

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И
МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-
БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»**

На правах рукописи

Дорофеев Дмитрий Александрович

**РАЗРАБОТКА АВТОМАТИЗИРОВАННОГО АЛГОРИТМА
РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ
ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ**

3.1.5. Офтальмология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

А.В. Куроедов

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГЛАУКОМЫ (обзор литературы).....	12
1.1 Морфофункциональные изменения зрительного анализатора при глаукоме	13
1.2 Регионарная гемодинамика и ее взаимосвязь со структурно-функциональными характеристиками зрительного анализатора при глаукоме	25
1.3 Модели прогнозирования глаукомы.....	27
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Материал клинического исследования и характеристика групп пациентов.....	42
2.2. Критерии включения и исключения в исследование.....	43
2.3. Верификация диагнозов и методы.....	44
ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	52
3.1. Анализ факторов риска развития глаукомы и других параметров, используемых в прогнозе глаукомы	52
3.2. Анализ структурно-функциональных характеристик	60
3.3 Анализ гемодинамических характеристик	65
3.3 Структурно-функциональные и гемодинамические взаимосвязи в модели диагностирования и верификации ранней глаукомы.....	72
3.4 Клинические примеры	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ.....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	95

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы

Глаукома представляет собой одну из ведущих причин необратимого ухудшения зрения во всем мире, включая Российскую Федерацию, и её распространённость продолжает расти ежегодно [37, 38]. Согласно оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, к 2030 году количество людей, страдающих глаукомой, может удвоиться. В свете этих данных, вопросы, связанные с патогенезом и ранним выявлением данного заболевания, приобретают особую значимость в множестве исследований. Несмотря на обширное количество исследований, посвященных механизмам развития открытоугольной глаукомы (ОУГ), до сих пор не существует единой признанной теории патогенеза заболевания. Однако, мультифакторная теория ОУГ, объединяющая нейрогуморальные, гемодинамические, метаболические и механические аспекты патогенеза, занимает ведущее место в научном сообществе.

Повреждение зрительного нерва при глаукоме в основном связано с механическими и гемодинамическими факторами, причем вклад каждого из этих элементов в патогенез индивидуален и требует дополнительных исследований. Важнейшим фактором в развитии открытоугольной глаукомы (ОУГ) является повышенное ВГД. Однако, даже при нормализации ВГД у некоторых пациентов наблюдается прогрессирование заболевания, что может быть связано с гемодинамическими изменениями. Многочисленные исследования, посвященные особенностям кровоснабжения глазного яблока при глаукоме, показали связь между развитием нейрооптикопатии и ухудшением или асимметрией гемодинамических параметров глазного яблока, измеренных различными методами [12, 14, 22, 25, 26, 27, 36, 41, 55]. Нарушения в адаптационных механизмах местного кровообращения, неспособность приспособиться к изменяющимся потребностям тканей или колебаниям перфузионного давления могут привести к хроническому дефициту кровоснабжения или нестабильной гемоперфузии, затрагивающей как

зрительный нерв, так и сетчатку. Это может вызвать ишемию и окислительный стресс, в результате которых происходит гибель ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов.

Значительное увеличение риска развития и прогрессирования глаукомы представляет собой ПЭС, который является важным фактором, способствующим развитию этого заболевания[5, 12, 39, 47]. В российской научной литературе ПЭГ классифицируется как разновидность открытоугольной глаукомы, возникающая на фоне наличия ПЭС [5, 6, 7, 8, 24, 39, 47, 58]. В некоторых регионах России распространенность ПЭС достигает 80%, что подчеркивает важность изучения его клинических характеристик, патогенеза и прогноза течения заболевания[5, 24].

Было выявлено множество генетических, морфологических и клинических признаков, которые характеризуют это заболевание [51]. Также были обнаружены признаки системного распространения процесса в случае ПЭС [163], было выявлено, что ПЭМ откладывается в различных экстраокулярных тканях и органах, включая легкие, сердце, кожу и сосудистую стенку. Однако, распределение ПЭМ в этих тканях неоднородна, и он чаще всего обнаруживается в тканях, содержащих эластические волокна, таких как аорта, глазная артерия и вортикозная вена.

К факторам риска развития глаукомы также относятся старение, увеличение внутриглазного давления, более тонкая центральная толщина роговицы, увеличенное вертикальное соотношение экскавации диска зрительного нерва к его площади, а также более высокое среднеквадратичное отклонение средней светочувствительности сетчатки. В рамках исследования Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) [86, 116, 135, 161, 166] эти характеристики используются для математического определения вероятности развития глаукомы (<https://ohts.wustl.edu/risk/>). Прогностическая точность этого калькулятора варьируется в зависимости от критериев включения и составляет около 70% (68-75%)

ЦДК представляет собой неинвазивный метод, который используется в офтальмологии более двадцати лет. Он не зависит от прозрачности оптических сред и комбинирует ультразвуковую визуализацию в В-режиме с цветовой картой, отображающей движение крови в сосудах на основе доплеровского сдвига частот. ЦДК позволяет определять скорость и направление кровотока, а также на основе этих данных рассчитывать R_i и P_i в сосудах, таких как ГА, ЦАС и ЗКЦА [145].

В ряде исследований было обнаружено, что у пациентов с ПОУГ наблюдается снижение V_{max} и V_{min} кровотока, а также увеличение R_i в таких сосудах, как ГА, ЦАС и ЗКЦА. Однако, в некоторых исследованиях подобные изменения гемодинамических характеристик были выявлены только в одном или двух ретробульбарных сосудах [68, 128, 129, 130, 131, 145, 171].

Следовательно, патогенез глаукомы является сложным и многофакторным, что в некоторой степени усложняет диагностический процесс, особенно на ранних стадиях заболевания. Учитывая относительно низкую чувствительность и специфичность многих существующих методик диагностики глаукомы на начальной стадии, ученые стремятся разработать комплексные модели диагностики. Такие модели предполагают объединение различных показателей, что помогает более эффективно выявлять глаукому на ранних этапах её развития.

Технологии машинного обучения, включая логистические регрессии [16, 33, 64], используемые для создания калькуляторов глаукомы, а также различные технологии искусственного интеллекта, применяемые в диагностике глаукомы [4, 30, 70, 75, 77, 96, 111, 123, 126, 149, 153, 154, 169] могут служить множеству целей:

- Скрининг для определения лиц, которым требуется углубленное обследование на глаукому [106]
- Выявление пациентов с высоким риском развития глаукомы для осуществления более пристального наблюдения и потенциальной коррекции лечения [30]

- Определение наличия или отсутствия заболевания у конкретных лиц [64]
- Определение статистически значимых характеристик прогрессирования заболевания, что позволяет принимать решения о смене лечебной тактики, включая возможность использования хирургических методов [99, 111, 154]

Эффективность выполнения вышеуказанных задач с помощью машинного обучения и искусственного интеллекта в значительной степени зависит от качества и количества данных, используемых для обучения моделей [67]. Для достижения высокой точности и надежности моделей необходимы большие объемы данных, представляющие разнообразные группы населения, не ограниченные возрастными, половыми, расовыми или клиническими особенностями различных форм глаукомы. Кроме того, использование мультимодального подхода в диагностике глаукомы позволяет более комплексно подходить к процессу выявления заболевания [74, 79, 94, 142].

На данный момент не было проведено комплексного сравнительного анализа гемодинамических характеристик с учетом структурно-функционального состояния зрительного анализатора в случаях ПОУГ, ПЭГ и ОГ по сравнению с нормой и с контрлатеральным глазом при односторонней ПЭГ. Такое исследование позволит, на основе обширного набора клинических, структурно-функциональных и гемодинамических данных, более точно дифференцировать нормальное состояние от глаукомы при данных состояниях, что и определило цель работы.

Цель работы

Разработка автоматизированного алгоритма ранней диагностики глаукомы, основанного на статистическом исследовании клинико-демографических показателей, структурно-функциональных и гемодинамических характеристик зрительной системы.

Основные задачи работы:

1. Провести сравнительную оценку клинико-демографических, структурно-функциональных и гемодинамических показателей у пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой на одном глазу и отсутствием

заболевания на парном глазу, который и был взят в исследование («ПЭГ-»), начальной стадией ПОУГ, ПЭГ, офтальмогипертензией (ОГ), а также пациентов без офтальмологической патологии.

2. Определить практическую значимость (с позиции ранней диагностики и прогнозирования развития глаукомного процесса) исследования параметров зрительной системы у пациентов с «ПЭГ-».
3. Определить наиболее информативные диагностические критерии, практическое применение которых обеспечивает раннюю диагностику ПОУГ.
4. Разработать (на основании математической модели с достаточными уровнями чувствительности и специфичности) автоматизированный алгоритм ранней диагностики начальной стадии ПОУГ, включающий наиболее информативные клиничко-демографические, а также структурно-функциональные и гемодинамические показатели зрительной системы.

Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы:

1. 1. Разработанный (на основании математической модели) автоматизированный алгоритм, включающий наиболее информативные клиничко-демографические (мужской пол, артериальная гипер- или гипотензия), структурно-функциональные (среднее отклонение светочувствительности сетчатки, толщина слоя нервных волокон сетчатки) и офтальмологические гемодинамические показатели (максимальная, минимальная скорости кровотока и пульсовой индекс в латеральных задних коротких цилиарных артериях) зрительной системы, характеризуется достаточно высоким уровнем чувствительности и специфичности в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы.

2. Особенности зрительного анализатора пациентов с наличием псевдоэксфолиативной глаукомы на одном глазу и отсутствием заболевания на парном глазу, который был взят в исследование, характеризуются увеличением показателей гемодинамики в глазной артерии, центральной артерии и

центральной вене сетчатки, предшествующим сохранным морфофункциональным значениям зрительной системы (параметры светочувствительности сетчатки и толщина СНВС).

Научная новизна работы

Впервые в офтальмологической практике на основании наиболее информативных клинико-демографических, структурно-функциональных и гемодинамических показателей зрительной системы разработан автоматизированный алгоритм, обеспечивающий с точностью 83,8% первичную диагностику начальной стадии ПОУГ (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Калькулятор вероятности глаукомы» (от 20.06.2018, № 20186195523).

Определено (на основании математической модели), что наиболее значимыми предикторами развития ПОУГ являются уровень ВГД, 10, 5, 15 м ($Z=5,6; 2,1; 2,1$ соответственно), MD ($Z=-3,06$), мужской пол ($Z=-3,06$), артериальная гипер или гипотензия ($Z=2,9; 2,6$ соответственно), V_{\min} _лЗКЦА ($Z=2,7$), СНВС ($Z=2,3$), V_{\max} _лЗКЦА ($Z=-2,2$), ЦТР ($Z=2,2$), эластоподъем ($Z=2,1$), R ($Z=1,9$).

Установлено увеличение показателей гемодинамики (V_{\max} и V_{\min}) в глазной артерии при разных формах глаукомы, выраженные в повышении показателей, как при ПЭГ ($31,2 \pm 10,1$ и $7,3 \pm 5,2$ см/сек) так и при «ПЭГ-» ($30,4 \pm 9,3$ и $6,7 \pm 4,0$ см/сек) по сравнению с данными группы ПОУГ ($29,2 \pm 9,0$ и $6,0 \pm 2,6$ см/сек), при этом V_{\max} p ПОУГ/ПЭГ=0,028; V_{\min} p ПОУГ/ПЭГ=0,001; p ПОУГ/«ПЭГ-» =0,07).

Выявлено, что в группе пациентов «ПЭГ-» отмечаются сопоставимые с нормой показатели светочувствительности сетчатки и толщины СНВС, но при этом при сравнении с группами ПОУГ (pMD=0,0130; рснвс=0.0014) и ПЭГ (pMD=0,00535; рснвс=1.97e-06) эти же показатели более сохранены в группе «ПЭГ-», а также увеличение показателей гемодинамики в глазной артерии (V_{\max} и $V_{\min} = 30,4 \pm 9,3$ и $6,7 \pm 4,0$ см/сек) по сравнению с данными группы ПОУГ ($29,2 \pm 9,0$, p=0,028 и $6,0 \pm 2,6$ см/сек, p=0,07).

Теоретическая значимость работы Определены наиболее информативные диагностические критерии (мужской пол, длительность наблюдения, ВГД до старта терапии (10 г), MD (на момент исследования), S_СНВС.ОСТ (на момент исследования), Ri.ЦВС (на момент исследования), Vmin_лЗКЦА, ЦТР (на момент исследования), артериальная гипертензия, артериальная гипотония, соматическая патология (прочее), диастолический уровень АД, пульсовое давление, уровень ВГД (5г, на момент исследования), ПЭС), практическое применение которых обеспечивает дифференциальную раннюю диагностику пациентов с ПОУГ.

Практическая значимость работы заключается в разработке «онлайн-калькулятора вероятности глаукомы» (<https://sites.google.com/view/glaucomacalc>, свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ от 20.06.2018, №20186195523) в целях прогнозирования вероятности развития глаукомы на основе параметров гемодинамики зрительной системы.

Методология и методы исследования

В работе использован комплексный подход к оценке результатов, основанный на применении клинико-демографических, структурно-функциональных и гемодинамических показателей зрительной системы пациента.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности результатов исследования основывается на адекватных и апробированных методах сбора клинического материала (336 пациентов, 586 глаз), а также применении современных методов статистической обработки.

Внедрение работы

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры глазных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, а также в клиническую практику отделение офтальмологии МАУЗ «Городская клиническая больница №2», города Челябинска.

Апробация и публикации материалов исследования

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на VII всемирном глаукомном конгрессе (Хельсинки, Финляндия, 2017), XIV Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2017), XVI-XX ежегодных конгрессах Российского глаукомного общества (Москва, 2018-2022), XXIX Всероссийской научно-практической конференции «Оренбургская конференция офтальмологов» (Оренбург, 2018), XXVI научно-практической конференции офтальмологов (Екатеринбург, 2018), «Ерошевских чтениях» (Самара, 2022), I Дальневосточном офтальмологическом саммите (Владивосток, 2022), конференции «Диагностика и лечение глаукомы» (Екатеринбург, 2023).

Диссертация апробирована на кафедре офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (20.11.2024 г).

Материалы диссертации представлены в 13-и научных работах, в том числе в 9-и статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналах.

Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Калькулятор вероятности глаукомы» (№ 20186195523 от 20.06.2018).

Структура диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы «Результаты исследования и их обсуждение» (включающей 6 разделов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 20 рисунками. Список литературы содержит 172 источника, из них - 65 российских и 107 – иностранных авторов.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГЛАУКОМЫ (обзор литературы)

Ранняя диагностика глаукомы остается ключевой задачей в современной офтальмологии. Прогресс в области цифровых технологий значительно расширил диагностические и аналитические возможности, особенно в разграничении нормы и патологии. Патогномоничные изменения в поле зрения, структуре диска зрительного нерва и значениях внутриглазного давления теперь дополняются характерными структурными показателями, выявляемыми при помощи таких методов, как гейдельбергская ретинотомография, оптическая когерентная томография (ОКТ), ангио-ОКТ. Однако для точной диагностики часто требуется дополнительное обследование, динамическое наблюдение и учет анатомических особенностей, которые ранее не учитывались в программных решениях.

Развитие понимания этиопатогенетических аспектов глаукомы изменило взгляды на объем и методику обследования, что способствовало упрощению процедур для сокращения экономических и временных затрат. В этом контексте важную роль стали играть интеллектуальные цифровые платформы, способные эффективно обрабатывать большие объемы морфофункциональных, гемодинамических и эпидемиологических данных. Использование математических алгоритмов в диагностике и мониторинге глаукомы сталкивается с проблемой синтеза разрозненных, иногда противоречивых данных, что может вводить врачей в заблуждение.

Современные достижения медицины позволяют получать детальные данные о состоянии организма, вплоть до клеточного и субклеточного уровней, как в геномике и технологиях, например, DARK (detecting apoptosing retinal cells). Тем не менее, важно не упускать из виду структурно-функциональные методы диагностики глаукомы, ведь основная цель лечения заключается в сохранении зрительных функций. Цифровые технологии усиливают клинический опыт врачей, а использование математических моделей позволяет не только

повысить точность диагностики, но и прогнозировать течение патологии, выделяя пациентов с высоким риском развития глаукомы среди обследованных.

1.1 Морфофункциональные изменения зрительного анализатора при глаукоме

Согласно информации Всемирной организации здравоохранения, глаукома является ведущим заболеванием, приводящим к необратимой слепоте, и занимает второе место среди причин слепоты в мире. Это подчеркивает значимость проблемы глаукомы в глобальном масштабе и необходимость разработки эффективных методов диагностики и лечения [114]. Заболеваемость глаукомой в мире достигает значительных цифр, колеблясь от 60 до 105 миллионов человек, и ожидается, что в ближайшие 10 лет это число увеличится еще на 10 миллионов. В масштабах мирового населения, 32,4 миллиона человек страдают от полной слепоты, из которых примерно 2,1 миллиона (6,6%) ослепли из-за глаукомы. Кроме того, около 4,2 миллиона человек (2,2%) лишены предметного зрения. В целом, в мире насчитывается около 191 миллиона человек, страдающих от различных степеней слабовидения. Эти данные подчеркивают масштаб проблемы глаукомы и важность разработки эффективных методов борьбы с этим заболеванием [113]. Распределение слепоты и слабовидения, вызванных глаукомой, значительно различается в зависимости от экономического уровня регионов. В странах с низким уровнем дохода частота случаев слепоты вследствие глаукомы выше, что связано с ограниченным доступом к качественной медицинской помощи и ресурсам для ранней диагностики и лечения. Потеря зрения из-за глаукомы необратима, однако раннее выявление и лечение могут сохранить зрение и уменьшить финансовые затраты на лечение продвинутых стадий болезни.

Уровень ВГД является ключевым фактором риска развития открытоугольной глаукомы (ОУГ) и на данный момент считается единственным модифицируемым фактором риска. Эффективное контролирование ВГД может предотвратить или замедлить развитие ОУГ. ОУГ определяется как стойкое повышение ВГД без видимых структурных или функциональных изменений,

характерных для глаукомы, обнаруживаемых стандартными методами диагностики.

Распространенность ОГ варьируется в разных популяциях. Например, в исследовании "Blue Mountains Eye Study", проведенном среди австралийцев старше 49 лет, распространенность ОГ составила 3,7% [80]. Распространенность ОГ действительно значительно различается в разных популяциях. В группе американцев мексиканского происхождения старше 40 лет, например, распространенность ОГ составляет 3,56%. В исследовании «Barbados Eye Study», проведенном среди афро-карибского населения, эта цифра достигает 12,6%. «Framingham Eye Study» показало, что распространенность ОГ увеличивается с возрастом: среди лиц европеоидной расы до 65 лет ОГ обнаруживается в 6,2% случаев, в то время как среди лиц старше 75 лет этот показатель возрастает до 8,7%.

В азиатских популяциях, которые составляют почти половину всех случаев глаукомы в мире, распространенность ОГ отличается: в Южной Индии у лиц старше 40 лет она составляет 1,1%, а в Японии - 0,9%. Эти данные подчеркивают, что ОГ является значимым фактором риска и требует от врачей комплексного обследования пациентов для выявления как функциональных, так и структурных изменений, связанных с глаукомой.

Современная медицинская наука располагает широким спектром высокотехнологичных методов диагностики глаукомы, и достигнуты значительные успехи в понимании ее патогенеза и разработке методов лечения. Эти достижения важны для эффективного управления и профилактики глаукомы, что в свою очередь способствует сохранению зрения у пациентов [23, 25, 28, 36, 49, 52, 136]. Несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения глаукомы, ПОУГ остается одной из основных причин первичной инвалидности по зрению. Во многих регионах России инвалидность вследствие глаукомы занимает первое место среди офтальмологических заболеваний, доля которой в структуре инвалидности составляет до 41% в различные годы.

Учитывая, что ежегодно в среднем 1 из 1000 человек в возрасте старше 40 лет сталкивается с новым случаем заболевания глаукомой [34], а у пациентов с ПЭС она выявляется в 20 раз чаще, по сравнению с теми, у кого ПЭС отсутствует [5, 6, 24, 58], ПЭС чаще возникает у лиц старше 50 лет и считается одним из факторов риска развития глаукомы [156], наличие ПЭС важно для диагностирования глаукомного процесса и считается столь же важным, как и повышение ВГД. Особенно это значимо, учитывая, что в более чем половине случаев скринингового измерения ВГД у пациентов с уже верифицированной глаукомой давление находится в пределах нормы. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике глаукомы, включая учет таких факторов, как возраст, наличие ПЭС, а также проведение регулярных измерений ВГД даже при его нормальных значениях у пациентов с высоким риском развития глаукомы.

ПЭС является генерализованным состоянием, при котором отложения ПЭМ могут быть обнаружены не только в тканях глаза, но и в экстраокулярных органах и тканях, таких как кожа, сердце, легкие и сосудистая стенка. Особенно ПЭМ предрасположен к поражению тканей, содержащих эластические волокна. Например, значительные повреждения обнаруживаются в стенках вортикозных вен, глазной артерии и аорты. Однако, исследования не выявили прямой взаимосвязи между ПЭС и сердечно-сосудистыми заболеваниями, цереброваскулярными расстройствами, гипертонией или сахарным диабетом.

В клинической практике взаимосвязь между ПЭС и псевдоэкссфолиативной глаукомой подтверждается долгосрочными наблюдениями за пациентами. Обычно первым развивается ПЭС, за которым следует ОГ, прогрессирующая в ПЭГ. Таким образом, ПЭС может рассматриваться как потенциальный маркер риска развития глаукомы. Это понимание подчеркивает важность регулярного мониторинга пациентов с ПЭС для раннего выявления признаков ОГ и ПЭГ и своевременного начала лечения, направленного на предотвращение прогрессирования заболевания и сохранение зрения [5, 6, 24]. Несмотря на распространенное признание ПЭС как важного фактора риска развития

глаукомы, результаты исследований по этой теме могут быть неоднозначными. Например, исследование Blue Mountains [80], показало, что глаукома в восемь раз чаще встречается в глазах с ПЭС, тогда как в Reykjavik Eye Study ПЭС не оказывал такого влияния на развитие глаукомы, но являлся важным фактором риска при подозрении на глаукому.

