**О распределении уровней внутриглазного давления в нормальной популяции**

Intraocular pressure levels distribution in normal population

The terms of statistical norm of intraocular pressure (IOP), its individual level, tolerant pressure and target pressure has been considered in healthy and glaucoma populations.

The data of IOP statistical norm was analyzed in healthy population of 4708 patients (9416 eyes) in 1971 and 2481 patients (4902 eyes) in 2001. The IOP measuring was performed by 10.0 gr. Maklakov tonometer (tonometric pressure).

Cluster analysis of histograms showed the absence of normal IOP levels distribution in normal population and dividing patients into two groups – the first one with IOP on low normal level (30.8%) and the second one – with tendency to high normal level (69.2%).

**К**оличественное накопление знаний о механизмах первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), к сожалению, до настоящего времени не приводит к качественному скачку в результатах ее лечения. Первичная глаукома и по сей день занимает одно из первых мест в структуре неизлечимой слепоты.

Причин, объясняющих создавшееся положение, имеется достаточно. Мы обозначим, на наш взгляд, две основные.

Во–первых, это отсутствие четкой концепции глаукоматозной нейроретинопатии и главное – практическое отсутствие рекомендаций, да и самих лекарственных средств, воздействующих на процессы, происходящие в сетчатке и зрительном нерве при первичной глаукоме.

Во–вторых, это отсутствие ясных критериев по снижению внутриглазного давления (ВГД), наиболее контролируемому и подверженному лечебному воздействию показателю. Этому вопросу мы и посвятили наше исследование.

Если говорить о нормальном уровне ВГД, то необходимо расшифровать это понятие. Сразу оговоримся, что речь далее пойдет о тонометрическом, а не об истинном офтальмотонусе. Это сделано потому, что подавляющее большинство стационаров и поликлиник в России для измерения ВГД пользуются тонометром Маклакова и нормативами тонометрического давления.

Итак, следует различать:

• статистическую норму ВГД

• индивидуальный уровень офтальмотонуса

• толерантное давление

• давление «цели».

**Статистическая норма тонометрического ВГД** составляет от 15 до 26 мм рт. ст. Особенно много исследований нормального офтальмотонуса было произведено в первой половине XX века (В.П. Одинцов, 1938; С.Ф. Кальфа, 1936, 1938; Б.Л. Поляк, 1952; А.П. Нестеров, 1968). Однако если ориентироваться на приведенные цифры, то при крайних значениях статистического ряда ВГД может различаться более чем на 10 мм рт. ст., оставаясь при этом в пределах статистической нормы. При этом основные дискуссии велись по поводу верхней границы нормального уровня ВГД – 26 мм рт. ст. Работ, анализирующих распределение ВГД в пределах статистической нормы, мы не обнаружили.

Существенно большую информативность имеют для нас цифры **индивидуального ВГД**, измеренного один, а желательно несколько раз в период отсутствия глаукоматозного процесса. Однако практически ни по одному больному глаукомой врачи не располагают достоверной информацией о том, какой офтальмотонус был у него до заболевания.

**Толерантное ВГД** – термин, введенный А.М.Водовозовым в 1975 году. Он уже относится непосредственно к глаукоматозному процессу и обозначает уровень ВГД, не оказывающий повреждающего действия на внутренние структуры глазного яблока. Толерантное ВГД определяется при помощи специальных разгрузочных функциональных проб (А.М.Водовозов и соавт., 1976 – 1985).

Термин **уровень давления «цели»** введен в практику отечественных и зарубежных офтальмологов только в последнее время. Давление «цели» определяется эмпирически с учетом всех факторов риска, имеющихся у данного конкретного больного. Оно так же, как толерантное ВГД, при длительном наблюдении не должно оказывать на глазное яблоко повреждающего действия. Определение давления «цели» является результатом детального обследования (не только офтальмоскопического) и осмысления всех факторов риска у каждого конкретного больного. Широкое использование данного подхода в клинической практике, а самое главное не только определение давления «цели», но и достижение его медикаментозными или хирургическими методами является важным шагом в качественном улучшении результатов лечения больных ПОУГ.

Для изучения этого вопроса мы проанализировали данные, полученные сотрудницей нашей клиники Н.Б.Паниной (1971) при измерении тонометрического ВГД у 4708 здоровых лиц (9416 глаз) в возрасте от 30 до 70 лет. Полученные данные оказались настолько интересными, что мы провели собственное исследование ВГД у группы здоровых лиц общей численностью 2481 человека (4902 глаз), того же возраста (В.Н.Алексеев, Е.Б.Мартынова, 2001). Они не имели отягощенного семейного анамнеза по глаукоме и объективных симптомов заболевания. Среди обследованных было 1229 мужчин (49,5%), 1252 женщины (50,5%). Внутриглазное давление измерялось по стандартной методике тонометром Маклакова весом 10,0 г.

