10], сахарный диабет [3, 5, 8], вазоспастический синдром [6, 7], миопия высокой степени и гиперметропия более 3,0 Д, курение сигарет и хронические стрессы. В этом аспекте особняком стоят заболевания щитовидной железы. Есть данные, как подтверждающие эту взаимосвязь, так и опровергающие ее [9, 10, 11]. К настоящему дню не совсем ясны механизмы этой связи; не установлена роль функционального/гормонального статуса.

В связи с чем, целью нашей работы стала оценка заболеваний щитовидной железы как фактора риска развития глаукомы.

Материалы и методы

Для проверки рабочей гипотезы о наличии связи между изучаемыми заболеваниями щитовидной железы и заболеваниями первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) были проанализированы данные областного регистра 11-й городской больницы г.Рязани, объединенной с диспансером и специализирующейся на патологии эндокринной системы. Было проведено ретроспективное исследование распространенности ПОУГ при различных заболеваниях щитовидной железы. Глубина выборки соответствующих больных из базы данных регистра составила 5 лет (2007-2011 гг).

В качестве первого независимого фактора риска ПОУГ рассматривали наличие патологии щитовидной железы, а также поочередно каждое из последующих заболеваний с установленным кодом МКБ: E05.0, E01.0, E06.3, E04.0 и E01.123. Вторым фактором, изучаемым в настоя-

щем исследовании в связи с распространенностью ПОУГ, рассматривали гормональный статус / или функции щитовидной железы (выделяя гипотиреоз, эутиреоз и тиреотоксикоз).

Статистический анализ проводили, сопоставляя результаты сравнения данных вышеуказанного регистра эндокринных заболеваний с соответствующими архивными данными глаукомного регистра той же 11-й городской больницы г. Рязани, показывающими распространенность ПОУГ при отсутствии заболеваний щитовидной железы.

Результаты и их обсуждение

По данным глаукомного регистра 11-й городской больницы общепопуляционная распространенность ПОУГ в прикрепленном районе г. Рязани в 2011г. составила 0,58%. В этой популяции присутствовали больные с патологией щитовидной железы (см. ниже). При исключении такого показателя снизился до 0,46%. Полученные данные в целом согласуются с

аналогичными показателями в других регионах РФ, вариабельность которых колеблется в пределах 0,31%-0,47% [4].

Аналогичная выборка из регистра эндокринных заболеваний была представлена 6215 пациентами. Из них 263 человека болели диффузным токсическим зобом (синоним болезнь Грейвса, код МКБ E05.0), 17 больных с диффузным эндемическим зобом (код МКБ E01.0), 1512 – с аутоиммунным тиреоидитом Хашимото (код МКБ E06.3), 2926 – диффузным коллоидным зобом (код МКБ E04.0), 1497 – с многоузловым зобом (код МКБ E01.123). В этой выборке было выявлено 85 человек с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ, код МКБ H40.1).

Статистический анализ доверительных интервалов относительного риска показал, что распространенность глаукомы у пациентов с заболеваниями щитовидной железы в 2,99 раза выше, чем в отсутствие таких заболеваний. Разница в показателях оказалась статистически значимой ($p < 0,001$).

Таблица 1

Сравнительные показатели относительного риска и границы доверительного интервала в присутствии и /отсутствии заболевания щитовидной железы

Частота неблагоприятных исходов (% случаев ПОУГ)		Показатели относительного риска		Границы 95%-го ДИ:		p
				левая	правая	
При наличии фактора	1,37	Отношение шансов (OR) =	2,348	1,858	2,968	0,00000000087 p < 0.001
При отсутствии фактора	0,46	Отношение рисков (RR) =	2,330	1,8484	2,936	

Среди 85 пациентов с ПОУГ и патологией щитовидной железы, 30 человек болели диффузным токсическим зобом (E05.0), еще 14 – многоузловым зобом (E01.123), 15 человек страдали аутоиммунным тиреоидитом Хашимото (E06.3), 10 – диффузным эндемическим зобом (E01.0), 16 человек с диффузным коллоидным зобом (код МКБ E04.0).