ПЭС считается возраст-ассоциированным, генерализованным нарушением экстрацеллюлярного матрикса, характеризующимся чрезмерной продукцией и накоплением фибриллярного материала, особенно в переднем отрезке глаза. Однако точное происхождение ПЭМ до сих пор неизвестно. ПЭМ накапливается в различных тканях глаза, таких как цилиарное тело, зонулярный аппарат, трабекулярные ткани, эндотелий роговицы, радужка, а также выявляется в экстраокулярных органах, включая кожу, легкие, печень и сердце.

Патогенез и химический состав ПЭМ остаются предметом исследований, но известно, что патологический процесс характеризуется накоплением фибриллярного материала и может рассматриваться как разновидность эластоза [117]. Предполагается, что ПЭМ продуцируется как в экстраокулярных, так и в интраокулярных тканях. В клетках этих тканей наблюдается повышенная экспрессия мРНК фибриллина-1 и LTBP1 и 2, что указывает на их роль в патогенезе ПЭС и, возможно, связанной с ним глаукомы.

В современной офтальмологии глаукома рассматривается как многофакторное заболевание, где развитие и прогрессирование заболевания зависят от множества различных факторов, значимость которых может варьироваться в разных исследованиях и для каждого конкретного пациента. Однако, по общему мнению, экологические, климатические и диетические факторы обычно не считаются значимыми в развитии и прогрессировании глаукомы [17]. В большинстве популяционных исследований по глаукоме не проводится четкого разграничения между псевдоэкзофолитивной глаукомой и первичной открытоугольной глаукомой, и многие известные факторы риска считаются общими для обеих форм заболевания. К основным и наиболее значимым факторам риска развития глаукомы относятся женский пол,

принадлежность к негроидной расе, наличие родственников первой линии, страдающих глаукомой, ПЭС, возраст, повышенное внутриглазное давление, тонкая центральная толщина роговицы, миопия, снижение перфузионного давления, сахарный диабет второго типа, гипотензия и гипертензия, ишемическая болезнь сердца, мигрень, дисциркуляторная энцефалопатия и ночное апноэ и др [2, 3, 14, 41].

В международной медицинской литературе ПЭГ часто классифицируется как форма вторичной глаукомы. Однако, в отечественной научной литературе ПЭГ рассматривается как один из вариантов открытоугольной глаукомы [119]. В обоих случаях существует тесная связь между ПЭС и ПЭГ. ПЭС считается независимым фактором риска развития и прогрессирования открытоугольной глаукомы, и его распространенность увеличивается с возрастом.

Влияние факторов внешней среды также играет важную роль в патогенезе ПЭС и ПЭГ. Это подтверждается, в частности, после выявления связи между полиморфизмом гена LOXL1 и развитием ПЭС. Такое открытие указывает на потенциальное генетическое основание заболевания и важность внешних факторов, влияющих на его развитие и прогрессирование.

Исследования показали, что полиморфизм гена LOXL1 играет значимую роль в развитии ПЭС и ПЭГ. В частности, было обнаружено, что в 90% случаев у пациентов с ПЭГ/ПЭС присутствуют три основные вариации полиморфизма гена LOXL1. Однако стоит отметить, что эти же вариации гена обнаруживаются и у значительного процента (80%) здоровых людей из контрольной группы, где они выявлены более чем в 70% случаев. Это наблюдение повторяется в различных исследованиях по всему миру и подчеркивает сложность связи между генетическими факторами и развитием ПЭГ/ПЭС [150]. Таким образом было высказано предположение, что эти варианты гена LOXL1 необходимы, но недостаточны для развития заболевания.

ПЭС наиболее широко встречается в областях, удалённых от экватора, преимущественно в северном полушарии. В настоящий момент анализируются различные факторы, объясняющие такое географическое распределение, в том

числе климатические условия [125, 163], тесно связаны с широтой местности и объёмом отражённого света [163], более низкие температуры окружающей среды и диетические привычки, такие как высокое употребление кофе и недостаточное потребление свежих фруктов и овощей, являются факторами риска. Тем не менее, эти факторы не полностью объясняют асимметричное распределение (до 2/3 случаев) офтальмологических проявлений ПЭС, а также присутствие ПЭМ во внутренних органах.

Исходя из результатов двух значимых рандомизированных контролируемых исследований (Исследование по лечению офтальмогипертензии (ОНТС [86]) и Европейское исследование по предупреждению глаукомы) были выявлены ключевые факторы риска прогрессирования глаукомы при ОГ, включая возраст, внутриглазное давление и другие параметры. Важно учитывать определённые ограничения при использовании калькулятора риска для прогнозирования развития глаукомы, особенно касаясь возраста пациента, начального уровня внутриглазного давления и этнической принадлежности, а также наличие ПЭС и семейного анамнеза.

ПЭС рассматривается как фактор риска для обоих типов глаукомы — открытоугольной и закрытоугольной. Влияние на радужную оболочку, хрусталик, и сосуды глаза может приводить к гипоксии переднего сегмента, нарушению защитных барьеров глаза и изменениям в кровотоке. Отличительными клиническими признаками между ПОУГ и ПЭГ являются более высокие и переменные показатели внутриглазного давления у последних [57].

С учетом более высокого внутриглазного давления, развитие и усугубление структурных и функциональных изменений [16, 32, 42, 45, 48, 73] кажется логичным, особенно у пациентов с ПЭС и повышенным давлением, что встречается в два раза чаще, по сравнению с пациентами, имеющими только повышенное внутриглазное давление без ПЭС. ПЭС, даже без повышенного ВГД, выступает как независимый фактор риска для развития глаукомы. Это, вероятно, обусловлено накоплением ПЭМ в стенках глазных сосудов и/или из-

за более тонкой решетчатой пластинки, что представляет собой потенциальный механизм повреждения, не связанный с ВГД, при ПЭГ [107, 108].

Классические проявления ПЭС включают особенности, видимые после расширения зрачка, такие как наличие ПЭМ на разных участках глаза. Важными моментами являются особенности пигментации и отложения гранул ПЭМ, особенно заметные при гониоскопии. Степень пигментации является значимым фактором риска для развития глаукомы. Оценки показывают, что миллионы людей страдают от ПЭС, из которых значительная часть имеет повышенное ВГД, и у некоторых развивается глаукома, часто с высокими показателями ВГД.

Согласно оценкам, 60-70 миллионов человек страдают от ПЭС, из которых около 25% имеют повышенное ВГД, и у трети из этих людей (5-6 миллионов) диагностирована глаукома. Глаукома, ассоциированная с ПЭС, часто характеризуется значительным повышением ВГД [7, 8, 47, 58]. Развитие глаукомы при ПЭС может происходить по нескольким механизмам, включая: препятствие оттоку жидкости через трабекулярную сеть из-за накопления пигмента, как эндогенного, так и экзогенного происхождения; осаждение пигмента в структурах трабекулярной сети; нарушение функций клеток трабекулярной сети на фоне дегенеративных изменений и в некоторых случаях закрытие угла передней камеры [141].

ПЭС играет значительную роль в диагностике глаукомы, но его присутствие само по себе не служит основанием для диагноза. В исследовании Агафоновой В.В. была выявлена значимая связь между ПОУГ у пациентов с ПЭС и такими факторами, как возраст, толщина хрусталика, степень ПЭС, а также сопутствующие заболевания. Создана математическая формула для прогноза открытоугольной глаукомы у пациентов с ПЭС, однако использование этого метода ограничено из-за большого количества анализируемых параметров.

В работе Лихванцевой С.В. и коллег использовался многомерный линейный регрессионный анализ для прогнозирования риска развития и прогрессирования ПОУГ, основываясь на персонализированной оценке

комбинации факторов риска. Разработаны модели, учитывающие гидродинамические нарушения, морфометрические показатели и концентрацию металлопротеиназ в слезе. Применение этого метода в клинике ограничено из-за сложности сбора данных и необходимости специализированных исследований.

Прогноз для пациентов с псевдоэкссфолиативной глаукомой менее благоприятный по сравнению с первичной открытоугольной глаукомой, поскольку при одинаковых показателях внутриглазного давления риск прогрессирования глаукомы выше у пациентов с ПЭГ. Это связано с более агрессивным ходом болезни и более выраженными структурными и функциональными изменениями, хотя корреляция между этими показателями оказывается меньше, чем при ПОУГ [164]. При псевдоэкссфолиативной глаукоме (ПЭГ) консервативное лечение оказывается менее эффективным, что часто требует перехода к хирургическому вмешательству [52, 61, 63]. В то время как хирургическое лечение может быть эффективным примерно в двух третях случаев ПОУГ, для ПЭГ эффективность этого подхода также снижается по сравнению с ПОУГ [19].

В современной офтальмологии активно развиваются методы ранней диагностики глаукомы, с улучшением технологий акценты смещаются от традиционных методик к более точным и чувствительным. Раньше диагностика опиралась на измерение внутриглазного давления и поля зрения. С развитием технологий появились методы, позволяющие оценивать структурно-функциональные изменения с большой точностью, включая визуализацию слоев сетчатки и диска зрительного нерва, что значительно улучшило возможности диагностики глаукомы.

Результаты стандартной автоматической периметрии (SAP) ключевые для диагностики глаукомы и отслеживания её прогрессирования. В исследовании Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) прогрессирование глаукомы у пациентов с повышенным ВГД, но без начальных изменений в ДЗН или полях зрения, определялось наличием изменений в трех последовательных тестах

поля зрения и/или на двух последовательных стереофотографиях ДЗН [161]. Авторы исследования выявили, что повышение показателя PSD, даже в пределах нормы, играет важную роль в развитии глаукомы. Этот вывод подкрепляется данными других многоцентровых исследований, подчеркивающих значимость PSD как прогностического индикатора [50, 54, 57].

Стандартная автоматическая периметрия (SAP), несмотря на преимущества и широкое использование, имеет ограничения, особенно на ранних стадиях заболевания, из-за недостаточной чувствительности к повреждениям определённых видов ганглиозных клеток сетчатки. Изменения могут быть выявлены только после значительной потери клеток. Вариабельность результатов также затрудняет динамическую оценку. Внедрение шведского интерактивного алгоритма ускорения тестирования (SITA) позволило увеличить воспроизводимость и сократить время исследования, что важно для анализа прогрессирования изменений при повторных исследованиях [152].

Проведение функциональных тестов позволяет изучать работу и функциональные изменения зрительного анализатора при глаукоме, включая светочувствительный аппарат и проводящую систему. Так, коротковолновая автоматическая периметрия (SWAP) оценивает функциональность кониоцелюлярного пути, в то время как периметрия с иллюзией удвоения пространственных частот (FDT) анализирует магноцелюлярный путь. Эти тесты направлены на оценку определённых зрительных функций, отвечающих за разные субпопуляции ганглиозных клеток сетчатки [115].

Индивидуальные различия могут влиять на то, какой диагностический тест первым обнаружит патологические изменения у конкретного пациента. Это относится как к методам функциональной диагностики, так и к комбинированному структурно-функциональному обследованию, подчеркивая важность комплексного подхода в диагностике глаукомы.

В современной офтальмологии структурные методы для оценки диска зрительного нерва, слоя нервных волокон сетчатки и толщины сетчатки,

особенно её внутренних слоев, становятся всё более важными [12, 14, 27, 49], к которым относятся: стереоскопическое фотографирование диска зрительного нерва [112], конфокальная сканирующая лазерная офтальмоскопия (confocal scanning laser ophthalmoscopy, CSLO [166]), сканирующая лазерная поляриметрия (scanning laser polarimetry, SLP), и оптическая когерентная томография (optical coherence tomography, OCT [23, 25], получившая наибольшее распространение в нашей стране.

Коммерчески доступные приборы ОКТ показывают стабильную воспроизводимость результатов [157], и высокую корреляцию с функциональными изменениями в глазу, что делает их важным инструментом в диагностике и мониторинге офтальмологических заболеваний [95, 102].

Количественные анализы ДЗН и сетчатки, проводимые приборами ОКТ, основаны на сравнении с нормативной базой, что не всегда идеально из-за индивидуальных различий. Точность выделения и анализа слоёв сетчатки может снижаться из-за плохого разрешения изображения или наличия сопутствующих заболеваний, что делает процесс сегментации менее надёжным [71, 97]. Хотя классические методы демонстрируют высокую эффективность в анализе ROC-кривых, индивидуальные особенности ДЗН и сетчатки могут ограничивать их применимость, ведя к ошибкам как первого, так и второго рода [71]. Это подчёркивает необходимость учёта индивидуальных анатомических особенностей при диагностике [97].

Отличия между приборами представляют собой серьёзную проблему, поскольку алгоритмы, разработанные и проверенные на одном аппарате, могут терять свою точность при использовании с другими приборами. Asaoka R. и его коллеги пытались преодолеть эту проблему, создав базовый алгоритм на основе сканов ОКТ, выполненных прибором NIDEK-RS3000, чтобы улучшить совместимость и достоверность результатов анализа между различными устройствами [168]. Исследователи улучшили алгоритм, первоначально разработанный для сканов ОКТ прибора NIDEK-RS3000, путём его

дополнительного обучения на изображениях от приборов Topcon OCT-1000 и OCT-2000. Этот подход, известный как трансферное обучение, позволяет алгоритму адаптироваться к данным, полученным с разных устройств, увеличивая его универсальность и точность [93]. Обновленный алгоритм, использующий трансферное обучение, значительно превзошел исходный по эффективности (AUC улучшился с 76,6% до 93,7%) при тестировании на независимом наборе данных. Это демонстрирует, как трансферное обучение может повысить производительность алгоритмов, адаптируя их к данным, полученным с различных приборов [168]. Использование трехмерных данных в SD-OCT может улучшить точность, чувствительность, и специфичность диагностики ГОН за счет обнаружения тонких структурных изменений. Исследование Ran A.R. и др. показало, что алгоритм, анализирующий 3D-данные зрительного нерва, превосходит 2D-анализ, демонстрируя значительно лучшие показатели (AUC 0,969 против 0,921 для 2D), что подтверждает преимущества включения пространственной информации в диагностические процессы [98]. Использование данных макулярной области представляет собой перспективный подход к диагностике глаукомы. Алгоритм, разработанный Russakoff D.V. и его коллегами, основывается на трехмерных картах макулярной зоны и показывает улучшенные результаты в диагностике, особенно при точной предварительной сегментации слоев сетчатки. Этот подход подчеркивает важность детального анализа структур в макулярной области для выявления глаукомы [66]. Мультимодальные алгоритмы, объединяющие данные о состоянии диска зрительного нерва, макулярной области и поля зрения, являются наиболее перспективными в диагностике глаукомы. Их комплексный подход обеспечивает более точное и всестороннее понимание состояния зрительной системы пациента.

Исследования указывают на высокую эффективность измерения толщины СНВС в верхнем и нижнем квадрантах с помощью ОКТ для выявления структурных изменений при глаукоме. Наибольшая способность к диагностике

была обнаружена в нижнем/нижневисочном и верхнем/верхневисочном сегментах, а также высокая диагностическая ценность была подтверждена для средней толщины СНВС.

Помимо толщины СНВС, параметры диска зрительного нерва, такие как соотношение экскавации к диаметру ДЗН и объем нейроретинального пояса, также показывают высокую чувствительность и специфичность, сравнимые с лучшими показателями СНВС. Кроме того, объем макулярной области, особенно её внутренних слоев, является надежным критерием для диагностики [155].

Современные модели приборов для оптической когерентной томографии (ОКТ) достигают скорости сканирования до 100,000 А-сканов в секунду [23, 25, 148], Это значительное увеличение скорости позволяет получать более детализированные и высококачественные изображения [13, 28], что важно для точной диагностики и мониторинга офтальмологических заболеваний [13, 23, 27, 28, 36]. ОКТ-ангиография используется для измерения кровотока в сетчатке и диске зрительного нерва. Технология основана на анализе доплеровского сдвига частот отражённого света от движущихся эритроцитов, применяя преобразование Фурье. Амплитудно-декорреляционная ангиография со спектральным делением (SSADA) позволяет оценивать интенсивность кровотока и плотность сосудистой сети в области диска зрительного нерва, что является важным параметром в диагностике и мониторинге различных заболеваний глаз [83]. Исследования ОКТ-ангиографии в будущем могут выяснить, может ли снижение плотности сосудистой сети служить показателем неблагоприятного прогноза для прогрессирования глаукомы и использоваться как прогностический критерий течения заболевания. Это открывает новые перспективы для оценки риска прогрессирования глаукомы [83].

Несмотря на достижения в офтальмологии, ранняя диагностика глаукомы остаётся сложной задачей. Комбинация различных структурных и функциональных методов может повысить диагностическую ценность и

способствовать более эффективному выявлению глаукомы на ранних стадиях [142, 169].

1.2 Регионарная гемодинамика и ее взаимосвязь со структурно-функциональными характеристиками зрительного анализатора при глаукоме

Дисрегуляция гемоперфузии тканей глазного яблока играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний глаз, таких как глаукома, возрастная макулярная дегенерация и диабетическая ретинопатия. Разработка различных методов визуализации глазного кровотока за последние десятилетия значительно продвинула возможности диагностики и понимания этих заболеваний: цветовое доплеровское картирование [8, 43, 118, 139] флуоресцентная ангиография, лазерная доплеровская флоуметрия, сканирующая лазерная доплеровская флоуметрия, лазерная спекл-флуография, доплеровская оптическая когерентная томография, однако несмотря на то что различные методы визуализации глазного кровотока были широко использованы в экспериментальных исследованиях, не все они нашли широкое применение в клинической практике.

Множество методик позволяют оценивать кровоснабжение глаза количественно, однако проблемы с точностью и последовательностью результатов ограничивают их использование в офтальмологии. Примером служит сканирующая лазерная доплеровская флоуметрия, показывающий вариабельность результатов от 4% до 28%. Исследование, проведенное Ретр и коллегами с использованием лазерной доплеровской флоуметрии для анализа глазного диска, обнаружило вариацию от 5,9% среди здоровых до 8,6% у больных глаукомой. В другом исследовании той же группы, в котором применялись различные методы визуализации, включая сканирующую лазерную доплеровскую флоуметрию и лазерную доплеровскую флоуметрию, вариабельность измерений колебалась от 1,6% до 18,5%. Лазерная спекл-флуография показал вариабельность от 9,7% до 19,8% при изучении микроциркуляции в диске зрительного нерва у здоровых людей.

Изучение региональной гемодинамики в глазах, в контексте глаукомы, в противовес механической теории, предполагающей, что прямое сжатие аксонов ведет к апоптозу ганглиозных клеток сетчатки, в пользу сосудистой теории. Последняя рассматривает аксональную ишемию, вызванную уменьшением кровотока и перфузии зрительного нерва, подчеркивая важность методов визуализации микрососудистой сети. Так, исследования гемодинамики сетчатки, диска зрительного нерва и ретробульбарного кровотока, благодаря работам многих исследователей, становятся ключевыми в понимании этой проблемы [138].

В настоящее время активно изучается роль гемодинамических изменений, выявляемых при ПОУГ, и их вклад в развитие заболевания. Особое внимание уделяется возможностям технологии ОКТ-ангиографии, которая позволяет более детально исследовать микроциркуляцию в тканях глаза и выявлять изменения на ранних стадиях глаукомы [27, 28, 147, 158], хотя ОКТ-ангиография эффективно измеряет интенсивность кровотока в крупных сосудах перипапиллярной области, она ограничена в точности измерений низкоскоростного кровотока в мелких сосудах, критических для микроциркуляции ДЗН. Кроме того, метод не позволяет анализировать ретробульбарный кровоток, что является значительным ограничением для полноценного изучения гемодинамических процессов в глазу [147].

Гемодинамические изменения в глазном яблоке затрагивают как передний, так и задний отрезки. Гистологическое изучение радужки показало скопление ПЭМ в адвентиции, дегенерацию гладкомышечных и эндотелиальных клеток, перицитов, а также утолщение базальной мембраны и сужение просвета сосудов радужки. Эти находки подчеркивают комплексность влияния глаукомы на глазное яблоко и важность изучения гемодинамических процессов для понимания механизмов развития заболевания.

В случае ПЭГ, изменения в сосудистой сети радужки, включая гипоперфузию и микронеоваскуляризацию, более выражены по сравнению с ПЭС. Это может приводить к усиленной гипоксии переднего сегмента глаза. Ангиографические

и гистохимические исследования подтверждают наличие ПЭМ в различных частях глаза, что указывает на возможные гемодинамические изменения. Исследования показывают различия в хориоидальном кровотоке у пациентов с ПЭГ, подчеркивая связь между перфузией диска зрительного нерва и степенью глаукомных повреждений. Метод "голубого поля" выявил замедление макулярного кровотока у пациентов с ПЭГ по сравнению с глазами без проявлений ПЭС. Обнаружено также снижение скорости кровотока и повышение индекса резистентности в ретробульбарных сосудах как у пациентов с ПЭГ, так и с ПЭС, указывая на ухудшение гемодинамических характеристик даже в случаях клинически одностороннего процесса.

При ПЭС и ПЭГ обнаруживаются признаки васкулопатии радужки и гипоксии переднего сегмента. Существуют свидетельства структурных сосудистых изменений и аномалий кровотока в заднем сегменте глаз при ПЭС, но данные неоднозначны и порой противоречивы. Исследования показывают различия в степени изменений гемодинамики между ПЭГ и ПОУГ, но нет консенсуса о том, при каком состоянии изменения более выражены. Изменения гемодинамических характеристик обнаруживаются в различных сосудах глаза в ходе исследований, включая ГА, ЦАС, ЦВС, ЗКЦА, хориоидею и даже вортикозные вены [8, 10, 12, 62, 65]. Понимание влияния перфузионных изменений, ассоциированных с ПЭС, на развитие ПЭГ остаётся предметом активных исследований [8].