Наше исследование ставило своей целью проверить закономерности, выявленные при анализе данных первого исследования, и попутно определить, не изменились ли эти закономерности за последние 30 лет в связи с произошедшими в стране существенными социальными, экономическими и экологическими сдвигами. Полученные данные представлены в табл. 1.



Как видно из приведенной таблицы, индивидуальные уровни ВГД, точнее, их распределение в пределах статистического ряда в целом за 30 лет не претерпели существенных изменений. Некоторое уменьшение числа лиц в зоне высокой нормы объясняется, по–видимому, изменением подхода к гипертензионным состояниям, вследствие чего она выпали из нашего исследования, как пациенты с «подозрением на глаукому».

В остальном в обоих обследованиях отмечено уменьшение числа обследованных по мере отдаления от нижней границы статистического ряда и достигающих своего максимума при 20 мм рт. ст.

Однако далее этот строгий порядок в обоих случаях нарушается. Вместо плавного снижения числа обследованных по мере приближения к верхней границе нормы мы наблюдаем довольно резкое падение ВГД на уровне 21 мм рт. ст., затем вновь его повышение на 22 мм рт. ст. и только потом – плавное снижение. Эта зависимость отмечена как в исследовании 1971 г., так и 2001 г., что позволяет расценивать ее не как «артефакт», что можно предположить при анализе только одной базы данных, а как закономерность, на которой мы остановимся отдельно после оценки индивидуальных уровней ВГД, представленных в таблице. Однако весь этот анализ теряет смысл, если индивидуальный уровень офтальмотонуса может существенно колебаться во времени в пределах статистической нормы. В этом случае говорить о выявлении закономерностей будет трудно.

Для ответа на вопрос, насколько стабилен уровень индивидуального ВГД в течение жизни, мы провели исследование офтальмотонуса у 491 человека, которым проводилось его трехкратное измерение в течение 5–7 лет. Колебания ВГД в пределах от 0 до 3 мм рт. ст. было отмечено у 89% исследованных, от 4 до 6 – у 11%. Разбросов офтальмотонуса, составляющих больше 6 мм рт. ст., отмечено не было. Это позволяет нам утверждать, что индивидуальное ВГД – величина достаточно постоянная и поэтому срез данных индивидуального ВГД у наших обследованных является репрезентативным. Далее мы проанализировали данные исследований 2001 г.

Средняя величина тонометрического ВГД составила 19,9±0,03 мм рт. ст. Кстати, уровень офтальмотонуса равный 20 мм рт. ст. – наиболее часто встречающийся показатель давления в нашей выборке, который отмечался у 27,8% мужчин и у 28,3% женщин. Также очень важным для дальнейшего определения давления «цели» у больных ПОУГ является тот факт, что уровень индивидуального ВГД в здоровой популяции у 72% мужчин и 69,4% женщин был 20 мм рт. ст. и ниже, что составляет практически три четверти всех обследованных.

В итоге мы разделили все пространство статистической нормы ВГД на три зоны. Зона высокой нормы от 23 до 26 мм рт. ст. включает 6,5% обследованных, зона средней нормы от 19 до 22 мм рт. ст. – 72,2% и, наконец, зона низкой нормы от 18 мм рт. ст. и ниже – 20,3%.

В связи с этими данными нам представляется целесообразным несколько пересмотреть верхнюю границу ВГД при длительном наблюдении больных с глаукомой. Мы предлагаем: если не известна индивидуальная норма, использовать для этого среднюю норму офтальмотонуса в здоровой популяции, равную 20 мм рт. ст. Однако 20 мм рт. ст. может являться лишь верхней границей при глаукомном процессе.

Здесь необходимо учитывать еще ряд факторов. Во–первых, две трети лиц в здоровой популяции имеют ВГД 20 мм рт. ст. и ниже, а 20% популяции относятся к зоне низкой нормы, и этот уровень для них уже является существенно повышенным. Во–вторых, наличие дополнительных факторов риска диктует необходимость еще большего снижения уровня ВГД. Исходя из этого, напрашивается вывод, что врач и больной глаукомой при длительном наблюдении могут себя чувствовать относительно спокойно при уровне давления меньше 20 мм рт. ст.

Теперь вернемся к неравномерному распределению ВГД у здоровых лиц в пределах статистического ряда на протяжении последних 30 лет (1971–2001). Полученное нами совпадение данных этих исследований позволило утверждать, что выявлена новая, пока не совсем объяснимая закономерность. Она сохранялась при анализе базы данных и по половому, и по возрастному составу.