Частота распространения ПОУГ среди больных с диффузно-коллоидным зобом практически не отличалась от среднестатистических показателей в анализируемом регионе; распространенность ПОУГ при

многоузловом зобе составила 0,94, в 2 раза превышая аналогичный показатель в отсутствие патологии щитовидной железы ($p < 0,05$); разница оказалась статистически достоверной.

Тот же показатель в популяции АИТ составил уже 0,99, в 2,2 раза превышая обще-популяционный показатель в регионе ($p < 0,05$) и аналогичный показатель в отсутствие заболевания, отношение шансов достигло 7,6 (при левой и правой границе 95%-го доверительного интервала соответственно: 4, 4 и 13,1).

Таблица 2

Распространенность ПОУГ у пациентов с различной патологией щитовидной железы

Заболевание щитовидной железы	Количество больных: (2007-2011 гг)	Количество больных с ПОУГ в популяции	Распространенность в %	Достоверность различий от общепопуляционных показателей
Диффузный коллоидный зоб	2926	16	0,55	н/д
Многоузловой зоб	1497	14	0,94	$p < 0.05$ ($p = 0,027778$)
АИТ	1512	15	0,99	$p < 0.05$ ($p = 0,014882$)
ДТЗ	263	30	11,4	$p < 0.001$
Диффузный эндемический зоб	17	10	58,8	$p < 0.001$

В присутствии диффузно-токсического зоба (ДТЗ) частота неблагоприятных исходов в виде развития заболевания (ПОУГ) составила 11,41%; отношение шансов (OR) – 27,7 (при левой и правой границе

95%-го доверительного интервала, соответственно: 18,6-41,0). То есть распространенность ПОУГ повышалась в присутствии ДТЗ в 24,8 раза (табл. 3). Разница оказалась высоко достоверной ($p < 0.001$):

Таблица 3

Сравнительные показатели относительного риска и границы доверительного интервала в популяциях с различными заболеваниями щитовидной железы

Частота неблагоприятных исходов (% случаев ПОУГ)		Показатели относительного риска		Границы 95%-го ДИ:		p
				левая	правая	
Многоузловой зоб						
При наличии фактора	0,94	Отношение шансов (OR) =	7,139	4,067	12,533	P=0,000004 p < 0.001
При отсутствии фактора	0,46	Отношение рисков (RR) =	7,082	4,053	12,374	
Аутоиммунный тиреоидит						
При наличии фактора	0,99	Отношение шансов (OR) =	7,578	4,389	13,084	0,000001 p < 0,001
При отсутствии фактора	0,46	Отношение рисков (RR) =	7,513	4,372	12,910	
Диффузно-токсический зоб						
При наличии фактора	11,41	Отношение шансов (OR) =	27,650	18,632	41,032	p < 0,001
При отсутствии фактора	0,46	Отношение рисков (RR) =	24,610	17,290	35,029	
Диффузный эндемический зоб						
При наличии фактора	58,82	Отношение шансов (OR) =	306,779	116,095	810,662	0,00000000004 p < 0,001
При отсутствии фактора	0,46	Отношение рисков (RR) =	126,909	84,094	191,524	

Среди лиц, страдающих диффузным эндемическим зобом, распространенность ПОУГ и вовсе достигла 58,82, что в 128 раз превышало аналогичный общепопуляционный показатель региона в отсутствие факта заболевания щитовидной

железы ($p < 0.001$) и в 101 раз – среднепопуляционный показатель ($p < 0.001$); отношение шансов составило 306,8 (при левой и правой границе 95%-го доверительного интервала соответственно: 116,095 и 810,662).

Как видно из представленных регистровых данных, имела место чрезвычайно высокая ассоциативная связь между наличием патологии щитовидной железы и распространенностью ПОУГ. При этом различные заболевания щитовидной железы продемонстрировали разную степень корреляционной связи с заболеваемостью первичной открытоугольной глаукомой. В частности, распространенность ПОУГ оказалась достоверно выше как в общей популяции пациентов, объединенных по признаку наличия заболевания щитовидной железы, так и в отдельно взятых популяциях: АИТ ($p < 0,05$), ДТЗ ($p < 0,001$), и эндемическим зобом ($p < 0,001$). Группой особо высокого риска развития глаукомы можно назвать диффузный эндемический зоб и диффузно-токсический зоб;

группой умеренного риска – аутоиммунный тиреоидит.