1.3 Модели прогнозирования глаукомы

В большинстве случаев цифровые технологии в офтальмологии фокусируются на использовании одного метода диагностики глаукомы или её отдельных аспектов. Однако основная цель цифровых инноваций заключается в объединении данных из различных методов исследования для более эффективной диагностики, мониторинга и прогнозирования хода заболевания, подчеркивая важность интегративного подхода в современной медицине. Christopher M. и его команда [92] разработали алгоритм для прогнозирования глобальных индексов поля зрения, используя изображения СНВС, карту

толщины СНВС, и данные, полученные с помощью конфокальной сканирующей лазерной офтальмоскопии. Оценка изображений СНВС показала высокую точность (AUC 0,88), оказавшись эффективнее, чем анализ карты толщины СНВС (AUC 0,82) и конфокальной сканирующей лазерной офтальмоскопии (AUC 0,81). В исследовании Park К. и коллег был разработан алгоритм, предназначенный для прогнозирования дифференциальной светочувствительности сетчатки на основе изображений ОКТ, совмещая данные ганглиозных клеток сетчатки и СНВС. Эффективность алгоритма оценивалась через среднеквадратическую ошибку между реальным и прогнозируемым полем зрения, которая для здоровых составила 3,27 дБ, а для пациентов с глаукомой — 5,27 дБ, указывая на меньшую ошибку прогноза у здоровых людей ($p < 0,001$) [149].

Nashimoto Y. и его команда создали алгоритм, предназначенный для прогнозирования изменений в поле зрения в радиусе 10 градусов от центра, используя ОКТ-изображения. Эти изображения включали анализ СНВС, комплекса ганглиозных клеток и пигментного эпителия сетчатки. Алгоритм показал среднее абсолютное отклонение в 2,84 дБ, что свидетельствует о высокой точности прогнозов (R^2 0,74) [94].

Kazemian P. и коллеги разработали инструмент для прогнозирования прогрессирования глаукомы, опираясь на данные из двух значимых исследований: Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) [172] и Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) . При разработке модели прогнозирования прогрессирования глаукомы было предположено, что уровень ВГД останется стабильным на протяжении следующих пяти лет. Прогноз основывался на предположении о вероятности прогрессирования заболевания при конкретном уровне офтальмотонуса [153]. Та же модель была предложена для использования в прогнозировании уровня ВГД, а также периметрических индексов MD и PSD у пациентов с ОГ [75] и нормотензивной глаукомой [169] расширяя её применимость для более широкого круга состояний глазного давления.

Итак, мультимодальные технологии, интегрирующие данные из разных источников, представляют собой более перспективное направление в развитии методов диагностики, по сравнению с подходами, анализирующими данные отдельных приборов [79, 142]. Разработка платформ, таких как Harmony от Topcon <https://topconhealth.eu/harmony-3/> и телеграмм-бот https://t.me/ai_tonometry_bot для анализа глазного давления, подчеркивает стремление к интеграции данных из различных источников для формирования рекомендаций. Эти инструменты объединяют данные ОКТ, периметрии, ВГД и демографическую информацию, предлагая рекомендации по наблюдению и лечению. Назначение эффективной терапии из множества доступных опций остается сложной задачей, которую цифровые технологии помогают решать, упрощая процесс принятия клинических решений.

История медикаментозного лечения глаукомы уходит корнями в позапрошлый век, когда препараты появлялись нечасто, обычно с разрывом в пятьдесят лет. В начале доступно было лишь несколько видов лечения, что значительно ограничивало возможности терапии [105]. С начала 80-х годов прошлого века фармацевтический рынок испытал бурное развитие, предложив новые классы лекарственных средств для лечения глаукомы, включая разнообразные молекулы в каждом классе и фиксированные комбинации. С истечением патентов на оригинальные препараты появлялись дженерики, увеличивая выбор. Это разнообразие, хотя и расширяет возможности лечения, ставит перед современными офтальмологами задачу выбора наиболее подходящей терапии из множества доступных опций.

Современные фармацевтические разработки расширяют возможности медикаментозного лечения глаукомы, позволяя отложить необходимость хирургического вмешательства за счёт эффективного подбора комбинаций препаратов. Однако, в то же время, богатство выбора увеличивает вероятность ошибок при назначении множественной терапии, что требует от врачей высокой квалификации и аккуратности [15].

В исследовании, проведённом Lakhani В.К. и King А.Ј., было обнаружено, что из 217 рецептов для пациентов с глаукомой, в 71 (33%) содержались ошибки [132]. Также было выявлено, что чем больше количество препаратов назначается пациенту, тем выше вероятность допущения ошибки [159].

Хотя публикаций по теме некорректного сочетания гипотензивных препаратов для лечения глаукомы немного, в исследовании Pfennigsdorf S. и др. отмечается, что до начала использования бесконсервантной формы биматопрост/тимолол, большое количество пациентов принимали лекарства из трех разных групп. Некоторые из них (8,8%) использовали комбинации из четырех и более активных веществ, включая ситуации с назначением нескольких лекарственных средств одного класса [89].

В российских клинических рекомендациях по лечению первичной открытоугольной глаукомы за 2020 год представлен пошаговый алгоритм медикаментозной терапии, подчеркивающий важность избегания назначения препаратов из одной фармакологической группы. Это связано с отсутствием дополнительного лечебного эффекта и возможным увеличением финансовой нагрузки на пациента, а также риском усиления побочных эффектов. Тем не менее, на практике встречаются случаи, когда в лечебный режим включают одинаковые активные молекулы, что является ошибкой.

Чтобы минимизировать ошибки в назначении медикаментов для лечения глаукомы, было разработано приложение GlauHint. Этот инструмент для смартфонов, созданный в России в 2020 году, помогает врачам определять международные непатентованные наименования препаратов, проверять существующую терапию пациента и составлять корректные рецепты, при этом предотвращая назначение несовместимых препаратов [15].

Изучение взаимосвязей между структурными и функциональными изменениями в контексте глаукомы улучшает возможности её обнаружения и качество мониторинга за пациентами, приближая к пониманию механизмов её

прогрессирования. Анализ точности различных диагностических методов показывает, что ОКТ демонстрирует высокую точность (AUROC 0,89 и 0,91), превосходя другие методы, включая периметрию и сканирующую лазерную поляриметрию. Современное оборудование, например, FDT Matrix, позволяет достигать высокой точности в диагностике, подчеркивая преимущества комбинированного структурно-функционального подхода.

Исследования ONTS и EGPS, изучавшие эффект гипотензивной терапии на развитие глаукомы у пациентов с ОГ, выявили, что структурные изменения часто предшествуют функциональным дефектам поля зрения. Однако в 35 и 60% случаев соответственно функциональные изменения были обнаружены вначале. При этом, одновременное выявление прогрессирования в Европейском исследовании по предупреждению глаукомы не зафиксировано, а в ONTS это было возможно лишь в 10% случаев, подчеркивая сложность и разнообразие путей прогрессирования глаукомы.

Многочисленные исследования, направленные на анализ структурно-функциональных взаимосвязей, выявили, что у значительной части пациентов (от 17% до 60%) признаки прогрессирования глаукомы обнаруживаются сначала через структурные тесты, предшествуя изменениям в функциональных показателях[84, 114], но в тоже время исследования также показывают, что функциональные изменения могут предшествовать структурным в значительном числе случаев (от 18% до 51%), подчеркивая важность комплексного подхода к диагностике глаукомы. В то же время, одновременное прогрессирование структурных и функциональных показателей встречается довольно редко (от 3% до 24%), что указывает на сложность и многообразие механизмов развития заболевания. Различия в выявлении первых признаков прогрессирования глаукомы могут быть обусловлены разными факторами, включая дизайн исследования, используемые критерии, приборы, их точность и методику проведения тестов. Также важную роль играет биологический процесс апоптоза ганглиозных клеток сетчатки, который не всегда мгновенно приводит к их исчезновению, позволяя поврежденным клеткам продолжать

функционировать в ограниченном режиме. Это может приводить к функциональным изменениям, таким как снижение светочувствительности, даже без заметных структурных изменений. Но при этом изначально высокое количество ганглиозных клеток в глазе позволяет выявлять структурные изменения до начала функциональных нарушений. Это означает, что первые признаки прогрессирования глаукомы могут быть обнаружены с помощью методов, характеризующихся высокой точностью и воспроизводимостью измерений, принимая во внимание уникальные характеристики каждого пациента.

Исследования, такие как ONTS, подчеркнули, что определение структурных и функциональных показателей с прогностической ценностью для выявления прогрессирования глаукомы у пациентов с ОГ имеет ключевое значение. Это особенно важно с экономической точки зрения, учитывая потенциал для эффективного планирования лечения и ресурсов здравоохранения[9].

В клинической практике диагностика глаукомы требует комплексного анализа клинической картины, обычно основываясь на стандартных методах без применения селективных диагностических подходов. Задача офтальмолога — на основе совокупности структурно-функциональных и клинических данных решить, какое лечение назначить, определить необходимую частоту осмотров и объем дополнительных исследований [53]. В отсутствие "золотого стандарта" для инструментального диагностического оборудования при диагностике глаукомы, наиболее рациональным подходом является применение комплекса диагностических процедур. Такой подход позволяет с определённой вероятностью выявить наличие глаукомы, оценить её отсутствие или определить риск её развития в будущем [53].

Разнообразие диагностического оборудования и стратегий исследования может усложнить интерпретацию результатов. В этом контексте применение математических моделей для анализа набора признаков может способствовать

стандартизации подходов к наблюдению за пациентами, улучшая точность и эффективность диагностики глаукомы.

В недавнее время наблюдается тенденция увеличения числа пациентов, у которых глаукома выявляется на продвинутых стадиях. Это указывает на важность улучшения методов ранней диагностики и повышения осведомленности населения о необходимости регулярных проверок зрения [10, 18, 29, 34, 56]. Даже с внедрением передовых диагностических методов в клиническую практику, количество пациентов, у которых глаукома диагностируется на поздних стадиях, продолжает расти. Это подчеркивает необходимость разработки интегративных подходов для раннего выявления заболевания. Математические модели, оценивающие структурно-функциональные характеристики, могут стать эффективным инструментом в этом направлении, позволяя специалистам первичной медицинской помощи своевременно распознавать глаукому и начинать лечение на основе доказательной медицины.

Программы на основе математических моделей уже давно применяются в медицине, включая различные калькуляторы рисков во многих медицинских областях. Например, калькуляторы, использующие демографические данные и результаты пренатальных анализов крови, помогают оценивать риск хромосомных аномалий у новорожденных, демонстрируя эффективность подобных инструментов в различных аспектах здравоохранения [85], а использование демографических данных и рентгеновских снимков костей представляет собой ещё один пример применения математических моделей в медицине, позволяя оценивать риск развития остеопороза у женщин в постменопаузе. Этот подход демонстрирует, как совокупность клинических и визуализационных данных может служить основой для предиктивной оценки заболеваний [103], для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых часто включает анализ уровня липидов крови, артериального давления, наличия диабета и анамнеза курения. Эти параметры совместно используются для создания калькулятора риска развития сердечно-сосудистых

заболеваний [137]. Точно так же, как и в других областях медицины, оценка рисков и прогнозирование заболеваний глаз также опирается на комплексный анализ различных параметров. Это подчеркивает важность интегративного подхода в офтальмологии для достижения наилучших результатов в диагностике и лечении. На основе данных из исследования OHTS были созданы калькуляторы риска развития глаукомы. Кроме того, исследовательская группа Российского глаукомного общества «Научный авангард» разработала свою математическую модель, которая позволяет оценивать вероятность не только наличия глаукомы, но и её подозрения. Эти инструменты значительно улучшают процесс принятия решений в клинической практике, предоставляя основу для более точного и раннего выявления заболеваний [16, 32, 42, 45, 48, 73]. При использовании математических моделей для диагностики заболеваний, включая глаукому, важно, чтобы врачи учитывали, что такие модели могут не включать важную информацию, влияющую на выбор лечения. Это может включать ожидаемую продолжительность жизни пациента, его готовность к длительному лечению и другие индивидуальные факторы. Результаты, полученные с помощью этих моделей, следует рассматривать как дополнение к широкому спектру информации, необходимой для полноценного наблюдения и лечения.

До 8% людей старше 40 лет страдают от ОГ, но не у всех из них разовьется глаукома. Определение базовых факторов риска помогает выявить тех, кто действительно нуждается в лечении первичной открытоугольной глаукомы. Попытки принять решение о лечении ОГ без использования калькулятора риска или анализа множества структурно-функциональных характеристик обычно не приносят успеха в идентификации начальных стадий глаукомы.

Калькулятор риска развития глаукомы OHTS учитывает пять ключевых переменных: возраст пациента, толщину роговицы, ВГД, PSD и вертикальное соотношение экскавации к диаметру диска зрительного нерва. Тем не менее, даже анализ этих пяти переменных может оказаться сложным для точной

оценки риска развития глаукомы из-за множества возможных комбинаций этих характеристик.

Исследовательская группа «Научный авангард» разработала уникальный вариант калькулятора, который не стремится предсказать вероятность развития глаукомы. Вместо этого, их инструмент фокусируется на определении текущего наличия глаукомы, выявлении подозрения на глаукому или классификации пациента как здорового на данный момент [31, 40, 46].

Разработка калькуляторов риска в медицине включает статистические методы для создания прогностических моделей, однако их эффективность может варьироваться при применении к различным группам пациентов. Модели часто показывают лучшие результаты на данных, на основе которых они были разработаны, по сравнению с новыми данными. Для обеспечения их успешного применения в клинической практике, калькуляторы риска требуют верификации на разных популяциях.

Использование калькуляторов глаукомы имеет значительный экономический эффект, который может различаться в разных странах из-за экономических условий и особенностей организации здравоохранения. Например, результаты ОНТС показывают, что только один из десяти пациентов с ОГ требует лечения в течение пяти лет. Калькуляторы риска глаукомы позволяют выделить тех пациентов, которые нуждаются в немедленном лечении, способствуя более целенаправленному и экономически обоснованному подходу к лечению.

Важно помнить, что калькуляторы риска глаукомы имеют свои ограничения, так как они основаны на конкретном наборе данных. Использование таких калькуляторов должно соответствовать критериям включения пациентов, использованных при их разработке. Например, калькулятор, разработанный на основе данных ОНТС, может не быть применим к пациентам с другими типами глаукомы, такими как закрытоугольная, пигментная или ювенильная глаукома, из-за различия в факторах риска. Точность калькулятора ОНТС может снижаться для пациентов с нестандартными комбинациями предикторов,

такими как диабет первого типа, отношение экскавации диска зрительного нерва к его площади менее 0,2, очень высокое внутриглазное давление более 29 мм рт.ст. или возраст старше 70 лет. Эффективность любых алгоритмов прогнозирования зависит от качества и репрезентативности данных, использованных при их создании [67]. Разработка эффективных моделей для диагностики глаукомы требует обширных и разнообразных данных, которые не ограничиваются возрастом, полом, расой или клиническими особенностями различных видов глаукомы. Тем более что в отличие от подходов к другим заболеваниям глаз: сахарный диабет, возрастная макулярная дегенерация [69], центральная серозная хориоретинопатия [21], отсутствует унифицированное, стандартизированное определение глаукомы, что затрудняет однозначное разграничение между здоровыми людьми и пациентами, страдающими этим заболеванием [76, 78, 82, 91, 142, 144].

Математические модели и алгоритмы активно интегрируются в медицинскую практику, обещая в будущем обеспечить четкие критерии диагностики для заболеваний, включая глаукому. Использование нейронных сетей и других технологий для анализа данных визуализации, автоматизированной диагностики и даже роботизированной хирургии демонстрирует впечатляющие результаты, особенно в областях, где требуется анализ большого объема информации, такой как компьютерная периметрия, ОКТ и фотографии глазного дна и др. [30, 70, 71, 76, 78, 82, 91, 96, 97, 123, 126, 140, 142, 143, 144, 149, 151]. Внедрение математических моделей в медицину сталкивается с этическими и техническими препятствиями, хотя использование различных калькуляторов риска уже одобрено как поддержка в принятии клинических решений. Эти инструменты помогают в диагностике, мониторинге и определении лечебной стратегии для множества заболеваний, от рака молочной железы до прогнозирования продолжительности жизни, обеспечивая важную поддержку в клинической практике [134].

Среди всех глазных заболеваний ПОУГ требует от офтальмологов учета множества диагностических параметров, критериев и факторов риска.

Математические модели, благодаря своим вычислительным возможностям, могут оказать значительную помощь в диагностике, прогнозировании начала и прогрессирования заболевания, а также в оценке его тяжести и эффективности лечебных мероприятий.

Развитие математических алгоритмов для диагностики глаукомы активно продвигается в России и за рубежом. Один из первых таких инструментов, основанный на данных ОНТС, был создан в 2004 году для оценки риска развития глаукомы у пациентов с ОГ на протяжении пяти лет. Важные параметры для расчёта включали возраст пациента, центральную толщину роговицы, внутриглазное давление, вертикальное соотношение экскавации диска зрительного нерва и среднеквадратическое отклонение светочувствительности сетчатки (sLV)¹. Исходный калькулятор ОНТС столкнулся с ограничениями, такими как строгие критерии включения пациентов и отсутствие концепции "целевого давления". В ответ на это, Балалин С.В. и соавторы разработали отдельный калькулятор для определения толерантного и целевого давления у пациентов с глаукомой, расширяя возможности индивидуализированной оценки рисков и лечения [4]. Исследовательская группа «Научный авангард» разработала калькулятор для оценки вероятности глаукомы, который учитывает как структурно-функциональные, так и клинико-эпидемиологические данные. Этот инструмент позволяет оценить риск наличия глаукомы, обеспечивая более точную и обоснованную диагностику [33, 56, 73, 165].

Современные алгоритмы способны анализировать фотографии глазного дна [104, 146, 151], результаты статической периметрии [96, 123], оптической когерентной томографии (ОКТ) [71, 97] или их комбинации [75, 142, 153, 169]. Современные разработки включают в себя модели, которые дают возможность пациентам самостоятельно контролировать состояние своего зрения с помощью роботизированных систем ОКТ [81, 90, 133, 160] или домашней периметрии [89, 100, 124, 127, 162, 167, 170] совместно с ОКТ [133]. Проект t.me/ai_tonometry_bot

¹ PSD для прибора Humphrey¹

— это отечественная разработка, которая анализирует данные о внутриглазном давлении, результаты периметрии и изображения ОКТ (в разработке), позволяя точно определять степень тяжести заболевания глаз и рекомендовать подходящее лечение [72, 152].

У пациентов с диагностированной ПОУГ применение математических алгоритмов позволяет оценить скорость её прогрессирования и риск развития неблагоприятных последствий. Эти расчёты способствуют разработке персонализированного плана лечения для каждого пациента, включая определение необходимости и сроков перехода к хирургическим методам лечения.

При использовании калькуляторов для лечения глаукомы важно учитывать степень развития заболевания на момент диагностики, общее состояние здоровья и возраст пациента в начале терапии. Тактика лечения и её стоимость зависят от оценки ожидаемой продолжительности жизни. Важно сбалансировать агрессивность лечения с фармакоэкономическими аспектами, особенно при низком риске прогрессирования заболевания и высоком внутриглазном давлении. Например, у пациента с высоким ВГД и низким риском прогрессирования (2%), предполагаемая продолжительность жизни должна превышать 20 лет, что бы хирургическое лечение было обоснованным.

В исследовании Olmsted оценивалась вероятность развития односторонней слепоты у пациентов, у которых впервые была диагностирована глаукома. Ожидается, что в течение 20 лет такой исход наступит у 27% пациентов. Однако, когда анализ дополняется данными из исследований OHTS и AGIS, риск снижается до 10,5% за 15 лет при наличии ОГ. Это демонстрирует, как сложные математические алгоритмы могут помочь в более точном планировании лечения.

Точная оценка скорости прогрессирования глаукомы, учитывая изменения ганглиозных клеток сетчатки, ключевая задача для определения пациентов, нуждающихся в ретинопротекторном лечении на ранних стадиях заболевания. Это позволит своевременно начать терапию и потенциально замедлить или остановить прогрессирование глаукомы.

Врачи часто сталкиваются с вызовами при диагностике пациентов с подозрением на глаукому, особенно когда присутствуют факторы риска, но нет явных структурно-функциональных изменений. Сложности возникают в случаях, при расширенной экскавации и изменениях нейроретинального пояса при нормальном давлении, ОГ без других признаков глаукомы, или пограничные морфофункциональные показатели. Задача офтальмолога – точно дифференцировать между индивидуальной нормой, подозрением на глаукому и её начальной стадией.

Существующие калькуляторы риска глаукомы, разработанные преимущественно для случаев с высоким внутриглазным давлением, основываются на понимании глаукомы как заболевания, связанного с нарушением гидродинамики. Однако понимание патогенеза ПОУГ активно развивается, что стимулирует потребность в создании новых калькуляторов, использующих более широкий и подробный набор данных. В настоящее время универсальных алгоритмов, способных удовлетворить всем требованиям диагностики, не существует.

Оценка скорости прогрессирования заболевания с использованием искусственного интеллекта может не всегда оправдывать ожидания и требовать значительных временных и трудовых затрат. Глаукома является хроническим прогрессирующим заболеванием, и успешное лечение во многом зависит от того, насколько пациент следует рекомендациям, его психоэмоционального статуса, отношения к болезни и желания продолжать лечение [20, 46]. Ни один из существующих калькуляторов не учитывает эти важные аспекты лечения. Они не учитывают информацию о стоимости и доступности лекарственных препаратов, а также не учитывают влияние болезни и лечения на качество жизни пациента [29].