Для углубленного анализа выявленной закономерности мы обратились в Санкт–Петербургский электротехнический университет (проф. А.И.Яшин) для проведения исследования имеющейся базы данных с применением методов математической статистики.

В процессе статистической обработки имеющейся базы данных уровня индивидуального ВГД у здоровых людей мы отметили следующую закономерность (рис. 1).



**Рис. 1. Гистограмма распределения уровней индивидуального ВГД в здоровой популяции**

Как видно из приведенной гистограммы, для исследуемой базы данных характерно наличие двух экстремумов (соответствующих 20 и 22 мм рт. ст.), разделенных локальным минимумом. Причем это свойственно как всей генеральной выборке, так и различным ее категориям, определенным по полу и возрастным характеристикам. Таким образом, нельзя говорить об индивидуальном ВГД у здоровых лиц, как об однородной, нормально распределенной величине и применять к ней стандартные методы обработки.

Однако для окончательного решения о неоднородности исследуемой выборки был применен критерий c2 Колмогорова–Смирнова. Как следует из показателя расхождения, различие между наблюдаемыми и рассчитанными значениями ВГД оказалось весьма значительным, что полностью опровергает гипотезу о нормальном распределении индивидуальных уровней офтальмотонуса. Ситуация, представленная на гистограмме, соответствует двухмодальному островершинному распределению.

Мы предположили, что анализируемая выборка является результатом суммирования двух нормально распределенных величин. То есть в анализируемой выборке имеются две четко выраженные группы лиц, причем состав этих групп не зависит от половой и возрастных характеристик исследуемых. Для определения параметров этих групп был применен кластерный анализ. Вычисления, проведенные в процессе кластерного анализа, мы не приводим, отметим только, что они были выполнены в пакете STATISTICA. В результате выборка была разделена на 2 кластера (группы), показатели которых приведены в табл. 2.



Математические ожидания в этих совокупностях совпадают с точками экстремумов (максимумов), наблюдаемых на общей гистограмме (рис. 1). Доверительный интервал для этих групп определяется по формуле D=±ks, где k – зависит от вида закона распределения и доверительной вероятности Р, а s – среднеквадратическое отклонение (СКО). В данном случае при Р=0,95 k=1,8. Границы доверительных интервалов 17,01–21,38 и 19,37–24,06.

Таким образом, проведенный кластерный анализ показал, что индивидуальный уровень ВГД в здоровой популяции не имеет нормального распределения, а изучаемая выборка состоит из двух групп лиц – одной группы, для которой характерны цифры ВГД низкой нормы, и второй, которая имеет тенденцию к высокой норме ВГД.

Анализ показателей у 491 человека, которым проводилось трехкратное измерение ВГД в течение 5–7 лет, показал, что 61,6% могут переходить из одного кластера в другой. В основном это касалось здоровых лиц, которые относились к границам средней нормы ВГД – 19–22 мм рт. ст. (72,2% обследованных).

Однако были отмечены две группы лиц, которые стойко относились только к одному кластеру. Так, 145 человек (30,8%) постоянно относились к 1 кластеру, то есть имели склонность к низкой норме ВГД. Эти данные очень близко совпадают с показателями глаукомы низкого давления, приводимыми европейскими и американскими авторами, и существенно отличаются от данных по Японии. Впрочем, не исключено, что географические и национальные особенности могут влиять на индивидуальный уровень ВГД в здоровой популяции. К сожалению, такими данными к настоящему моменту мы не располагаем. Постоянное нахождение во втором кластере (склонность к гипертензии) имели 35 человек (7,6%), что в принципе совпадает с данными по зоне высокой нормы 23–26 мм рт. ст. (6,5%).

Итак, при анализе данных индивидуального уровня ВГД в здоровой популяции выявлена очень значимая особенность – наличие двух генетически детерминированных групп в здоровой популяции:

• группа, если проводить аналогию с уровнем артериального давления, склонных к гипотонии, численностью 30,8% (не исключено, что именно представители этой группы в дальнейшем формируют контингент больных глаукомой низкого давления),

• вторая группа, склонная к гипертензии, численностью 7,6% от здоровой популяции.

Эти данные, кроме чисто теоретического, имеют несомненное практическое значение. Мы научились определять склонность к гипотензивным и гипертензионным состояниям в здоровой популяции. В настоящее время продолжается работа с использованием многофакторного математического анализа для того, чтобы иметь возможность различать «гипотоников» и «гипертоников» среди больных ПОУГ. В этом случае мы сможем более точно определять желаемое давление «цели» у больных и, соответственно, качественно улучшить результаты гипотензивной терапии.

Статья Проф. В.Н. Алексеева, проф. Е.А. Егорова, к.м.н. Е.Б. Мартыновой " О распределении уровней внутриглазного давления в нормальной популяции "