Вторым этапом отработывали версию о роли гормонального статуса /или функций щитовидной железы в развитии ПОУГ. Указанная проверка значимости функций щитовидной железы была выполнена путем разбивки отдельных нозологических популяций на подгруппы по функциональному состоянию.

Был проведен следующий анализ. Установлено, что из 6215 больных: 2941 находились в гипотиреозе; 1862 – в тиреотоксикозе, и 1412 человек пребывали в эутиреозе. Как видно из данных, представленных в таблице 4, ПОУГ развивалась практически в одинаковом проценте случаев во всех трех выделенных группах (см. ниже):

Таблица 4

Распространенность первично-открытоугольной глаукомы в зависимости от функционального статуса щитовидной железы

Функциональный статус щитовидной железы:	Общее число больных регистра (2007-2011гг)	Число больных с ПОУГ	Распространенность ПОУГ в %
Гипотиреоз	2941	36	1,22
Эутиреоз	1412	18	1,27
Тиреотоксикоз	1862	31	1,67

При этом показатели распространенности ПОУГ во всех трех группах случаев оказались достоверно выше, чем в популяции без заболеваний щитовидной железы ($p < 0,001$). Однако, если в отношении гипотиреоза и тиреотоксикоза данный факт выглядит ожидаемым, то достоверное превышение частоты ПОУГ при эутиреозе над контрольными цифрами в популяции без заболеваний щитовидной железы требует дополнительного объяснения. Нам представляется, что одной из причин такого достоверного прироста частоты ПОУГ при эутиреозе могла быть медикаментозная терапия заболевания щитовидной железы у указанных больных, благодаря которой и был достигнут эутиреоз в этой группе.

Выявленный факт свидетельствует о том, что функциональный /или гормональный статус щитовидной железы не может

служить самостоятельным и независимым фактором риска развития глаукомы, а скорее, является опосредованным результатом воздействия ряда других факторов. Тем не менее, в этих условиях нельзя утверждать, что функции щитовидной железы или гормональный статус менее значимы в механизмах развития ПОУГ, чем сам факт эндокринного заболевания. Подобное заключение нуждается в дополнительной проверке и должно стать предметом проспективных исследований.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование с оценкой роли различных заболеваний щитовидной железы как фактора риска развития первичной открытоугольной глаукомы показало, что имеет место тесная связь между патологией щитовидной железы и ПОУГ. Группой особо вы-

сокого риска развития открытоугольной глаукомы можно назвать диффузный эндемический зоб и диффузно-токсический зоб; группой умеренного риска – аутоиммунный тиреоидит.

Учитывая, что все пациенты с выявленной ПОУГ вошли в 5 самостоятельных нозологических форм заболеваний щитовидной железы (коды: МКБ E05.0, МКБ E01.0, E06.3, E04.0, E01.123), объединяющим началом которых служат аутоиммунные реакции с системной персистенцией аутоантител к тиреоидным и рецепторным антигенам щитовидной железы, можно высказать предположение, что иммунный фон может иметь важное значение в патогенезе ПОУГ.

Наряду с этим, обращает на себя внимание выраженная тенденция к увеличению распространенности ПОУГ при патологии ЩЖ, ассоциированной с йододефицитом (диффузно-коллоидный и многоузловой зоб). Известно, что йод ингибирует продукцию широкого спектра факторов роста, включая эпидермальный и инсулиноподобный фактор роста 1, основной фактор роста фибробластов и трансформирующий фактор, тем самым контролируя объем функционирующей ткани щитовидной железы. В условиях дефицита йода его ингибирующее влияние уходит и происходит системный выброс факторов роста, стимулирующих увеличение размеров щитовидной железы. Параллельно увеличивается продукция тиреотропного гормона, как компенсаторного механизма регуляции гормонов и объема щитовидной железы. В свою очередь ТТГ стимулирует выработку гликозаминогликанов, являющихся важным компонентом трабекулярной сети, экстраклеточного матрикса ДЗН и решетчатой мембраны, обеспечивающим прочность склеры. В совокупности описанные события могут способствовать повышению внутриглазного давления и развитию глаукомы.