Интеграция алгоритмов в клиническую практику и повседневную жизнь вызывает множество нерешенных юридических и этических вопросов. Хотя математическая точность проводимых расчетов может быть высока, она не гарантирует полное исключение ошибок в выводах, которые могут быть сделаны

врачом [88]. Безусловно, современному врачу важно разбираться в принципах работы математических моделей и быть осведомленным о методах получения данных, которые он будет интерпретировать с их помощью. Также врач должен иметь понимание некоторых аспектов работы технологии, включая степень их чувствительности и специфичности [87]. Важно понимать, какие пороги и критерии включения были установлены разработчиками используемого калькулятора. Если был выбран более высокий порог, то специфичность калькулятора будет увеличиваться, но чувствительность его может снизиться.

При постановке диагноза или выборе терапии важно принимать взвешенные решения, используя комплексный подход, который объединяет личный врачебный опыт, клиническое мышление и математические вычисления [101, 121, 122]. Нельзя опираться только на математические модели, так как их ошибки могут иметь серьезные последствия. Важно использовать математические модели как инструмент поддержки принятия решений, но всегда с учетом клинического опыта и контекста конкретной ситуации [110].

Парадокс глаукомы указывает на то, что до половины пациентов, которые получают лечение, на самом деле не нуждаются в нем, поскольку у них нет глаукомы. С другой стороны, удивительно, что около 67% пациентов, у которых диагностирована глаукома, не осведомлены о наличии этого заболевания. Применение калькуляторов, учитывающих факторы риска развития глаукомы, безусловно, поможет опытному специалисту различить нормальные состояния от начальных признаков заболевания.

Быстрое развитие технологий призвано помогать врачам, повышая точность диагностики, а также освобождая время для важных аспектов медицинской практики, таких как эмпатия, эффективная коммуникация с пациентами и творческий подход к работе. Эти качества недоступны машинам и остаются ключевыми взаимодействиями между врачом и пациентом [120].

На сегодняшний день не существует моделей, способных точно предсказать наличие ранней стадии глаукомы, используя структурно-функциональные и гемодинамические характеристики. Однако, в свете стремления к

автоматизации диагностического процесса, калькуляторы вероятности развития глаукомы становятся одним из доступных инструментов для помощи в принятии обоснованных решений.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось в период 2017-2022 г.г. на базах ГБУЗ «Областная клиническая больница №3» (г. Челябинск), офтальмологической клинике «Перспектива» (г. Челябинск), медицинского центра «Кемма» (г. Челябинск). Все пациенты предоставили добровольное информированное согласие на проведение исследования и лечение в письменной форме. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 11, 30.11.2012, №7, 28.08.2019).

2.1.Материал клинического исследования и характеристика групп пациентов

Под нашим наблюдением находилось 336 пациентов (586 глаз), включая 289 женщины (86%) и 47 мужчин (14%). Средний возраст пациентов варьировал от 62,8 до 74,5 лет и в среднем составил $67,8 \pm 8,7$ года. Основными общими критериями включения пациентов в исследование являлись: наличие ПОУГ или ПЭГ, или ОГ, или «ПЭГ-» (контрлатеральные глаза пациентов с односторонней ПЭГ (с углом передней камеры средней ширины), или «здоровый» глаз. Средний возраст участников на момент их включения в исследование составил 67,75 лет с диапазоном от 62,8 до 74,5 лет и стандартным отклонением 8,7 лет. Среди мужчин средний возраст был 67,7 лет (с диапазоном от 63,3 до 73,2 и стандартным отклонением 8,8 лет), а среди женщин — 67,8 лет (с диапазоном от 62,8 до 74,6 и стандартным отклонением 8,8 лет). Статистический анализ показал, что различия в возрасте между мужчинами и женщинами не являются значимыми ($t=0,573$, $p=0,56$).

Для пациентов с ПОУГ (первая группа), диагностированной в 140 глаз, средний возраст пациентов составил 69,7 лет, с медианным значением 69,7 и интерквартильным размахом от 64,1 до 76,1 года, а также со стандартным отклонением 9,0 лет.

Для пациентов с ПЭГ (вторая группа), обнаруженной в 104 глаз, медианный возраст пациентов составил 70,2 года, с интерквартильным размахом от 67,1 до

76,6 года, а средний возраст был 71,2 года со стандартным отклонением 6,6 лет.

У всех пациентов, страдающих ПОУГ и ее псевдоэксфолиативной формой, была диагностирована начальная стадия заболевания.

ОГ была диагностирована у 116 глаз, которые составили третью группу пациентов. Средний возраст участников этой группы составил 64,3 года, с медианным значением 64,3 и интерквартильным размахом от 60,1 до 68,6 года, при этом стандартное отклонение было 8,4 года.

Четвертая группа исследования включала здоровых людей, насчитывая 125 глаз. Средний возраст участников этой группы составил 63,7 лет, с медианным значением 63,6 и интерквартильным размахом от 58,7 до 68,6 года, при стандартном отклонении 8,3 года.

Пятая отдельная группа, обозначенная как "ПЭГ-", была сформирована из контрлатеральных (противоположных) глаз пациентов с односторонней псевдоэксфолиативной глаукомой (здоровый глаз), включая 101 глаз. Средний возраст участников этой группы составил 70,2 года, с медианным значением 69,6 и интерквартильным размахом от 65,4 до 75,0 года, при стандартном отклонении 7,3 года.

2.2. Критерии включения и исключения в исследование

Критерии включения: регион проживания – город Челябинск:

- пациенты с ПОУГ, ПЭГ, ОГ² и здоровые пациенты, в групп «ПЭГ-» вошли контрлатеральные глаза пациентов с односторонней ПЭГ (с углом передней камеры средней ширины)
- возраст на момент включения в исследования – от 45 до 89 лет (средний, пожилой и старческий возраст, по классификации Всемирной организации здравоохранения от 2012 г., www.who.int/ru)
- клиническая рефракция в диапазоне $\pm 6,0$ дптр и астигматизм $\pm 3,0$ дптр

² В группу ОГ отнесены пациенты с повышенным ВГД, имеющие факторы риска развития глаукомы (глаукома у родственников, тонкая роговица, изменение переднего отрезка глаза, изменения в области головки зрительного нерва, предполагаемая длительная продолжительность жизни) и при этом нормальные поля зрения и отсутствие изменений по данным ОСТ.

- ПЗО не более 26 мм
- ЦТР – любая
- режим местной антиглаукомной гипотензивной терапии – на момент включения в исследование любой.

Критерии невключения:

- любая другая форма первичной глаукомы, кроме указанной выше
- выраженные помутнения оптических сред, препятствующие выполнению периметрических исследований с помощью САП
- заболевания сетчатки (возрастная макулярная дегенерация – кроме первой и второй стадии по классификации AREDS, состояния после окклюзий сосудов сетчатки, диабетическая ретинопатия и др., как это принято согласно методике проведения клинических исследований (<https://clinicaltrials.gov>))
- оперативное офтальмологическое лечение в анамнезе, травмы и заболевания органа зрения, затрудняющие проведение тонометрии по Маклакову
- общие заболевания, требующие гормональной терапии.
- отказ пациента от участия в исследовании.

2.3.Верификация диагнозов и методы

Во всех исследованных случаях диагноз был поставлен в соответствии с принятыми процедурами дифференциальной диагностики. Подтверждение диагноза глаукомы производилось на основе результатов офтальмоскопии, тонометрии с использованием груза 10 г по методике Маклакова, а также с помощью компьютерной автоматизированной периметрии. Для определения поля зрения использовались аппараты Centerfield II, производства OCULUS Optikgerate GmbH (Германия), с программой пороговой периметрии Threshold 30-2 и Octopus, производства Haag-Streit Diagnostics (Швейцария). В ходе анализа результатов автоматизированной периметрии особое внимание уделялось определению MD и PSD.

Перед проведением офтальмологического обследования осуществлялся детальный сбор информации о жалобах пациентов и их анамнезе. Все офтальмологические исследования выполнялись лично автором в процессе динамического наблюдения за пациентами, которые находились на диспансерном учете.

Визометрия была выполнена на 586 глазах с использованием таблицы Сивцева-Головина, установленной в аппарате Рота. Исследование проводилось монокулярно без предварительной коррекции, включая определение максимальной корригируемой остроты зрения. Для этого учитывались данные авторефрактометрии, полученные на рабочем месте офтальмолога Topcon IS 600, производства Япония, с дистанции 5 метров в условиях, стандартных для измерения изменения остроты зрения.

Тонометрия была выполнена на 586 глазах с использованием тонометра Маклакова с грузами 5,0; 10,0 и 15,0 граммов. До процедуры осуществлялась инстилляционная анестезия с помощью 0,4% раствора оксибупрокаина для обеспечения комфорта пациентов и точности измерений. Целью исследования было определение уровня ВГД. Для расчета значения эластоподъема использовался метод вычитания показателя офтальмотонуса, измеренного грузом 5,0 грамм, из значения, полученного при измерении грузом 15,0 грамм.

Биомикроскопия, проведенная на 586 глазах, осуществлялась при помощи щелевой лампы на рабочем месте офтальмолога Topcon IS 600, производства Япония. В процессе исследования анализировались следующие параметры: состояние конъюнктивы, роговицы, глубина передней камеры глаза и ее содержимое, пигментация края зрачка, реакция зрачка на свет, структура радужки, присутствие новообразованных сосудов на радужке, наличие псевдоэксфолиативных отложений, локализация и характер помутнений в хрусталике, а также состояние стекловидного тела. Основная цель биомикроскопии заключалась в выявлении любых патологических изменений в упомянутых структурах глаза, которые могут влиять на диагностику, результаты обследования и последующее лечение.

Гониоскопия была выполнена на 586 глазах с использованием щелевой лампы на рабочем месте офтальмолога Topcon IS 600, производства Япония, в сочетании с трехзеркальной линзой Гольдмана. В ходе процедуры осуществлялась оценка ширины угла передней камеры глаза, изучались все идентифицируемые зоны, а также анализировался характер и степень пигментации трабекулярной сети. Кроме того, искали наличие новообразованных сосудов. Цель гониоскопии заключалась в выявлении любых изменений в указанных структурах глаза.

Периметрия была проведена на 586 глазах с использованием компьютерного периметра Centerfield II от OCULUS Optikgeräte GmbH (Германия), применяя программу пороговой периметрии Threshold 30-2, а также на аппарате Octopus от Haag-Streit Diagnostics (Швейцария) с программой пороговой периметрии G Dynamic. В процессе анализа результатов САП были определены MD и PSD, что позволяет оценить функциональное состояние зрительного поля.

Офтальмоскопия была проведена на 586 глазах в условиях мидриаза, достигнутого при помощи 1% раствора циклопентолата, с использованием щелевой лампы на рабочем месте офтальмолога Topcon IS 600 (Япония) и трехзеркальной линзы Гольдмана. В процессе осмотра особое внимание уделялось диску зрительного нерва, включая его цвет, размеры, форму, глубину экскавации, а также макулярной зоне и состоянию сосудов сетчатки, что позволяет оценить состояние внутренних структур глаза и выявить возможные патологии.

Спектральная оптическая когерентная томография была выполнена на 586 глазах в офтальмологическом центре «Перспектива». Исследование проводилось с использованием томографа Spectralis OCT от компании Heidelberg Engineering (Германия).

В ходе спектральной оптической когерентной томографии было сфокусировано внимание на морфометрических показателях макулярной зоны и диска зрительного нерва согласно глаукомному протоколу. Анализ охватывал общий профиль макулярной зоны и слой ганглиозных клеток, проверяя наличие

их истончения как показателя степени глаукомного поражения. Также оценивались морфологические изменения в сетчатке, которые могли влиять на структурно-функциональные и гемодинамические параметры глаза. Оценка диска зрительного нерва включала изучение его морфологии: площадь диска зрительного нерва и толщину слоя нервных волокон на диаметре 3,4 мм. Пахиметрия была выполнена в режиме измерения толщины роговицы (Cornea mode) в центральной зоне. Измерения проводились трижды на расстоянии 0,5 мм друг от друга с последующим мануальным определением толщины роговицы для каждого измерения и расчетом среднего значения. Дополнительно, для 140 глаз, размер диска зрительного нерва определялся с использованием конфокальной сканирующей лазерной офтальмоскопии посредством аппарата Heidelberg Retina Tomograph от Heidelberg Engineering (Германия), в офтальмологическом центре «Перспектива».

ЦДК сосудов орбиты и глаза было проведено на 586 глазах. Непосредственно перед проведением ЦДК осуществлялось измерение ВГД и АД у пациентов. Для исследования использовался ультразвуковой сканер общего назначения Toshiba Aplio XG с линейным широкополосным датчиком в диапазоне частот 10–12 МГц и стандартной программой для малых органов. Процедура проводилась автором в медицинском центре «Кемма». Исследование осуществлялось в соответствии с принципом безопасного применения диагностического ультразвука (As Low As Reasonably Achievable) для безопасного применения диагностического ультразвука, придерживаясь режима ограничения интенсивности акустического сигнала, установленного для офтальмологических исследований. Согласно «Руководству пользователя» Toshiba Aplio XG, были соблюдены следующие параметры: механический индекс не более 0,23, тепловой индекс не более 1,0, интенсивность ультразвукового потока (I_{psta}) не более 50 мВ/см², при минимальном времени экспозиции.

В ходе ультразвукового исследования внимание было сосредоточено на изучении следующих топографических и анатомических объектов: глазное

яблоко, ретробульбарное пространство, зрительный нерв, а также сосуды орбиты и глазного яблока. Ключевыми сосудистыми структурами, подлежащими оценке, являлись ГА, ЦАС и ЦВС, а также задние короткие цилиарные артерии, как мЗКЦА, так и лЗКЦА.

Ультразвуковое цветовое доплеровское картирование сосудов глаза осуществлялось согласно утвержденному стандартному методу. В процессе исследования пациент размещался в горизонтальном положении на спине. На верхнее веко закрытого глаза пациента аккуратно устанавливали ультразвуковой датчик, предварительно покрытый контактным гелем для обеспечения лучшей передачи ультразвуковых волн, при этом старались не оказывать излишнее давление на глазное яблоко, чтобы не вызвать дискомфорт или искажение результатов. Полученные данные исследования затем архивировались на жестком диске устройства для последующего анализа и сохранялись на термобумаге для наглядной документации результатов.

В В-режиме ультразвукового исследования, использующем серую шкалу, сканирование проводилось в горизонтальной плоскости. Эта плоскость включала в себя роговицу, глазное яблоко, медиальные и латеральные прямые мышцы глаза, зрительный нерв, а также вершину орбиты. В процессе сканирования выполнялись измерения переднезадней оси глазного яблока, размеров хрусталика, а также толщины сосудистой оболочки, что позволяло получить детальную информацию о внутренней структуре глаза и выявлять возможные патологии.

На этапе подготовки к исследованию кровотока в сосудах орбиты и глазного яблока каждый участник проходил осмотр у терапевта, обеспечивающий оценку общего состояния здоровья и выявление возможных противопоказаний к процедуре. Непосредственно перед началом ультразвукового исследования у всех пациентов проводилось измерение ВГД и АД, что позволяло учитывать эти параметры при анализе результатов исследования кровотока, а также обеспечивало дополнительную безопасность процедуры.

Изучение сосудистой системы глазного яблока и орбиты осуществлялось с применением совместных методик: В-режима в серой шкале для визуализации структур и цветового доплеровского картирования энергии отраженного доплеровского сигнала в сочетании со спектральным доплеровским режимом для анализа кровотока. Цветовое кодирование в цветовом доплеровском картировании позволяло идентифицировать артерии и вены на основе направления движения кровяных элементов относительно ультразвукового датчика. В этой системе кровь, движущаяся к датчику (обычно в артериях), отображалась красным цветом, а поток, удаляющийся от датчика (в венах), — синим цветом. Это давало возможность точно определять тип сосудов и оценивать их функциональное состояние.

Применение цветового и энергетического доплеровского картирования в процессе сканирования через зрительный нерв в области его выхода из глазного яблока и орбитальной части позволило визуализировать потоки крови по ЦАС и ЦВС, проходящие в толще нерва. Опираясь на анатомические структуры, были идентифицированы латеральные и медиальные ЗКЦА и глазная артерия. В последующем, используя импульсно-волновой режим, проводилось определение гемодинамических параметров кровотока в этих сосудах.

Локализация кровотока в глазной артерии осуществлялась, когда пациент направлял взгляд внутрь и вниз, от места изгиба сосуда над зрительным нервом до верхнего угла орбиты, обычно на расстоянии 10-20 мм от заднего полюса глазного яблока. Гемодинамику ЦАС и ЦВС определяли, когда пациент смотрел прямо, внутри ствола зрительного нерва, на 2 мм от заднего полюса. Медиальные и латеральные ЗКЦА идентифицировали при прямом взгляде пациента, параллельно зрительному нерву в его ретробульбарной части, на расстоянии 2–4 мм от проекции ЦАС.

При анализе доплеровского сдвига частот кровотока в сосудах орбиты и глазного яблока использовались такие количественные параметры, как пиковая систолическая скорость кровотока (V_{max} , измеряемая в см/с) и конечная диастолическая скорость кровотока (V_{min} , также в см/с). Для выражения

периферического сопротивления применялся R_i , рассчитываемый по формуле $R_i = (V_{max} - V_{min})/V_{max}$. P_i вычислялся как $P_i = (V_{max} - V_{min}) / ((V_{max} + 2 \cdot V_{min})/3)$. Отношение пиковой систолической скорости к конечной диастолической определялось как V_{max}/V_{min} . Для обеспечения точности и надежности анализа, количественные характеристики кровотока основывались на медианных значениях трех последовательных измерений доплеровского сдвига частот.

Адекватная оценка и коррекция доплеровского угла, необходимые для точного измерения гемодинамических характеристик кровотока, требовали визуализации участка сосуда, имеющего относительно прямолинейное направление.

2.4. Статистическая обработка результатов

Анализ собранных данных проводился в среде «RStudio» версии 1.1.463.0, используя язык программирования R версии 3.5.2 (Вена, Австрия). Для проверки нормальности распределения применялся тест Шапиро-Уилка, гомогенность дисперсий оценивалась с помощью теста Бартлетта. Данные были представлены в виде $M \pm \sigma$ и Me (Q25%; Q75%), где M обозначает среднее значение, σ — стандартное отклонение, Me — медиана, а Q25% и Q75% — первый и третий квартили соответственно. При нормальном распределении параметров для сравнения двух независимых групп применялся t-критерий Стьюдента. В случаях, когда распределение параметров отличалось от нормального, использовался критерий Уилкоксона для попарных сравнений. Для анализа данных наблюдений с учетом различий в возрасте участников применялся ковариационный анализ с поправкой Тьюки для множественных сравнений. При оценке различий эмпирического распределения номинативных данных по сравнению с теоретическим для двумерных таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 Пирсона. Для анализа взаимосвязи между переменными при нормальном распределении использовался коэффициент корреляции Пирсона. В случаях, когда распределение отклонялось от нормального, применялся коэффициент корреляции Спирмена. Для

исследования связи между различными признаками и определения наиболее значимых предикторов применялась биномиальная логистическая регрессия, при этом разработка модели выполнялась на основе однофакторного дисперсионного анализа методом пошагового исключения (ANOVA). Критический уровень значимости (p) для проверки статистических гипотез и при сравнении нескольких групп был установлен на уровне $<0,05$. Для коррекции влияния множественных сравнений на вероятность ошибки I рода использовалась поправка Бенферрони.

ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Анализ факторов риска развития глаукомы и других параметров, используемых в прогнозе глаукомы (клиническая характеристика пациентов)

Сопутствующие заболевания органа зрения, включая катаракту, артефакцию (после неосложненной факоэмульсификации) и ВМД до 2 стадии по классификации AREDS, а также системные сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, гипотензия и сахарный диабет, были неоднородно распределены среди групп исследования ($\chi^2=3553,5$; $p=0,01$; $\times 2=105,7$; $p=1,188e-13$). Результаты распределения этих заболеваний представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Распределение сопутствующей общесоматической патологии по группам

	ПОУГ (n=140)	ПЭГ (n=104)	ОГ (n=116)	Норма (n=125)	«ПЭГ-» (n=101)
АГ	73	70	60	52	32
АГ/ СД	18	8	9	7	6
гипотония	11	11	12	17	5
гипотония/ СД	0	0	0	2	0
нет	32	14	33	43	11
СД	6	1	2	4	1

$\chi^2=3553,5$; $p=0,01$ АГ-артериальная гипертензия, СД- сахарный диабет,

Распределение и ключевые статистические показатели, касающиеся световой чувствительности и возраста участников исследования по различным группам наблюдения, подробно представлены в таблице 3.

Пациенты с ОГ и те, кто находился в пределах нормы, оказались моложе и обладали более высокими показателями светочувствительности сетчатки по сравнению с участниками групп ПОУГ, ПЭГ и «ПЭГ-». Принимая во внимание возраст пациентов, ковариационный анализ выявил, что в группе «ПЭГ-» было зафиксировано более значительное отклонение средней светочувствительности сетчатки на ранних этапах заболевания в сравнении с группами ПОУГ и ПЭГ,

Таблица 2 – Распределение сопутствующей офтальмологической патологии по группам

	ПОУГ (n=140)	ПЭГ (n=104)	ОГ (n=116)	Норма (n=125)	«ПЭГ-» (n=101)
Артифакция	37	22	10	15	13
Артифакция/ ВМД	13	10	2	2	5
ВМД	0	0	4	9	0
Катаракта	64	54	67	51	30
Катаракта/ ВМД	15	16	14	9	6
нет	11	2	19	39	1
$X^2=105,7$; $p=1,188e-13$ ВМД- возрастная макулярная дегенерация					

при р-значениях 0,0130 и 0,00535 соответственно. У пациентов с ОГ наблюдалось более выраженное снижение средней светочувствительности сетчатки по сравнению с группой нормы. Статистический анализ показал различия между группами: Т-значение для сравнения ПОУГ и «ПЭГ-» составило 2,233 с р-значением 0,0130, а Т-значение для сравнения ПЭГ и «ПЭГ-» было 2,561 с р-значением 0,00535. Кроме того, было установлено, что показатель среднего уменьшения светочувствительности сетчатки у пациентов с ОГ был статистически значимо выше, чем в группе нормы (Т-значение ОГ против Нормы = 2,534; р-значение ОГ против Нормы = 0,00578), что подтверждает наличие более выраженного нарушения функции сетчатки у данной категории пациентов. По показателю среднеквадратичного отклонения среднего уровня снижения светочувствительности сетчатки были выявлены статистически значимые различия между всеми группами с диагнозом глаукомы по сравнению с группами без диагноза глаукомы. Также было обнаружено, что в группе ОГ данный показатель был меньше, чем в группе «ПЭГ-». Это соответствует ожиданиям, поскольку среднеквадратичное отклонение среднего уровня снижения светочувствительности сетчатки обладает большей диагностической значимостью при начальных периметрических дефектах, характерных для глаукомы [6]. Ожидаемо уровни ВГД будут различаться между группами, что

Таблица 3 – Возраст пациентов и глобальные индексы светочувствительности сетчатки на момент выявления заболевания

Диагноз	Возраст (лет)	MD (dB)	PSD (dB)
ПОУГ (n=140)	69,7 (64,1;76,1); 69,7±9,0	-1,59 (-3,19;-2,14); -2,15±2,94	3,29 (2,60;4,4); 3,53±1,34
ПЭГ (n=104)	70,2 (67,1;76,6); 7 1,2±6,6	-1,65 (-3,36;-2,40); -2,40±3,59	3,47 (2,65;3,73); 3,73±1,62
ОГ (n=116)	64,3 (60,1;68,6); 64,3±8,4	-0,18 (-1,00;-0,27); -0,27±1,39	2,47 (1,96;3,07) 2,52±0,89
Норма (n=125)	63,6 (58,7;68,6); 63,7±8,3	-0,70 (-2,10 ;0,21); -1,07±1,95	2,62 (2,1;3,3); 2,76±1,03
«ПЭГ-» (n=101)	69,6 (65,4;75,0); 70,2±7,3	-1,0 (-2,18;-1,26); -1,26±2,38	2,86 (2,49;3,61); 3,12±1,08
Статистическая значимость	$W_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=6522$; $p_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,16$ $W_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=11108$; $p_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=4,063e-07$ $W_{\text{ПОУГ vs N}}=12208$; $p_{\text{ПОУГ vs N}}=2,844e-08$ $W_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=3814$; $p_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,92$ $W_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=9124,5$; $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=5,373e-11$ $W_{\text{ПЭГ vs N}}=9942$; $p_{\text{ПЭГ vs N}}=5,39e-12$ $W_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=3171,5$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,26$ $W_{\text{ОГ vs N}}=7673$; $p_{\text{ОГ vs N}}=0,43$ $W_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=1843$; $p_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=8,46e-06$ $W_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=1897,5$; $p_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=1,744e-06$	$T_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=-0,554$; $p_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,71024$ $T_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=-4,972$; $p_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=1$ $T_{\text{ПОУГ vs N}}=-2,464$; $p_{\text{ПОУГ vs N}}=0,99298$ $T_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=2,233$; $p_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,0130$ $T_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=-5,089$; $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=1$ $T_{\text{ПЭГ vs N}}=-2,778$; $p_{\text{ПЭГ vs N}}=0,99717$ $T_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=2,561$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,00535$ $T_{\text{ОГ vs N}}=2,534$; $p_{\text{ОГ vs N}}=0,00578$ $T_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=-1,709$; $p_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,95600$ $T_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=0,254$; $p_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=0,39978$	$T_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=1,235$; $p_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,10876$ $T_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=6,031$; $p_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=1,53e-09$ $T_{\text{ПОУГ vs N}}=4,122$; $p_{\text{ПОУГ vs N}}=2,17e-05$ $T_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=-1,955$; $p_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,9744$ $T_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=6,693$; $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=2,76e-11$ $T_{\text{ПЭГ vs N}}=4,935$; $p_{\text{ПЭГ vs N}}=5,36e-07$ $T_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=-2,825$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,99755$ $T_{\text{ОГ vs N}}=-1,956$; $p_{\text{ОГ vs N}}=0,97453$ $T_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=2,792$; $p_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,00271$ $T_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=1,287$; $p_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=0,09936$

подтверждается данными в таблице 4. Это соответствует результатам предыдущих исследований [61, 63], в которых было показано, что пиковые, минимальные и средние значения ВГД значительно отличаются между собой. В нашем исследовании для анализа использовалось среднее значение ВГД, полученное из шести измерений (утром и вечером на протяжении трех дней), чтобы обеспечить наиболее точную и объективную оценку. На начальном этапе заболевания ВГД было статистически выше в группах ПОУГ, минимальные и средние значения ВГД значительно отличаются между собой. В нашем исследовании для анализа использовалось среднее значение ВГД, полученное

Таблица 4 – Распределение уровня ВГД по группам наблюдения, на момент верификации диагноза и включения в исследование (данные эластотонометрии*)

ВГД (мм рт.ст.)	ПОУГ (n=140)	ПЭГ (n=104)	ОГ (n=116)	Норма (n=125)	«ПЭГ-» (n=101)	Статистическая значимость
P ₁₀ **	25 (24;27) 25,63±2,6	25,35 (24;27,7) 25,79±3,3	25 (24;26); 25,08±1,8	23 (21,1;24); 22,81±2,1	23 (21;24,5); 22,81±2,2	W _{ПОУГ vs ПЭГ} =6893; p _{ПОУГ vs ПЭГ} =0,47 W _{ПОУГ vs ОГ} =8998; p _{ПОУГ vs ОГ} =0,13 W _{ПОУГ vs N} ; p _{ПОУГ vs N} =2,2e-16 W _{ПОУГ vs «ПЭГ-»} =6195,5; p _{ПОУГ vs «ПЭГ-»} =2,5e-11 W _{ПЭГ vs ОГ} =6926,5; p _{ПЭГ vs ОГ} =0,055 W _{ПЭГ vs N} =10182; p _{ПЭГ vs N} =1,377e-13 W _{ПЭГ vs «ПЭГ-»} =4436,5; p _{ПЭГ vs «ПЭГ-»} =1,045e-8 W _{ОГ vs N} =11684; p _{ОГ vs N} =2,2e-16 W _{ОГ vs «ПЭГ-»} =5065,5; p _{ОГ vs «ПЭГ-»} =3,682e-10 W _{N vs «ПЭГ-»} =3404; p _{N vs «ПЭГ-»} =0,918
P ₅	17,0 (16,0;18,0);7 ,24±1,7	17,0 (15,5;18,1); 16,99±2,0	18,25 (17;19,1); 18,18±1,9	17 (16;17,5); 16,85±1,6	16,1 (15;17,5); 16,48±1,52	W _{ПОУГ vs ПЭГ} =7926; p _{ПОУГ vs ПЭГ} =0,23 W _{ПОУГ vs ОГ} =5643; p _{ПОУГ vs ОГ} =2,57e-0,5 W _{ПОУГ vs N} =9982,5; p _{ПОУГ vs N} =0,04 W _{ПОУГ vs «ПЭГ-»} =4873,5; p _{ПОУГ vs «ПЭГ-»} =0,003 W _{ПЭГ vs ОГ} =3934,5; p _{ПЭГ vs ОГ} =8,44e-0,6 W _{ПЭГ vs N} =6709,5; p _{ПЭГ vs N} =0,67 W _{ПЭГ vs «ПЭГ-»} =3254,5; p _{ПЭГ vs «ПЭГ-»} =0,15 W _{ОГ vs N} =10454; p _{ОГ vs N} =2,95e-0,9 W _{ОГ vs «ПЭГ-»} =4840,5; p _{ОГ vs «ПЭГ-»} =4,66e-0,8 W _{N vs «ПЭГ-»} =3897,5; p _{N vs «ПЭГ-»} =0,152
P ₁₀	22,0 (21,0;24,0); 22,0±1,88	22,0 (20,88;24,0); 22,46±2,19	23,6 (22,1;25,0); 23,69±1,9	22,3 (21,2;23,5); 22,33±1,6	21,5 (20,0;23); 21,68±1,7	W _{ПОУГ vs ПЭГ} =7442,5; p _{ПОУГ vs ПЭГ} =0,76 W _{ПОУГ vs ОГ} =5220,5; p _{ПОУГ vs ОГ} =8,28e-0,7 W _{ПОУГ vs N} =8967; p _{ПОУГ vs N} =0,72 W _{ПОУГ vs «ПЭГ-»} =4778,5; p _{ПОУГ vs «ПЭГ-»} =0,008 W _{ПЭГ vs ОГ} =3958,5; p _{ПЭГ vs ОГ} =1,06e-05 W _{ПЭГ vs N} =6510,5; p _{ПЭГ vs N} =0,98 W _{ПЭГ vs «ПЭГ-»} =3432; p _{ПЭГ vs «ПЭГ-»} =0,03 W _{ОГ vs N} =10366; p _{ОГ vs N} =-7,68e-09 W _{ОГ vs «ПЭГ-»} =4980,5; p _{ОГ vs «ПЭГ-»} =3,08e-09 W _{N vs «ПЭГ-»} =4239; p _{N vs «ПЭГ-»} =0,01
P ₁₅	27,0 (26,0); 27,64±2,0	27,0 (25,95;29); 27,65±2,4	29,0 (27,5;30,1); 28,89±1,9	27,1 (26,3;29,0); 27,52±1,7	27,0 (25,8;28); 26,99±1,9	W _{ПОУГ vs ПЭГ} =7490; p _{ПОУГ vs ПЭГ} =0,69 W _{ПОУГ vs ОГ} =5059; p _{ПОУГ vs ОГ} =1,96e-07 W _{ПОУГ vs N} =8759,5; p _{ПОУГ vs N} =0,98 W _{ПОУГ vs «ПЭГ-»} =4519; p _{ПОУГ vs «ПЭГ-»} =0,05 W _{ПЭГ vs ОГ} =3945,5; p _{ПЭГ vs ОГ} =9,40e-06 W _{ПЭГ vs N} =6347; p _{ПЭГ vs N} =0,75 W _{ПЭГ vs «ПЭГ-»} =3248,5; p _{ПЭГ vs «ПЭГ-»} =0,15 W _{ОГ vs N} =10212; p _{ОГ vs N} =3,99e-08 W _{ОГ vs «ПЭГ-»} =4858; p _{ОГ vs «ПЭГ-»} =3,35e-08 W _{N vs «ПЭГ-»} =4050; p _{N vs «ПЭГ-»} =0,05
Эластоподъ ем	10,4 (9,5;11,0); 10,4±1,1	10,5 (10,0;11,5); 10,6±1,2	10,9 (10,0;11,9); 10,7±1,4	10,9 (10,0;11,5); 10,6±1,4	11 (9,5;11,2); 10,5±1,1	W _{ПОУГ vs ПЭГ} =6317; p _{ПОУГ vs ПЭГ} =0,07 W _{ПОУГ vs ОГ} =6838; p _{ПОУГ vs ОГ} =0,02 W _{ПОУГ vs N} =7584; p _{ПОУГ vs N} =0,06 W _{ПОУГ vs «ПЭГ-»} =3434,5; p _{ПОУГ vs «ПЭГ-»} =0,24 W _{ПЭГ vs ОГ} =5746; p _{ПЭГ vs ОГ} =0,54 W _{ПЭГ vs N} =6431,5; p _{ПЭГ vs N} =0,89 W _{ПЭГ vs «ПЭГ-»} =2961; p _{ПЭГ vs «ПЭГ-»} =0,71 W _{ОГ vs N} =7537; p _{ОГ vs N} =0,59 W _{ОГ vs «ПЭГ-»} =3456; p _{ОГ vs «ПЭГ-»} =0,37 W _{N vs «ПЭГ-»} =3537,5; p _{N vs «ПЭГ-»} =0,75
Статистическая значимость	V _{0 vs 10} =8693; p _{0 vs 10} =2,2e-16	V _{0 vs 10} =4042; p _{0 vs 10} =1,138e-12	V _{0 vs 10} =4303; p _{0 vs 10} =2,15e-08	V _{0 vs 10} =2935,5; p _{0 vs 10} =0,02	V _{0 vs 10} =900,5; p _{0 vs 10} =0,003	С учетом поправки Бенферрони на множественные сравнения критический p-уровень значимости принят 0,005
С учетом поправки Бенферрони на множественные сравнения критический p-уровень значимости принят 0,016 *Модифицированная эластотонометрия по Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А., грузом 5; 10; 15 гр. [1] **Выявление заболевания P ₁₀						

из шести измерений (утром и вечером на протяжении трех дней), чтобы обеспечить наиболее точную и объективную оценку. На начальном этапе

заболевания ВГД было статистически выше в группах ПОУГ, ПЭГ и ОГ. Под воздействием гипотензивной терапии ВГД значительно уменьшилось с ≈ 25 мм рт.ст. до ≈ 22 мм рт.ст. К моменту включения в исследование наибольший уровень ВГД фиксировался у пациентов с ОГ, достигая 23,6 (22,1; 25,0); $23,69 \pm 1,9$ мм рт.ст. Эластоподъем, отражающий упругость фиброзной оболочки глазного яблока, хоть и был ниже в группе ПОУГ с учетом возраста пациентов по сравнению с другими группами, оставался в пределах нормы (рис. 1).

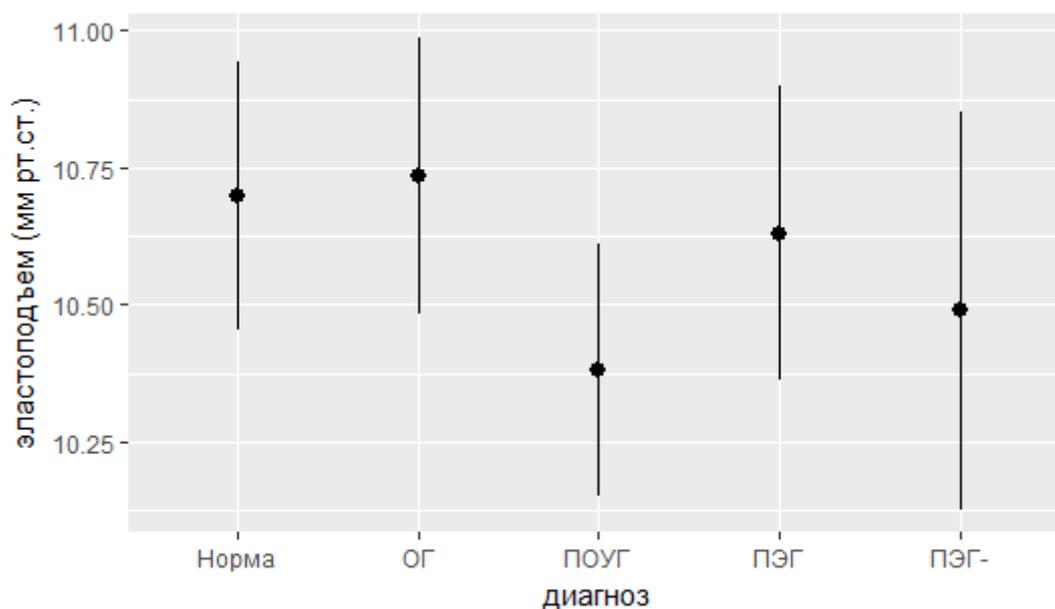


Рисунок 1 – 95% доверительные интервалы эластоподъема по группам наблюдения с учетом возраста пациентов

В момент диагностирования заболевания центральная толщина роговицы у всех пациентов составляла 543 (523; 562) мкм с средним значением $541,8 \pm 30,7$ мкм. Распределение по группам и статистическая значимость отличий представлены в таблице 5. С момента включения пациентов в диспансерный учет, в группах с ПОУГ и ПЭГ наблюдалось статистически значимое уменьшение ЦТР на 6 и 4 мкм соответственно.

Это изменение, вероятно, связано с применением гипотензивной терапии, что подтверждается значениями V для ПОУГ равным 4785 с р-значением $7,993e-10$ и V для ПЭГ равным 1947 с р-значением 0,01.

На момент включения в исследование МНОЗ и МКОЗ, рефракция, кератометрия, а также ПЗО глазного яблока представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 5 – ЦТР по группам наблюдения, на момент верификации диагноза и включения в исследование

Отличий по группам наблюдения с учетом возраста не выявлено $p > 0,05$	ПОУГ (n=140)	ПЭГ (n=104)	ОГ (n=116)	Норма (n=125)	«ПЭГ-» (n=101)
ЦТР в начале заболевания	546 (533;562) 545±28	532 (515;550) 534±31	549 (526;567) 546±27	542 (518;563) 540±32	535 (519;560) 538±34
ЦТР на момент включения в исследование	541 (525;558) 539±28	530 (514;546) 530±29	548 (526;564) 545±28	543 (519;563) 542±29	540 (518;554)55 4±28
Статистическая значимость на момент диагностирования и включения в исследование.	V=4785; p=7,993e-10	V=1947; p=0,01	t=1,7051; p=0,09	t=-1,59; p=0,11	t=0,523; p=0,60

МНОЗ статистически значимо не отличалась между группами, в то время как МКОЗ оказалась чуть ниже в группах ПОУГ и ПЭГ, приближаясь к 1,0, в сравнении с ОГ и нормой. Рефракция демонстрировала значимые различия

Таблица 6 – Острота зрения, и рефракция по группам на момент включения в исследование

Диагноз	МНОЗ	МКОЗ	Рефракция (D)
ПОУГ (n=140)	0,5 (0,3;0,7); 0,49±0,28	0,9 (0,7;1); 0,82±0,19	0,0 (-1,5;1,0); -0,39±2,17
ПЭГ (n=104)	0,5 (0,3;0,7); 0,49±0,27	0,9 (0,7;1,0); 0,82±0,2	0,25 (-1,0;1,25); 0,20±1,76
ОГ (n=116)	0,5 (0,2;0,7); 0,51±0,31	1,0 (0,9;1,0); 0,91±0,14	0,0 (-1,0;1,8); 0,10±2,13
Норма (n=125)	0,7 (0,3;0,8); 0,56±0,33	1,0 (0,8;1,0); 0,90±0,14	0,0 (-1,0;0,75); -0,29±2,28
«ПЭГ-» (n=101)	0,5 (0,25;0,7); 0,5±0,29	0,9 (0,7;1,0); 0,85±0,17	0,75 (-0,5;1,5); 0,59±2,10
Статистическая значимость	W _{ПОУГ vs ПЭГ} =7264,5; p _{ПОУГ vs ПЭГ} =0,97 W _{ПОУГ vs ОГ} =7832; p _{ПОУГ vs ОГ} =0,62 W _{ПОУГ vs N} =7432,5; p _{ПОУГ vs N} =0,03 W _{ПОУГ vs «ПЭГ-»} =3752; p _{ПОУГ vs «ПЭГ-»} =0,7 W _{ПЭГ vs ОГ} =3883; p _{ПЭГ vs ОГ} =0,75 W _{ПЭГ vs N} =5605; p _{ПЭГ vs N} =0,07 W _{ПЭГ vs «ПЭГ-»} =2799; p _{ПЭГ vs «ПЭГ-»} =0,82 W _{ОГ vs N} =6507,5; p _{ОГ vs N} =0,16 W _{ОГ vs «ПЭГ-»} =3221,5; p _{ОГ vs «ПЭГ-»} =0,91 W _{N vs «ПЭГ-»} =3855,5; p _{N vs «ПЭГ-»} =0,19	W _{ПОУГ vs ПЭГ} =7156; p _{ПОУГ vs ПЭГ} =0,81 W _{ПОУГ vs ОГ} =5536; p _{ПОУГ vs ОГ} =2,5e-06 W _{ПОУГ vs N} =6502; p _{ПОУГ vs N} =0,00013 W _{ПОУГ vs «ПЭГ-»} =3440; p _{ПОУГ vs «ПЭГ-»} =0,2 W _{ПЭГ vs ОГ} =4316,5; p _{ПЭГ vs ОГ} =6,49e-05 W _{ПЭГ vs N} =5030; p _{ПЭГ vs N} =0,001 W _{ПЭГ vs «ПЭГ-»} =2619; p _{ПЭГ vs «ПЭГ-»} =0,36 W _{ОГ vs N} =7806,5; p _{ОГ vs N} =0,23 W _{ОГ vs «ПЭГ-»} =3857,5; p _{ОГ vs «ПЭГ-»} =0,01 W _{N vs «ПЭГ-»} =3929,5; p _{N vs «ПЭГ-»} =0,09	W _{ПОУГ vs ПЭГ} =6138; p _{ПОУГ vs ПЭГ} =0,03 W _{ПОУГ vs ОГ} =6915; p _{ПОУГ vs ОГ} =0,04 W _{ПОУГ vs N} =8467,5; p _{ПОУГ vs N} =0,65 W _{ПОУГ vs «ПЭГ-»} =2800; p _{ПОУГ vs «ПЭГ-»} =0,003 W _{ПЭГ vs ОГ} =5972; p _{ПЭГ vs ОГ} =0,89 W _{ПЭГ vs N} =7260,5; p _{ПЭГ vs N} =0,12 W _{ПЭГ vs «ПЭГ-»} =2485,5; p _{ПЭГ vs «ПЭГ-»} =0,17 W _{ОГ vs N} =7954; p _{ОГ vs N} =0,19 W _{ОГ vs «ПЭГ-»} =2824; p _{ОГ vs «ПЭГ-»} =0,22 W _{N vs «ПЭГ-»} =2563; p _{N vs «ПЭГ-»} =0,006
С учетом поправки Бенферрони на множественные сравнения критический p-уровень значимости принят 0,005			
При сравнении всех групп $p > 0,005$			

только между ПОУГ и «ПЭГ-», причем в последней группе наблюдалась большая гиперметропия на уровне около 0,75 диоптрий ($W=2800$; $p=0,003$).

Кератометрические показатели и ПЗО оказались сопоставимы между всеми группами, с p -значением более 0,005 таблица 7.