Полагаем, что вторым событием, способствующим развитию глаукомы, могут служить аутоиммунные реакции с выработкой аутоантител, включая аутоантитела к гликозаминогликанам, уровень которых в крови превышает серологические показатели

нормы [2]. По данным литературы [1,2], в сыворотке крови больных ПОУГ уровень аутоантител к гликозаминогликанам в 2 раза выше, чем здоровых доноров, и в ещё большей степени он повышен при глаукоме с нормальным ВГД. Аналогичная ситуация описана и при других системных аутоиммунных заболеваниях, включая сахарный диабет и аутоиммунные заболевания щитовидной железы, характеризующиеся широким спектром аутоантител к внутриклеточным и рецепторным тиреоидным и экстра-тиреоидным АГ [2].

Литература

1. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении / В.В. Волков. – М.: Медицина, 2001. – 350 с.
2. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия / Н.И. Курышева. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 136 с.
3. Запускалов И.В. Локальные механизмы взаимосвязи коллоидно-осмотического давления и офтальмотонуса у больных сахарным диабетом / И.В. Запускалов // Вестник офтальмологии. – 1998. – Т. 114, №2. – С. 43-44.
4. Либман Е.С. Эпидемиологические характеристики глаукомы / Е.С. Либман // HRT Клуб России: сб. науч. ст. – М., 2006. – С. 75-78.
5. Мошетьева Л.К. Особенности лечебной тактики при хирургическом лечении глаукомы у больных с сахарным диабетом II типа / Л.К. Мошетьева // Глаукома. – 2005. – №1. – С. 63-68.
6. Нестеров А.П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения / А.П. Нестеров // Клиническая офтальмология. – 2000. – Т. 1, №1. – С. 4-5.
7. Flammer J. Glaucoma / J. Flammer. – Dallas: Wold Wide Printing, 2003. – 416 p.
8. Bonovas S. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis / S. Bonovas // Diabetic Medicine. – 2004. – Vol. 21, №6. – P.14.
9. Hypothyroidism and glaucoma. A study of 100 hypothyroid patients / P. Karadimas [et al.] // Ophthalmology. – 2001. – Vol. 131. – P. 126-128.

10. Gillow J.T. Primary open angle glaucoma and hypothyroidism: chance or true association? / J.T. Gillow // Eye. – 1997. – Vol. 11. – P. 113-114.
11. Smith K.D. An association between hypothyroidism and primary open-angle glaucoma / K.D. Smith // Ophthalmology. – 1993. – Vol. 100. – P. 1580-1584.

DISEASES OF THYROID GLAND AS RISK FACTOR IN PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA DEVELOPMENT

V.G. Lichvantseva, Ye.V. Korosteleva, K.I. Tabeyeva, V.A. Vygodin

Glaucoma is a multifactor disease. The data concerning the correlation between the pathology of thyroid gland and glaucoma appeared at the end of the last century. The revealing of the disease spread plays an important role in confirming the connection of glaucoma development on the background of thyroid gland disease.

Key words: *primary open angle glaucoma, risk factor, diseases of thyroid gland.*

Коростелёва Екатерина Викторовна – врач-офтальмолог областной клинической больницы имени Н.А. Семашко г. Рязани.

E-mail: ekaterina---@list.ru.

Лихванцева Вера Геннадьевна – профессор кафедры офтальмологии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова.

E-mail: likhvantseva-4@yandex.ru.

Табеева Камиля Искандеровна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог Эндокринологического научного центра.

E-mail: kamila.tabeeva@mail.ru.

Выгодин Владимир Анатольевич – зав. отделом современных методов статистического анализа ФГБУ «ГНЦ профилактической медицины» Минздрава России.