Таблица 7 – Кератометрия и ПЗО на момент включения в исследование

	Кератометрия (D)	Кератометрия (мм)	ПЗО (мм)
ПОУГ (n=140)	44,75 (44;45,5); 44,73±1,3	7,55 (7,41;7,66); 7,54±0,22	23,65 (23,00;24,8); 23,90±1,27
ПЭГ (n=104)	44,5 (43,5;45,25); 44,46±1,5	7,58 (7,45;7,76); 7,60±0,28	23,75 (23,20;24,32); 23,83±1,03
ОГ (n=116)	44,62 (43,75;46,0); 44,7±1,5	7,55 (7,34;7,7); 7,58±0,28	23,70 (23,07;24,20); 23,69±1,00
Норма (n=125)	44,5 (43,75;45,25); 44,5±1,27	7,54 (7,42;7,70); 7,56±0,24	23,80 (23,30;24,40); 23,80±1,06
«ПЭГ-» (n=101)	44,0 (43,25;45,25); 44,31±1,5	7,66 (7,44;7,82); 7,62±0,25	23,80 (23,30;24,45); 23,78±1,10
С учетом поправки Бенферрони на множественные сравнения критический p -уровень значимости принят 0,005 При сравнении всех групп $p > 0,005$			

Продолжительность наблюдения и гипотензивная терапия

Средний срок наблюдения для всех групп с момента постановки диагноза составил 3,55 года (с медианным интервалом от 1,0 до 5,7 года) и среднеквадратичным отклонением $4,33 \pm 4,3$ года. Распределение продолжительности наблюдения по разным группам отображено в таблице 8. Как и ожидалось, продолжительность наблюдения за здоровыми пациентами и пациентами с ОГ была меньше по сравнению с другими группами.

Уровень офтальмотонуса на момент включения в исследование заметно уменьшился в группах, получавших лечение, что подтверждается данными в таблице 4. В течение периода наблюдения у пациентов была усилена терапия, при этом распределение применяемой терапии как на начальном этапе

Таблица 8 – Продолжительность наблюдения по группам

	ПОУГ (n=140)	ПЭГ (n=104)	ОГ (n=116)	Норма (n=125)	«ПЭГ-» (n=101)
Продолжительность наблюдения (лет)	4,9 (2,6;6,6); 5,84±5,0	4,7 (2,1;6,4); 5,31±4,4	3,3 (0,9;5,1); 3,96±3,8	1,1 (0,1;3,9); 2,20±2,4	3,2 (0,9;4,9);4, 22±4,6
Статистическая значимость	$W_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=7569$; $p_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,59$ $W_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=10243$; $p_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=0,0003$ $W_{\text{ПОУГ vs N}}=13580$; $p_{\text{ПОУГ vs N}}=8,65e-15$ $W_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=4902$; $p_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,003$ $W_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=7324$; $p_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=0,006$ $W_{\text{ПЭГ vs N}}=9770,5$; $p_{\text{ПЭГ vs N}}=5,53e-11$ $W_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=3506,5$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,01$ $W_{\text{ОГ vs N}}=9381,5$; $p_{\text{ОГ vs N}}=7,98e-05$ $W_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=3185$; $p_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,98$ $W_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=2392,5$; $p_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=0,001$				
С учетом поправки Бенферрони на множественные сравнения критический р-уровень значимости принят 0,005					

заболевания, так и на момент включения в исследование, детализировано представлено в таблицах 9 и 10. На начальном этапе лечения было применено 11 разных комбинаций терапии, а оперативное лечение СТЭ было выполнено 9 пациентам: 5 из группы ПЭГ, 2 из группы ПОУГ и одному пациенту с ОГ. К моменту включения в исследование число разнообразных комбинаций медикаментозного и оперативного лечения увеличилось до 18.

Таблица 9 – Терапия на старте заболевания

	ПОУГ (n=140)	ПЭГ (n=104)	ОГ (n=116)	Норма (n=125)	«ПЭГ-» (n=101)
АМ	1	1	0	0	1
ББ	62	35	22	0	11
ББ/АМ	2	0	0	0	1
ББ/ИКА	4	2	1	0	3
ББ/ПГ	1	5	0	0	1
ББ/ПГ/ИКА	2	4	0	0	1
ББ/ПГ/ИКА/АМ	0	1	0	0	0
ББ/СТЭ	2	1	2	0	0
нет	1	20	45	125	19
ПГ	64	32	47	0	18
СТЭ	0	4	0	0	0
$X^2=356,51$; $p=2,2e-16$ АМ-адрено миметики, ББ-бета блокаторы, ИКА-ингибиторы карбоангидразы, ПГ-аналоги простагландинов, СТЭ-синустрабекулэктомия					

Оперативное вмешательство было проведено на 31 глазу, в том числе на 17 глазах с ПЭГ, 8 глазах с ПОУГ, 5 глазах в группе «ПЭГ-», и на одном глазу у пациента с ОГ.

Таблица 3 – Терапия в момент включения в исследование

	ПОУГ (n=140)	ПЭГ (n=104)	ОГ (n=116)	Норма (n=125)	«ПЭГ-» (n=101)
ББ/ ИКА	2	0	0	0	0
ББ/ ИКА/ АМ/ СТЭ	0	1	0	0	0
ББ/ ПГ	42	16	14	0	6
ББ/ ПГ/ АМ	2	0	0	0	0
ББ/ ПГ/ ИКА	45	28	10	0	7
ББ/ ПГ/ ИКА/ АМ	0	2	2	0	1
ББ/ ПГ/ ИКА/ АМ/ НГСЭ	1	1	0	0	1
ББ/ ПГ/ ИКА/ АМ/ СТЭ	0	4	0	0	1
ББ/ ПГ/ ИКА/ АМ/ СТЭ/ НГСЭ	1	1	0	0	1
ББ/ ПГ/ ИКА/ СТЭ	3	2	0	0	1
ББ/ ПГ/ СТЭ	1	2	0	0	0
НГСЭ	0	1	0	0	0
нет	0	1	55	125	18
ПГ	41	40	32	0	18
ПГ/ ИКА	0	0	2	0	0
ПГ/ НГСЭ	0	1	0	0	0
ПГ/ СТЭ	2	1	0	0	1
СТЭ	0	3	1	0	0
$X^2=438,89$; $p=2,2e-16$ АМ-адрено миметики, ББ-бета блокаторы, ИКА-ингибиторы карбоангидразы, ПГ-аналоги простагландинов, СТЭ-синустрабекулэктомия, НГСЭ-непроникающая глубокая склерэктомия					

Таким образом, пациенты всех пяти групп наблюдения были относительно сопоставимы по структурно-функциональным параметрам, однако они различались по применяемой терапии заболевания и наличию сопутствующей офтальмологической и общесоматической патологии.

3.2. Анализ структурно-функциональных характеристик

3.2.1. Функциональные изменения

С начала заболевания до включения в исследование светочувствительность сетчатки изменилась во всех группах. За 4,9 (2,6;6,6) года; $5,84 \pm 5,0$ года MD статистически значимо уменьшилось, а PSD увеличилось в группе ПОУГ. В

группах ПЭГ и ОГ MD уменьшилось за 4,7 (2,1;6,4); 5,31±4,4 и 3,3 (0,9;5,1); 3,96±3,8 года соответственно. В группе здоровых PSD незначительно уменьшилось за 1,1 (0,1;3,9); 2,20±2,4 года, что может быть связано с эффектом «научения». В группе «ПЭГ-» за 3,2 (0,95;4,9); 4,22±4,6 года MD уменьшилось незначительно, но статистически значимо.

Для пациентов, проходивших наблюдение более года (n=413), в среднем изменения светочувствительности сетчатки за год составили по MD – 0,13 (-0,43;0,04); -0,24±0,68 dB, а по PSD – 0,00 (-0,17;0,17); -0,001±0,54dB. Изменения светочувствительности сетчатки в течение года варьировались в зависимости от группы. В группе ПОУГ (n=129) изменения составили: по MD -0,23 (-0,58;0,0); -0,31±0,59 dB и по PSD 0,05 (-0,08;0,28); 0,15±0,52 dB. В группе ПЭГ (n=88) наблюдались изменения: MD -0,32 (-0,69;0,0); -0,45±0,72 dB и PSD 0,0025 (-0,12;0,0001); 0,0001±0,42 dB. Для ОГ (n=86) и нормы (n=69) изменения были менее заметны: по MD -0,03 (-0,21;0,08); -0,02±0,46 dB, PSD -0,01 (-0,25;0,05); -0,1±0,35 dB и MD 0,0 (-0,3;0,1); -0,05±0,53 dB, PSD -0,03 (-0,23;0,0); -0,17±0,76 dB соответственно. В группе «ПЭГ-» (n=41) за год светочувствительность сетчатки изменилась на MD -0,14 (-0,39;0,05); -0,34±1,1 dB и PSD 0,0 (-0,16;0,13); 0,01±0,55 dB. Несмотря на значительное уменьшение ВГД благодаря гипотензивной терапии в случаях обеих форм глаукомы, прогрессирование глаукомного процесса продолжалось. При этом, скорость прогрессирования оказалась выше в случае ПЭГ. Статистическая значимость этого различия представлена в таблице 11. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для выявления причин более быстрого прогрессирования глаукомного процесса при ПЭГ.

На момент включения в исследование, с учетом возраста пациентов, были выявлены статистически значимые различия: MD оказался выше в группе «ПЭГ-» по сравнению с группами ПОУГ и ПЭГ, в то время как PSD был ниже в группах без глаукомы по сравнению с ПОУГ и ПЭГ.

Показатель PSD в группах ПОУГ и ПЭГ был сопоставим, так же как и между группами ОГ и нормы. Однако у пациентов с «ПЭГ-» PSD был значительно

выше по сравнению с пациентами без глаукомы, при этом не показывая различий с ПОУГ и ПЭГ, что контрастирует с данными по MD. Такое несоответствие, вероятно, может быть объяснено различной чувствительностью и специфичностью этих характеристик на начальных этапах развития глаукомы.

Таблица 11 – Светочувствительность сетчатки на момент включения в исследование и статистическая значимость в сравнении с началом заболевания

Диагноз	MD (dB)	PSD (dB)	Статистическая значимость при сравнении с выявлением заболевания
ПОУГ (n=140)	-2,78 (-4,88;-1,37); -3,85±4,26	3,38 (2,50;5,20); 4,10±2,33	$V_{MD}=6594$; $p_{MD}=5,981e-11$ $V_{PSD}=2657,5$; $p_{PSD}=0,0016$
ПЭГ (n=104)	-2,54 (-5,64;-1,4); -4,79±5,98	3,23 (2,43;5,50); 4,00±2,14	$V_{MD}=3332$; $p_{MD}=1,98e-09$ $V_{PSD}=1922,5$; $p_{PSD}=0,3145$
ОГ (n=116)	-0,4 (-1,11;0,10); -0,59±1,39	2,20 (1,68;2,69) 2,30±0,77	$V_{MD}=2582,5$; $p_{MD}=0,01774$ $V_{PSD}=2336$; $p_{PSD}=0,074$
Норма (n=125)	-0,66 (-2,10 ;0,11); -1,12±1,82	2,30 (1,86;2,94); 2,48±1,05	$V_{MD}=1298,5$; $p_{MD}=0,74$ $V_{PSD}=1902$; $p_{PSD}=0,0009$
«ПЭГ-» (n=101)	-1,4 (-2,59;-0,44); -1,96±2,19	2,88 (2,40;3,62); 3,16±1,38	$V_{MD}=712,5$; $p_{MD}=0,02$ $V_{PSD}=525$; $p_{PSD}=0,73$
Статистическая значимость	$T_{ПОУГ \text{ vs } ПЭГ}=-1,75$; $p_{ПОУГ \text{ vs } ПЭГ}=0,959$ $T_{ПОУГ \text{ vs } ОГ}=-6,138$; $p_{ПОУГ \text{ vs } ОГ}=1,0$ $T_{ПОУГ \text{ vs } N}=-4,951$; $p_{ПОУГ \text{ vs } N}=1,0$ $T_{ПОУГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=3,3$; $p_{ПОУГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=3,8e-4$ $T_{ПЭГ \text{ vs } ОГ}=-7,270$; $p_{ПЭГ \text{ vs } ОГ}=1,0$ $T_{ПЭГ \text{ vs } N}=-6,178$; $p_{ПЭГ \text{ vs } N}=1,0$ $T_{ПЭГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=4,587$; $p_{ПЭГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=2e-06$ $T_{ОГ \text{ vs } N}=1,246$; $p_{ОГ \text{ vs } N}=0,106668$ $T_{ОГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=-1,51$; $p_{ОГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=0,934$ $T_N \text{ vs } «ПЭГ-»=-0,552$; $p_N \text{ vs } «ПЭГ-»=0,7094$	$T_{ПОУГ \text{ vs } ПЭГ}=-0,598$; $p_{ПОУГ \text{ vs } ПЭГ}=0,72506$ $T_{ПОУГ \text{ vs } ОГ}=7,709$; $p_{ПОУГ \text{ vs } ОГ}=3,11e-14$ $T_{ПОУГ \text{ vs } N}=6,907$; $p_{ПОУГ \text{ vs } N}=7,07e-12$ $T_{ПОУГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=-3,525$; $p_{ПОУГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=0,99$ $T_{ПЭГ \text{ vs } ОГ}=6,539$; $p_{ПЭГ \text{ vs } ОГ}=7,26e-11$ $T_{ПЭГ \text{ vs } N}=5,774$; $p_{ПЭГ \text{ vs } N}=6,58e-09$ $T_{ПЭГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=-2,898$; $p_{ПЭГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=0,998$ $T_{ОГ \text{ vs } N}=-0,887$; $p_{ОГ \text{ vs } N}=0,81227$ $T_{ОГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=2,589$; $p_{ОГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=0,00494$ $T_N \text{ vs } «ПЭГ-»=1,916$; $p_N \text{ vs } «ПЭГ-»=0,02793$	Статистическая значимость изменений за год. $W_{ПОУГ \text{ vs } ПЭГ}=6342$; $p_{ПОУГ \text{ vs } ПЭГ}=0,14$ $W_{ПОУГ \text{ vs } ОГ}=4192,5$; $p_{ПОУГ \text{ vs } ОГ}=0,002$ $W_{ПОУГ \text{ vs } N}=3555,5$; $p_{ПОУГ \text{ vs } N}=0,01$ $W_{ПОУГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=1744$; $p_{ПОУГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=0,001$ $W_{ПЭГ \text{ vs } ОГ}=2428$; $p_{ПЭГ \text{ vs } ОГ}=4,46e-05$ $W_{ПЭГ \text{ vs } N}=2067$; $p_{ПЭГ \text{ vs } N}=0,0006$ $W_{ПЭГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=997$; $p_{ПЭГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=4,49e-05$ $W_{ОГ \text{ vs } N}=3240$; $p_{ОГ \text{ vs } N}=0,32$ $W_{ОГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=1622$; $p_{ОГ \text{ vs } «ПЭГ-»}=0,46$ $W_N \text{ vs } «ПЭГ-»=1164$; $p_N \text{ vs } «ПЭГ-»=0,12$
	С учетом поправки Бенферрони на множественные сравнения критический p-уровень значимости принят 0,005		

Со времени выявления заболевания до момента включения в исследование показатель MD слегка уменьшился, но его значения оставались сравнимы с

остальными группами на том же уровне. Однако MD в группе ОГ снизился более значительно и перестал отличаться от группы нормы. В то же время, показатель PSD в группах с глаукомой увеличился со времени выявления заболевания, в то время как в группах ОГ и нормы он остался без изменений, хотя в абсолютных значениях немного уменьшился. В группе «ПЭГ-» PSD остался на прежнем уровне и в итоге стал статистически значимо отличаться как от группы с нормой, так и от других групп.

С момента выявления заболевания до момента включения в исследование статистически значимые изменения по показателю MD были зафиксированы во всех группах, кроме группы нормы. В отношении показателя PSD статистически значимые изменения или тенденции к изменениям наблюдались в группах ПОУГ и ОГ, а также в группе нормы. Однако, в группе ПОУГ было зафиксировано увеличение PSD, тогда как в группах нормы и ОГ произошло его снижение.

Динамика показателей светочувствительности сетчатки за год показала статистически значимые изменения как в группах с глаукомой, так и без неё. Однако для состояний, потенциально угрожающих развитием глаукомы (у пациентов с ОГ и «ПЭГ-»), наблюдается тенденция к снижению светочувствительности сетчатки. Это поднимает важный вопрос о том, в какой момент следует принимать решение о диагностировании и начале лечения.

3.2.3 Структурные изменения

В таблице 12 представлены средние данные и данные по сегментам для толщины СНВС и ДЗН. В литературе отмечается взаимосвязь толщины СНВС с размером ДЗН [35, 44, 59, 60], в нашем исследовании размеры ДЗН были сопоставимы между всеми группами, как по данным ОСТ, так и по данным конфокальной сканирующей лазерной офтальмоскопии. С учетом возраста пациентов, статистически значимое увеличение толщины СНВС наблюдалось только в группе «ПЭГ-» по сравнению с ПОУГ и ПЭГ. Это соответствует функциональным различиям, выявленным по показателю MD.

Таблица 4 – Распределение толщины СНВС по группам наблюдения на момент включения в исследование (данные ОСТ)

Диагноз	среднее СНВС	Нижний сегмент СНВС	Верхний сегмент СНВС	Носовой сегмент СНВС	Височный сегмент СНВС
ПОУГ	92 (81,7;100); 90,2±15,6	115 (99,7;129,2); 112,6±25,9	113 (97;126,2); 110,5±23,8	66 (57;79); 67,69±14,9	69 (60;79); 70,6±15,5
ПЭГ	92 (75,7;98); 85,64±18,86	116 (87,7;126); 106,3±28,8	108,5 (93;119,2); 103,2±25	67 (56,7;79,2); 67,6±18,1	65 (55;74); 64,8±15,7
ОГ	97 (91;102); 96,9±9,1	125 (116;133); 125±13,9	117,5 (110,2;128); 119,2±13,8	73,5 (65;82,7); 73,1±13,3	70 (63,2;79); 71,1±12,5
Норма	97,5 (91;103); 98,4±11,8	122 (112;132); 122,9±18,5	122,5 (110,8;132,2); 122,2±18,8	72 (60;85); 72,2±17,4	73 (65;82); 74,7±15,2
«ПЭГ-»	94 (91;104,5); 96,8±13,4	122 (108,5;134); 121,7±18,7	116 (107,5;127,5); 118,5±1,6	72 (65;79,5); 72,7±12,6	69 (64,5;77,5); 71,3±13,5
Статистическая значимость, с учетом поправки Бенферрони на множественные сравнения	<p>$T_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=-2,32$; $P_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,98964$ $T_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=-3,037$; $P_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=0,99875$ $T_{\text{ПОУГ vs N}}=-3,858$; $P_{\text{ПОУГ vs N}}=0,99994$ $T_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=-2,997$; $P_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,0014$ $T_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=-4,932$; $P_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=1,0$ $T_{\text{ПЭГ vs N}}=-5,704$ $P_{\text{ПЭГ vs N}}=1,0$ $T_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=4,664$; $P_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=1,97e-06$ $T_{\text{ОГ vs N}}=0,754$; $P_{\text{ОГ vs N}}=0,77432$ $T_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,498$; $P_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,30949$ $T_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=-0,088$; $P_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=0,53492$</p>	<p>$T_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=-2,027$; $P_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,97842$ $T_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=-3,744$; $P_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=0,99990$ $T_{\text{ПОУГ vs N}}=-3,0118$; $P_{\text{ПОУГ vs N}}=0,99867$ $T_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=2,615$; $P_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,0045$ $T_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=-5,313$; $P_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=1,0$ $T_{\text{ПЭГ vs N}}=-4,660$; $P_{\text{ПЭГ vs N}}=1,0$ $T_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=4,071$; $P_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=2,7e-05$ $T_{\text{ОГ vs N}}=0,778$; $P_{\text{ОГ vs N}}=0,21844$ $T_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=-0,414$; $P_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,66062$ $T_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=-0,191$; $P_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=0,42439$</p>	<p>$T_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=-2,611$; $P_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,9954$ $T_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=-2,804$; $P_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=0,9974$ $T_{\text{ПОУГ vs N}}=-3,945$; $P_{\text{ПОУГ vs N}}=1,0$ $T_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=2,450$; $P_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,0073$ $T_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=-4,985$; $P_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=1,0$ $T_{\text{ПЭГ vs N}}=-6,056$; $P_{\text{ПЭГ vs N}}=1,0$ $T_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=4,368$; $P_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=7,54e-06$ $T_{\text{ОГ vs N}}=-1,072$; $P_{\text{ОГ vs N}}=0,8579$ $T_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,158$; $P_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,4373$ $T_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=-0,680$; $P_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=0,7515$</p>	<p>$T_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,004$; $P_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,4986$ $T_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=-2,516$; $P_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=0,9939$ $T_{\text{ПОУГ vs N}}=-2,116$; $P_{\text{ПОУГ vs N}}=0,9826$ $T_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=2,033$; $P_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,0213$ $T_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=-2,313$; $P_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=0,9894$ $T_{\text{ПЭГ vs N}}=-1,937$; $P_{\text{ПЭГ vs N}}=0,9734$ $T_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=1,937$; $P_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,0266$ $T_{\text{ОГ vs N}}=0,437$; $P_{\text{ОГ vs N}}=0,3312$ $T_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=-0,016$; $P_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,5064$ $T_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=0,326$; $P_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=0,3732$</p>	<p>$T_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=-2,872$; $P_{\text{ПОУГ vs ПЭГ}}=0,99788$ $T_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=-0,429$; $P_{\text{ПОУГ vs ОГ}}=0,33423$ $T_{\text{ПОУГ vs N}}=-1,470$; $P_{\text{ПОУГ vs N}}=0,92886$ $T_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,364$; $P_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,3578$ $T_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=-2,250$; $P_{\text{ПЭГ vs ОГ}}=0,98758$ $T_{\text{ПЭГ vs N}}=-4,029$; $P_{\text{ПЭГ vs N}}=0,99997$ $T_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=2,581$; $P_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=0,0056$ $T_{\text{ОГ vs N}}=-1,871$; $P_{\text{ОГ vs N}}=0,96906$ $T_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,678$; $P_{\text{ОГ vs «ПЭГ-»}}=0,24891$ $T_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=-0,780$; $P_{\text{N vs «ПЭГ-»}}=0,78221$</p>

С учетом возраста пациентов, статистически значимое увеличение толщины СНВС наблюдалось только в группе «ПЭГ-» по сравнению с ПОУГ и ПЭГ. Это соответствует функциональным различиям, выявленным по показателю MD между группами. Так, группы наблюдения оказались сопоставимы по структурно-функциональным характеристикам, что согласуется с типичными изменениями при глаукоме на начальной стадии с учетом возраста пациентов. Кроме того, показатель PSD статистически значимо коррелировал с толщиной СНВС как внутри групп, так и в общем ($R_s=0,277$; $p=6,476e-11$), что подтверждает связь структурных и функциональных изменений в глазу. Связь

между структурными и функциональными изменениями по группам демонстрируется на рисунке 2.

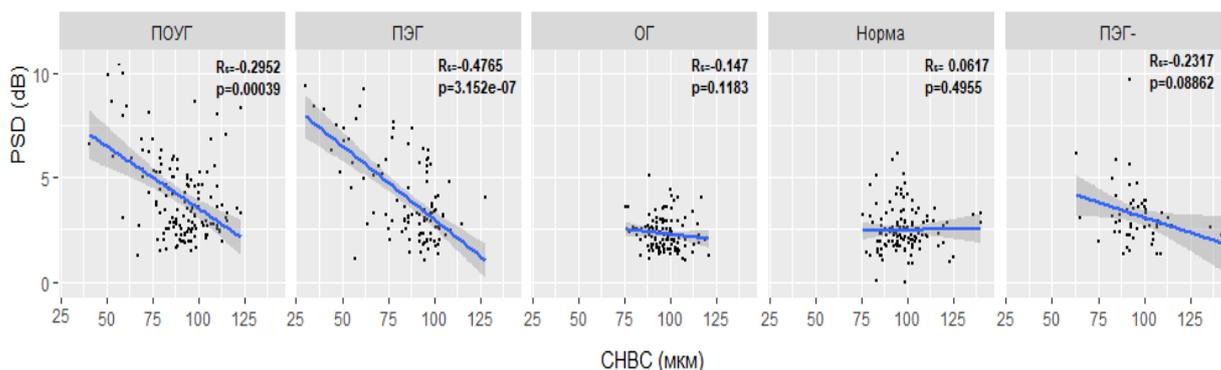


Рисунок 2 – Корреляция структурных и функциональных изменений по группам наблюдения

Резюме:

На начальной стадии патологического процесса структурно-функциональные изменения при ПОУГ и ПЭГ сопоставимы как с нормой, так и с ОГ. В группе «ПЭГ-» наблюдаются наиболее сохраненные показатели структурно-функциональных характеристик. Это указывает на то, что на ранних этапах заболевания структурно-функциональные характеристики не могут служить достаточно надежными маркерами для диагностики и прогнозирования развития глаукомного процесса, по крайней мере, если рассматривать каждый показатель отдельно.

3.3 Анализ гемодинамических характеристик

3.3.1 Общая гемодинамика и глазной кровотока

Перед исследованием кровотока в сосудах орбиты и глазного яблока все пациенты прошли осмотр у терапевта, а непосредственно перед процедурой были измерены ВГД и АД. Важно отметить, что на момент проведения исследования была обнаружена очень слабая ($r < 0,2$), но статистически значимая корреляция характеристик кровотока с ВГД, перфузионным давлением, АД, измеренными перед ЦДК сосудов орбиты и глазного яблока, а также со средним АД, измеренным трижды в течение трех дней до исследования, с учетом поправки на множественные сравнения.

Гемодинамические характеристики и их взаимосвязь в различных группах исследования представлены в таблицах 13-18. Статистическая значимость этих данных была рассчитана с учетом таких параметров, как возраст участников, величина ВГД и АД, измеренных непосредственно перед проведением ЦДК сосудов орбиты и глазного яблока. Кроме того, в расчетах учитывалось среднее АД и ПД, полученные в результате трехкратных измерений за три дня до ЦДК.

3.3.2 Гемодинамика глазной артерии

V_{max} и V_{min} скорость кровотока в ГА при ПОУГ была ниже по сравнению со всеми группами, но статистически значимые различия были выявлены только с ПЭГ и «ПЭГ-». При этом скорость кровотока в группах ОГ, Норма, ПЭГ и «ПЭГ-» не отличалась. Так, скорость кровотока при ПОУГ, ОГ и «ПЭГ-» соответствует концепции о снижении кровотока при глаукоме, а уровень кровотока при ПЭГ, соответствующий норме, вызывает особый интерес.

С одной стороны, ожидалось снижение кровотока в ПЭГ из-за более выраженных изменений, что не происходило, возможно, из-за снижения эластических свойств сосудистой стенки на фоне отложения ПЭМ. С другой стороны, разделение ПЭГ на подгруппы выявило, что в подгруппе с более выраженными изменениями ($n=32$) скорость кровотока была ниже: V_{max} 25,6 (21,5;32,6); $27,87 \pm 8,9$ и V_{min} 5,6 (3,6;7,6), $5,9 \pm 3,0$ см/сек, что находится на уровне или даже ниже, чем при ПОУГ. Во второй подгруппе ($n=72$) с менее выраженными изменениями наблюдалась тенденция к более высоким показателям кровотока: V_{max} 32,5 (24,9;39,5); $32,6 \pm 10,3$ и V_{min} 7,2 (4,2;8,8), $7,9 \pm 5,9$ см/сек.

Это приводит к двум потенциальным выводам: диагноз ПЭГ может ставиться на более ранних сроках, и возможно на начальном этапе существуют компенсаторные механизмы, увеличивающие кровоток в ответ на повышение ВГД. Однако при истощении компенсаторных резервов происходит снижение регионарной гемодинамики.

P_i и R_i отличались по подгруппам, причем особый интерес представляют отличия R_i от нормы при ПОУГ и «ПЭГ-». В ПЭГ наблюдалась тенденция без

достижения статистической значимости, что может указывать на влияние отложения ПЭМ на изменение эластичности сосудистой стенки и увеличение скорости кровотока в ГА.

Таблица 5 – Гемодинамические характеристики в ГА по группам наблюдения (см/сек)

Диагноз	Vmax	Vmin	Pi	Ri	SD
ПОУГ ¹ (n=132)	28,0 (22,8;34,0); 29,2±9,0	5,7 (4,3;7,7); 6,0±2,6	1,6 (1,3;1,9); 1,6±0,6	0,79 (0,73;0,84); 0,77±0,07	4,7 (3,7;6,1); 5,2±2,9
ПЭГ ² (n=101)	30,6 (24,0;38,2); 31,2±10,1	6,8 (4,2;8,6); 7,3±5,2	1,5 (1,3;1,8); 1,7±1,0	0,78 (0,73;0,72); 0,77±0,08	4,5 (3,7;5,6); 5,1±2,9
ОГ ³ (n=104)	29,8 (24,8;35,2); 30,4±8,4	6,9 (5,4;9,6); 7,4±3,0	1,4 (1,2;1,6); 1,4±0,3	0,75 (0,70;0,80); 0,75±0,06	4,0 (3,3;5,0); 4,4±1,6
Норма ⁴ (n=123)	28,1 (23,8;38,2); 31,0±10,1	7,1 (4,8;9,4); 7,5±3,4	1,4 (1,2;1,6); 1,5±0,4	0,75 (0,70;0,79); 0,74±0,08	3,9 (3,3;4,8); 4,2±1,6
«ПЭГ-» ⁵ (n=101)	27,6 (24,1;36,7); 30,4±9,3	6,0 (4,4;7,4); 6,7±4,0	1,5 (1,3;1,7); 1,6±0,3	0,78 (0,74;0,81); 0,77±0,06	4,6 (3,8;5,4); 5,1±2,8
Статистическая значимость	<i>T</i> _{1,2} =2,224; <i>p</i> _{1,2} =0,0133 <i>T</i> _{1,3} =-1,493; <i>p</i> _{1,3} =0,932 <i>T</i> _{1,4} =-2,016; <i>p</i> _{1,4} =0,977 <i>T</i> _{1,5} =1,728; <i>p</i> _{1,5} =0,0423 <i>T</i> _{2,3} =0,641; <i>p</i> _{2,3} =0,2610 <i>T</i> _{2,4} =0,246; <i>p</i> _{2,4} =0,4030 <i>T</i> _{2,5} =-0,081; <i>p</i> _{2,5} =0,532 <i>T</i> _{3,4} =-0,437; <i>p</i> _{3,4} =0,668 <i>T</i> _{3,5} =0,458; <i>p</i> _{3,5} =0,3234 <i>T</i> _{4,5} =0,124; <i>p</i> _{4,5} =0,4505	<i>T</i> _{1,2} =3,040; <i>p</i> _{1,2} =0,00124 <i>T</i> _{1,3} =-2,071; <i>p</i> _{1,3} =0,98054 <i>T</i> _{1,4} =-2,314; <i>p</i> _{1,4} =0,98946 <i>T</i> _{1,5} =1,457; <i>p</i> _{1,5} =0,07290 <i>T</i> _{2,3} =0,850; <i>p</i> _{2,3} =0,19800 <i>T</i> _{2,4} =0,742; <i>p</i> _{2,4} =0,22927 <i>T</i> _{2,5} =-0,980; <i>p</i> _{2,5} =0,83628 <i>T</i> _{3,4} =-0,142; <i>p</i> _{3,4} =0,5563 <i>T</i> _{3,5} =-0,247; <i>p</i> _{3,5} =0,59735 <i>T</i> _{4,5} =-0,368; <i>p</i> _{4,5} =0,64364	<i>T</i> _{1,2} =0,460; <i>p</i> _{1,2} =0,3229 <i>T</i> _{1,3} =1,543; <i>p</i> _{1,3} =0,0617 <i>T</i> _{1,4} =1,584; <i>p</i> _{1,4} =0,0569 <i>T</i> _{1,5} =-0,452; <i>p</i> _{1,5} =0,6743 <i>T</i> _{2,3} =1,851; <i>p</i> _{2,3} =0,0324 <i>T</i> _{2,4} =1,882; <i>p</i> _{2,4} =0,0302 <i>T</i> _{2,5} =-0,793; <i>p</i> _{2,5} =0,7861 <i>T</i> _{3,4} =-0,030; <i>p</i> _{3,4} =0,5120 <i>T</i> _{3,5} =0,780; <i>p</i> _{3,5} =0,2180 <i>T</i> _{4,5} =0,782; <i>p</i> _{4,5} =0,2172	<i>T</i> _{1,2} =-1,041; <i>p</i> _{1,2} =0,8508 <i>T</i> _{1,3} =0,897; <i>p</i> _{1,3} =0,1850 <i>T</i> _{1,4} =2,085; <i>p</i> _{1,4} =0,0188 <i>T</i> _{1,5} =0,188; <i>p</i> _{1,5} =0,4256 <i>T</i> _{2,3} =-0,116; <i>p</i> _{2,3} =0,5460 <i>T</i> _{2,4} =0,931; <i>p</i> _{2,4} =0,1763 <i>T</i> _{2,5} =0,995; <i>p</i> _{2,5} =0,1602 <i>T</i> _{3,4} =1,105; <i>p</i> _{3,4} =0,1349 <i>T</i> _{3,5} =-0,877; <i>p</i> _{3,5} =0,1905 <i>T</i> _{4,5} =1,791; <i>p</i> _{4,5} =0,0370	<i>T</i> _{1,2} =-0,585; <i>p</i> _{1,2} =0,7205 <i>T</i> _{1,3} =1,111; <i>p</i> _{1,3} =0,1334 <i>T</i> _{1,4} =1,621; <i>p</i> _{1,4} =0,0528 <i>T</i> _{1,5} =0,096; <i>p</i> _{1,5} =0,4616 <i>T</i> _{2,3} =-0,500; <i>p</i> _{2,3} =0,3088 <i>T</i> _{2,4} =0,935; <i>p</i> _{2,4} =0,1750 <i>T</i> _{2,5} =0,550; <i>p</i> _{2,5} =0,2912 <i>T</i> _{3,4} =0,442; <i>p</i> _{3,4} =0,3294 <i>T</i> _{3,5} =0,958; <i>p</i> _{3,5} =0,1692 <i>T</i> _{4,5} =1,345; <i>p</i> _{4,5} =0,0897
Шрифтом выделены статистически значимые отличия по группам, и статистическая значимость на уровне статистической тенденции.					

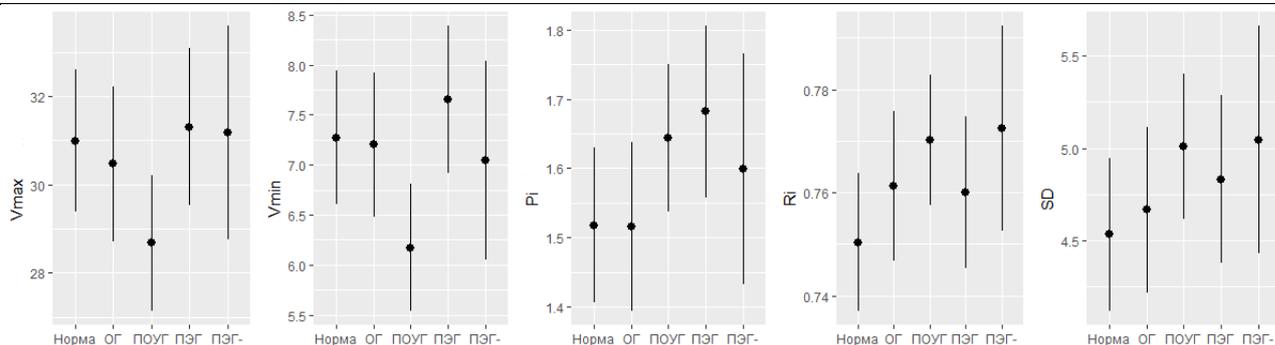


Рисунок 3 – 95% доверительные интервалы гемодинамических характеристик ГА с учетом возраста пациентов, уровней офтальмотонуса и артериального и пульсового давления.

3.3.3 Гемодинамика центральной артерии и вены сетчатки

Анализ гемодинамики в ЦАС показал статистически значимое увеличение V_{\max} в группах ОГ и «ПЭГ-», в то время как уровень V_{\max} при ПОУГ

Таблица 6 – Гемодинамические характеристики в ЦАС по группам наблюдения (см/сек)

Диагноз	V_{\max}	V_{\min}	Pi	Ri	SD
ПОУГ ¹ (n=132)	10,7 (8,8;13,0); 11,0±3,2	2,5 (1,7;2,9); 2,4±0,9	1,44 (1,26;1,72); 1,49±0,33	0,75 (0,71;0,82); 0,75±0,09	4,06 (3,38;5,50); 4,81±2,63
ПЭГ ² (n=101)	10,9 (9,2;13,0); 11,4±3,7	2,4 (1,7;3,1); 2,7±1,7	1,52 (1,22;1,71); 1,50±0,32	0,77 (0,70;0,82); 0,75±0,09	4,36 (3,35;5,50); 4,50±1,51
ОГ ³ (n=104)	11,8 (9,5;14,3); 12,1±3,5	2,4 (1,7;3,4); 2,7±1,4	1,46 (1,26;1,72); 1,49±0,35	0,76 (0,70;0,83); 0,76±0,08	4,25 (3,40;5,89); 4,90±2,05
Норма ⁴ (n=123)	10,0 (8,3;11,9); 10,5±3,0	2,15 (1,7;2,8); 2,3±0,9	1,42 (1,27;1,67); 1,49±0,39	0,77 (0,71;0,81); 0,78±0,26	4,28 (3,44;5,38); 4,58±1,47
«ПЭГ-» ⁵ (n=101)	11,8 (8,7;13,9); 11,7±3,9	2,2 (1,6;3,2); 2,5±1,3	1,48 (1,33;1,68); 1,52±0,29	0,76 (0,72;0,85); 0,78±0,15	4,18 (3,6;5,83); 4,88±1,96
Статистическая значимость	$T_{1,2}=0,752$; $p_{1,2}=0,226247$ $T_{1,3}=-2,391$; $p_{1,3}=0,991410$ $T_{1,4}=0,892$; $p_{1,4}=0,186342$ $T_{1,5}=1,25$; $p_{1,5}=0,092969$ $T_{2,3}=-1,529$; $p_{2,3}=0,936511$ $T_{2,4}=1,541$; $p_{2,4}=0,062014$ $T_{2,5}=0,676$; $p_{2,5}=0,249542$ $T_{3,4}=3,346$; $p_{3,4}=0,000442$ $T_{3,5}=-0,629$; $p_{3,5}=0,7350$ $T_{4,5}=2,014$; $p_{4,5}=0,022304$	$T_{1,2}=1,552$; $p_{1,2}=0,06062$ $T_{1,3}=-1,044$; $p_{1,3}=0,85152$ $T_{1,4}=1,190$; $p_{1,4}=0,11739$ $T_{1,5}=0,124$; $p_{1,5}=0,45056$ $T_{2,3}=0,468$; $p_{2,3}=0,2017$ $T_{2,4}=2,580$; $p_{2,4}=0,00509$ $T_{2,5}=-1,118$; $p_{2,5}=0,86795$ $T_{3,4}=2,253$; $p_{3,4}=0,01237$ $T_{3,5}=-0,711$; $p_{3,5}=0,76117$ $T_{4,5}=1,060$; $p_{4,5}=0,14473$	$T_{1,2}=0,162$; $p_{1,2}=0,436$ $T_{1,3}=-0,845$; $p_{1,3}=0,801$ $T_{1,4}=-1,287$; $p_{1,4}=0,901$ $T_{1,5}=1,109$; $p_{1,5}=0,134$ $T_{2,3}=-0,635$; $p_{2,3}=0,737$ $T_{2,4}=-1,027$; $p_{2,4}=0,848$ $T_{2,5}=0,937$; $p_{2,5}=0,175$ $T_{3,4}=-0,403$; $p_{3,4}=0,657$ $T_{3,5}=0,391$; $p_{3,5}=0,348$ $T_{4,5}=0,083$; $p_{4,5}=0,467$	$T_{1,2}=-0,185$; $p_{1,2}=0,5735$ $T_{1,3}=-0,605$; $p_{1,3}=0,7271$ $T_{1,4}=-1,712$; $p_{1,4}=0,9562$ $T_{1,5}=1,245$; $p_{1,5}=0,1069$ $T_{2,3}=-0,736$; $p_{2,3}=0,7690$ $T_{2,4}=-1,753$; $p_{2,4}=0,9599$ $T_{2,5}=1,347$; $p_{2,5}=0,0893$ $T_{3,4}=-1,072$; $p_{3,4}=0,8578$ $T_{3,5}=0,712$; $p_{3,5}=0,2383$ $T_{4,5}=-0,117$; $p_{4,5}=0,5465$	$T_{1,2}=-0,985$; $p_{1,2}=0,8373$ $T_{1,3}=-1,048$; $p_{1,3}=0,8524$ $T_{1,4}=0,000$; $p_{1,4}=0,500$ $T_{1,5}=0,817$; $p_{1,5}=0,2073$ $T_{2,3}=-1,892$; $p_{2,3}=0,9705$ $T_{2,4}=-0,943$; $p_{2,4}=0,8269$ $T_{2,5}=1,573$; $p_{2,5}=0,0582$ $T_{3,4}=1,082$; $p_{3,4}=0,1399$ $T_{3,5}=-0,052$; $p_{3,5}=0,5209$ $T_{4,5}=0,809$; $p_{4,5}=0,2096$

Шрифтом выделены статистически значимые отличия по группам, и статистическая значимость на уровне статистической тенденции.

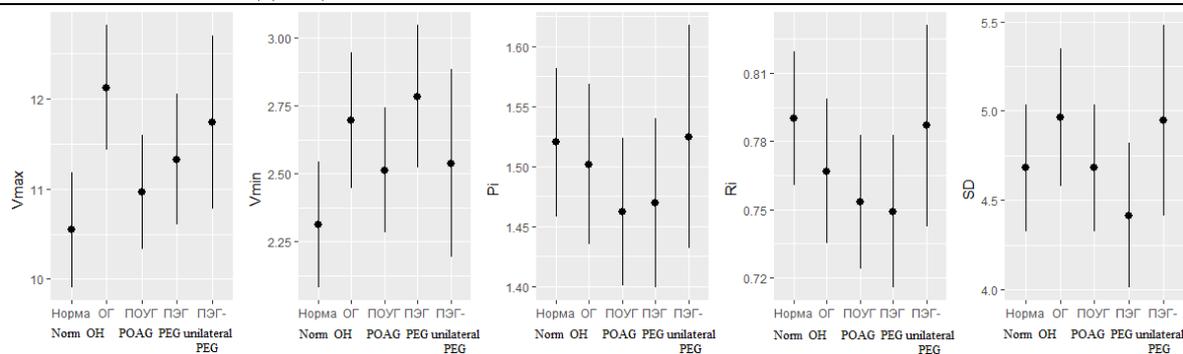


Рисунок 3 – 95% доверительные интервалы гемодинамических характеристик ЦАС с учетом возраста пациентов, уровней офтальмотонуса и артериального и пульсового давления

оказался сопоставим с нормой, что может свидетельствовать о компенсации ВГД.

Таблица 7 – Гемодинамические характеристики в ЦВС по группам наблюдения (см/сек)

Диагноз	Vmax	Vmin	Pi	Ri	SD
ПОУГ ¹ (n=132)	5,0 (4,3;6,5); 5,6±2,5	2,7 (2,3;3,4); 2,9±1,0	0,45 (0,39;0,59); 0,50±0,18	0,75 (0,71;0,82); 0,75±0,09	1,54 (1,44;1,77); 1,64±0,33
ПЭГ ² (n=101)	5,0 (4,2;6,4); 5,8±3,1	2,7 (2,3;3,3); 3,1±1,4	0,44 (0,36;0,60); 0,48±0,16	0,77 (0,70;0,82); 0,75±0,09	1,52 (1,40;1,75); 1,61±0,28
ОГ ³ (n=104)	5,6 (4,6;6,6); 6,0±2,8	3,0 (2,5;3,6); 3,3±1,7	0,50 (0,38;0,60); 0,53±0,38	0,76 (0,70;0,83); 0,76±0,08	1,62 (1,42;1,79); 1,67±0,40
Норма ⁴ (n=123)	5,3 (4,2;6,4); 5,5±1,8	2,9 (2,3;3,5); 3,0±0,9	0,47 (0,38;0,58); 0,49±0,17	0,77 (0,71;0,81); 0,78±0,26	1,58 (1,45;1,74); 1,69±0,67
«ПЭГ-» ⁵ (n=101)	5,7 (4,7;7,0); 6,48±3,2	2,8 (2,4;3,3); 3,1±1,4	0,55 (0,43;0,61); 0,56±0,21	0,76 (0,72;0,85); 0,78±0,15	1,69 (1,50;1,92); 1,78±0,60
Статистическая значимость	T _{1 vs 2} =0,150; p _{1 vs 2} =0,4404 T _{1 vs 3} =-1,361; p _{1 vs 3} =0,913 T _{1 vs 4} =-0,055; p _{1 vs 4} =0,522 T_{1 vs 5}=1,593; p_{1 vs 5}=0,0559 T _{2 vs 3} =-1,125; p _{2 vs 3} =0,869 T _{2 vs 4} =0,093; p _{2 vs 4} =0,4631 T_{2 vs 5}=1,413; p_{2 vs 5}=0,0791 T_{3 vs 4}=1,357; p_{3 vs 4}=0,0877 T _{3 vs 5} =0,443; p _{3 vs 5} =0,3289 T_{4 vs 5}=1,537; p_{4 vs 5}=0,0625	T _{1 vs 2} =0,596; p _{1 vs 2} =0,2758 T _{1 vs 3} =-1,970; p _{1 vs 3} =0,975 T _{1 vs 4} =0,022; p _{1 vs 4} =0,4913 T _{1 vs 5} =0,182; p _{1 vs 5} =0,4277 T _{2 vs 3} =-1,279; p _{2 vs 3} =0,899 T _{2 vs 4} =0,590; p _{2 vs 4} =0,2779 T _{2 vs 5} =-0,297; p _{2 vs 5} =0,616 T_{3 vs 4}=2,064; p_{3 vs 4}=0,0198 T _{3 vs 5} =-1,386; p _{3 vs 5} =0,916 T _{4 vs 5} =0,198; p _{4 vs 5} =0,4216	T _{1 vs 2} =-0,693; p _{1 vs 2} =0,755 T _{1 vs 3} =-1,490; p _{1 vs 3} =0,931 T _{1 vs 4} =-0,565; p _{1 vs 4} =0,713 T_{1 vs 5}=1,873; p_{1 vs 5}=0,030 T _{2 vs 3} =-2,019; p _{2 vs 3} =0,977 T _{2 vs 4} =-1,180; p _{2 vs 4} =0,880 T_{2 vs 5}=2,348; p_{2 vs 5}=0,009 T _{3 vs 4} =0,987; p _{3 vs 4} =0,161 T _{3 vs 5} =0,608; p _{3 vs 5} =0,271 T_{4 vs 5}=1,415; p_{4 vs 5}=0,078	T _{1 vs 2} =-0,840; p _{1 vs 2} =0,799 T _{1 vs 3} =-1,051; p _{1 vs 3} =0,853 T _{1 vs 4} =-1,868; p _{1 vs 4} =0,968 T_{1 vs 5}=2,416; p_{1 vs 5}=0,008 T _{2 vs 3} =-1,749; p _{2 vs 3} =0,959 T _{2 vs 4} =-2,514; p _{2 vs 4} =0,993 T_{2 vs 5}=2,989; p_{2 vs 5}=0,001 T _{3 vs 4} =-0,753; p _{3 vs 4} =0,774 T_{3 vs 5}=1,475; p_{3 vs 5}=0,070 T _{4 vs 5} =0,935; p _{4 vs 5} =0,175	T _{1 vs 2} =-0,867; p _{1 vs 2} =0,806 T _{1 vs 3} =-1,128; p _{1 vs 3} =0,870 T _{1 vs 4} =-1,750; p _{1 vs 4} =0,959 T_{1 vs 5}=2,078; p_{1 vs 5}=0,019 T _{2 vs 3} =-1,846; p _{2 vs 3} =0,967 T _{2 vs 4} =-2,431; p _{2 vs 4} =0,992 T_{2 vs 5}=2,685; p_{2 vs 5}=0,003 T _{3 vs 4} =-0,556; p _{3 vs 4} =0,710 T _{3 vs 5} =1,091; p _{3 vs 5} =0,138 T _{4 vs 5} =0,692; p _{4 vs 5} =0,244

Шрифтом выделены статистически значимые отличия по группам, и статистическая значимость на уровне статистической тенденции.

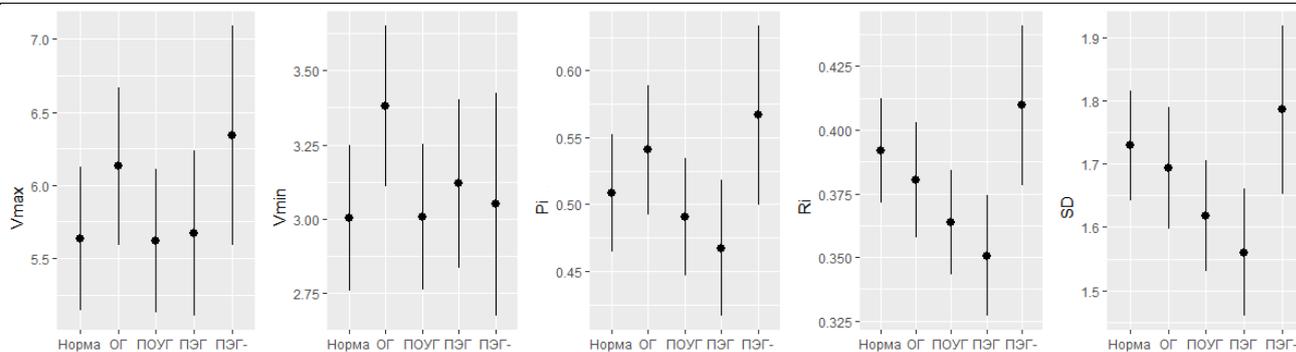


Рисунок 4 – 95% доверительные интервалы гемодинамических характеристик ЦВС с учетом возраста пациентов, уровней офтальмотонуса и артериального и пульсового давления Однако этот показатель статистически отличается от группы «ПЭГ-», как указано в таблице 14. Снижение скорости кровотока в ЦАС при ПЭГ, по сравнению с «ПЭГ-», и отличие от нормы на уровне статистической гипотезы, может служить предиктором глаукомного

процесса и указывает на возможный компенсаторный механизм прогрессирования глаукомы.

Повышение V_{max} в ЦАС у пациентов с ОГ, аналогичное пациентам с «ПЭГ-», представлено в таблице 14. Также выявлено более высокое значение V_{min} в группах ОГ и ПЭГ по сравнению с нормой, что в случае ОГ может указывать на компенсаторный механизм, а в случае ПЭГ — на срыв адаптации на фоне изменений эластичности сосудистой стенки.

Изучение гемодинамики в ЦВС показало повышение пиковой скорости кровотока у ОГ и «ПЭГ-» по сравнению с нормой, ПОУГ и ПЭГ, что логично на фоне увеличения V_{max} в этих группах в ЦАС, как отмечено в таблице 15.

Увеличение V_{min} было замечено только в группе ОГ по сравнению с нормой, что может отражать сохранение ауторегулятивных механизмов при повышении ВГД.

3.3.4 Гемодинамика ЗКЦА

Исследование гемодинамических характеристик лЗКЦА и мЗКЦА не выявило статистически значимых различий, как отображено в таблицах 16 и 17.

Таблица 8 – Гемодинамические характеристики в лЗКЦА по группам (см/сек)

Диагноз	V_{max}	V_{min}	P_i	R_i	SD
ПОУГ ¹ (n=132)	10,0 (7,1;13,3); 11,0±4,8	2,7 (2,0;3,8); 3,0±1,4	1,30 (1,07;1,46); 1,28±0,35	0,72 (0,64;0,77); 0,69±0,11	3,53 (2,80;4,27); 3,66±1,28
ПЭГ ² (n=101)	10,9 (8,7;13,8); 11,6±4,0	2,5 (1,9;3,6); 2,9±1,4	1,34 (1,18;1,58); 1,36±0,31	0,73 (0,68;0,78); 0,72±0,10	3,81 (3,16;4,66); 4,16±2,24
ОГ ³ (n=104)	10,8 (7,8;14,2); 11,3±4,2	2,6 (2,0;3,8); 3,1±1,7	1,31 (1,08;1,52); 1,42±1,05	0,72 (0,65;0,78); 0,70±0,11	3,61 (2,92;4,55); 3,84±1,52
Норма ⁴ (n=123)	10,7 (8,27;13,7); 11,1±4,3	2,9 (2,1;3,7); 3,1±1,6	1,30 (1,10;1,48); 1,39±1,02	0,73 (0,66;0,78); 0,73±0,29	3,68 (2,93;5,51); 3,86±1,43
«ПЭГ-» ⁵ (n=101)	10,2 (7,4;12,9); 10,6±3,7	2,4 (1,9;3,6); 2,8±1,3	1,30 (1,05;1,49); 1,30±0,30	0,72 (0,65;0,77); 0,70±0,09	3,60 (2,89;4,31); 3,77±1,32
Статистическая значимость	$T_{1 vs 2}=0,790$; $p_{1 vs 2}=0,215$ $T_{1 vs 3}=-1,292$; $p_{1 vs 3}=0,901$ $T_{1 vs 4}=-1,259$; $p_{1 vs 4}=0,896$ $T_{1 vs 5}=-0,167$; $p_{1 vs 5}=0,566$ $T_{2 vs 3}=-0,466$; $p_{2 vs 3}=0,679$ $T_{2 vs 4}=-0,397$; $p_{2 vs 4}=0,654$ $T_{2 vs 5}=-0,789$; $p_{2 vs 5}=0,785$ $T_{3 vs 4}=0,087$; $p_{3 vs 4}=0,465$ $T_{3 vs 5}=-1,177$; $p_{3 vs 5}=0,880$ $T_{4 vs 5}=-1,147$; $p_{4 vs 5}=0,874$	$T_{1 vs 2}=-0,553$; $p_{1 vs 2}=0,710$ $T_{1 vs 3}=-0,974$; $p_{1 vs 3}=0,750$ $T_{1 vs 4}=-0,825$; $p_{1 vs 4}=0,795$ $T_{1 vs 5}=-0,427$; $p_{1 vs 5}=0,665$ $T_{2 vs 3}=-1,135$; $p_{2 vs 3}=0,872$ $T_{2 vs 4}=-1,279$; $p_{2 vs 4}=0,899$ $T_{2 vs 5}=0,030$; $p_{2 vs 5}=0,488$ $T_{3 vs 4}=-0,118$; $p_{3 vs 4}=0,547$ $T_{3 vs 5}=-0,937$; $p_{3 vs 5}=0,825$ $T_{4 vs 5}=-1,064$; $p_{4 vs 5}=0,856$	$T_{1 vs 2}=0,751$; $p_{1 vs 2}=0,227$ $T_{1 vs 3}=-1,551$; $p_{1 vs 3}=0,939$ $T_{1 vs 4}=-1,450$; $p_{1 vs 4}=0,926$ $T_{1 vs 5}=-0,193$; $p_{1 vs 5}=0,424$ $T_{2 vs 3}=-0,740$; $p_{2 vs 3}=0,770$ $T_{2 vs 4}=-0,608$; $p_{2 vs 4}=0,728$ $T_{2 vs 5}=-0,413$; $p_{2 vs 5}=0,660$ $T_{3 vs 4}=0,164$; $p_{3 vs 4}=0,435$ $T_{3 vs 5}=-1,040$; $p_{3 vs 5}=0,851$ $T_{4 vs 5}=-0,944$; $p_{4 vs 5}=0,827$	$T_{1 vs 2}=0,981$; $p_{1 vs 2}=0,163$ $T_{1 vs 3}=-0,407$; $p_{1 vs 3}=0,658$ $T_{1 vs 4}=-2,256$; $p_{1 vs 4}=0,988$ $T_{1 vs 5}=0,545$; $p_{1 vs 5}=0,293$ $T_{2 vs 3}=0,532$; $p_{2 vs 3}=0,298$ $T_{2 vs 4}=-1,126$; $p_{2 vs 4}=0,870$ $T_{2 vs 5}=-0,258$; $p_{2 vs 5}=0,602$ $T_{3 vs 4}=-1,797$; $p_{3 vs 4}=0,964$ $T_{3 vs 5}=0,197$; $p_{3 vs 5}=0,422$ $T_{4 vs 5}=-1,227$; $p_{4 vs 5}=0,890$	$T_{1 vs 2}=2,289$; $p_{1 vs 2}=0,0113$ $T_{1 vs 3}=-1,111$; $p_{1 vs 3}=0,866$ $T_{1 vs 4}=-1,397$; $p_{1 vs 4}=0,918$ $T_{1 vs 5}=0,750$; $p_{1 vs 5}=0,2267$ $T_{2 vs 3}=1,084$; $p_{2 vs 3}=0,1395$ $T_{2 vs 4}=0,902$; $p_{2 vs 4}=0,1837$ $T_{2 vs 5}=-1,101$; $p_{2 vs 5}=0,864$ $T_{3 vs 4}=-0,230$; $p_{3 vs 4}=0,590$ $T_{3 vs 5}=-0,165$; $p_{3 vs 5}=0,565$ $T_{4 vs 5}=-0,354$; $p_{4 vs 5}=0,638$

Шрифтом выделены статистически значимые отличия по группам, и статистическая значимость на уровне статистической тенденции.

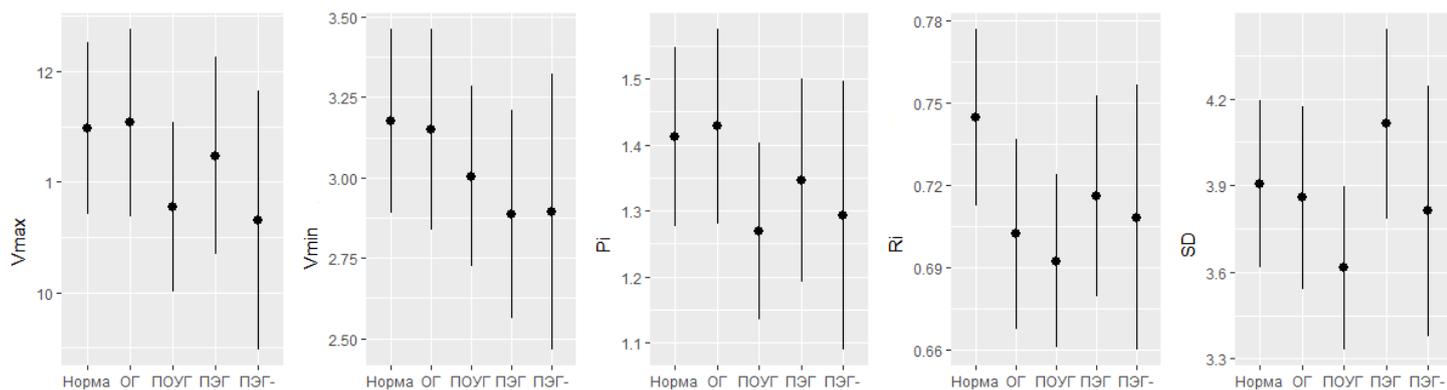


Рисунок 5 – 95% доверительные интервалы гемодинамических характеристик ЛЗКЦА с учетом возраста пациентов, уровней офтальмотонуса и артериального и пульсового давления

Таблица 9 – Гемодинамические характеристики в МЗКЦА по группам наблюдения (см/сек)

Диагноз	Vmax	Vmin	Pi	Ri	SD
ПОУГ ¹ (n=132)	9,2 (7,8;11,7); 10,2±4,1	2,3 (1,7;3,2); 2,7±1,3	1,23 (1,06;1,49); 1,30±0,37	0,70 (0,65;0,78); 0,70±0,10	3,38 (2,86;4,43); 3,79±1,6
ПЭГ ² (n=101)	9,1 (7,1;12,6); 10,4±4,2	2,4 (1,8;3,2); 2,6±1,2	1,33 (1,16;1,5); 1,44±1,06	0,72 (0,66;0,77); 0,71±0,09	3,57 (2,99;4,36); 3,78±1,1
ОГ ³ (n=104)	9,2 (7,3;12,2); 10,0±3,7	2,5 (1,8;3,3); 2,6±1,2	1,29 (1,11;1,50); 1,33±0,29	0,73 (0,66;0,78); 0,72±0,09	3,68 (2,93;4,36); 3,85±1,3
Норма ⁴ (n=123)	9,6 (7,5;12,1); 10,1±3,9	2,4 (1,9;3,6); 2,9±1,5	1,22 (1,03;1,45); 1,25±0,34	0,71 (0,65;0,76); 0,73±0,41	3,33 (2,73;4,10); 3,53±1,29
«ПЭГ-» ⁵ (n=101)	8,5 (6,6;10,9); 9,0±2,9	2,2 (1,7;2,9); 2,3±0,8	1,26 (1,13;1,50); 1,30±0,31	0,69 (0,65;0,75); 0,69±0,10	3,24 (2,86;4,08); 3,68±1,48
Статистическая значимость	T _{1 vs 2} =0,180; p _{1 vs 2} =0,429 T _{1 vs 3} =-0,633; p _{1 vs 3} =0,736 T _{1 vs 4} =-1,197; p _{1 vs 4} =0,884 T _{1 vs 5} =-1,437; p _{1 vs 5} =0,924 T _{2 vs 3} =-0,413; p _{2 vs 3} =0,661 T _{2 vs 4} =-0,914; p _{2 vs 4} =0,820 T _{2 vs 5} =-1,516; p _{2 vs 5} =0,935 T _{3 vs 4} =-0,525; p _{3 vs 4} =0,700 T _{3 vs 5} =-1,860; p _{3 vs 5} =0,968 T _{4 vs 5} =-2,348; p _{4 vs 5} =0,990	T _{1 vs 2} =-0,086; p _{1 vs 2} =0,534 T _{1 vs 3} =-0,149; p _{1 vs 3} =0,559 T _{1 vs 4} =-1,551; p _{1 vs 4} =0,939 T _{1 vs 5} =-1,508; p _{1 vs 5} =0,934 T _{2 vs 3} =-0,217; p _{2 vs 3} =0,586 T _{2 vs 4} =-1,488; p _{2 vs 4} =0,931 T _{2 vs 5} =-1,371; p _{2 vs 5} =0,915 T _{3 vs 4} =-1,366; p _{3 vs 4} =0,914 T _{3 vs 5} =-1,546; p _{3 vs 5} =0,939 T _{4 vs 5} =-2,694; p _{4 vs 5} =0,996	T_{1 vs 2}=2,048; p_{1 vs 2}=0,0206 T _{1 vs 3} =-1,055; p _{1 vs 3} =0,854 T _{1 vs 4} =-0,060; p _{1 vs 4} =0,4760 T _{1 vs 5} =-0,261; p _{1 vs 5} =0,3972 T _{2 vs 3} =-0,922; p _{2 vs 3} =0,1786 T_{2 vs 4}=2,001; p_{2 vs 4}=0,0230 T _{2 vs 5} =-1,428; p _{2 vs 5} =0,923 T _{3 vs 4} =1,138; p _{3 vs 4} =0,1279 T _{3 vs 5} =-0,626; p _{3 vs 5} =0,734 T _{4 vs 5} =-0,261; p _{4 vs 5} =0,397	T _{1 vs 2} =0,094; p _{1 vs 2} =0,463 T _{1 vs 3} =-1,036; p _{1 vs 3} =0,850 T _{1 vs 4} =-1,726; p _{1 vs 4} =0,958 T _{1 vs 5} =-0,146; p _{1 vs 5} =0,558 T _{2 vs 3} =-0,867; p _{2 vs 3} =0,807 T _{2 vs 4} =-1,476; p _{2 vs 4} =0,930 T _{2 vs 5} =-0,215; p _{2 vs 5} =0,585 T _{3 vs 4} =-0,630; p _{3 vs 4} =0,736 T _{3 vs 5} =-0,956; p _{3 vs 5} =0,830 T _{4 vs 5} =-1,495; p _{4 vs 5} =0,93	T _{1 vs 2} =-0,211; p _{1 vs 2} =0,583 T _{1 vs 3} =-1,376; p _{1 vs 3} =0,915 T _{1 vs 4} =0,104; p _{1 vs 4} =0,4585 T _{1 vs 5} =-0,137; p _{1 vs 5} =0,554 T _{2 vs 3} =-1,463; p _{2 vs 3} =0,928 T _{2 vs 4} =-0,106; p _{2 vs 4} =0,542 T _{2 vs 5} =0,038; p _{2 vs 5} =0,4847 T_{3 vs 4}=1,507; p_{3 vs 4}=0,0662 T _{3 vs 5} =-1,216; p _{3 vs 5} =0,887 T _{4 vs 5} =-0,052; p _{4 vs 5} =0,520

Шрифтом выделены статистически значимые отличия по группам, и статистическая значимость на уровне статистической тенденции.

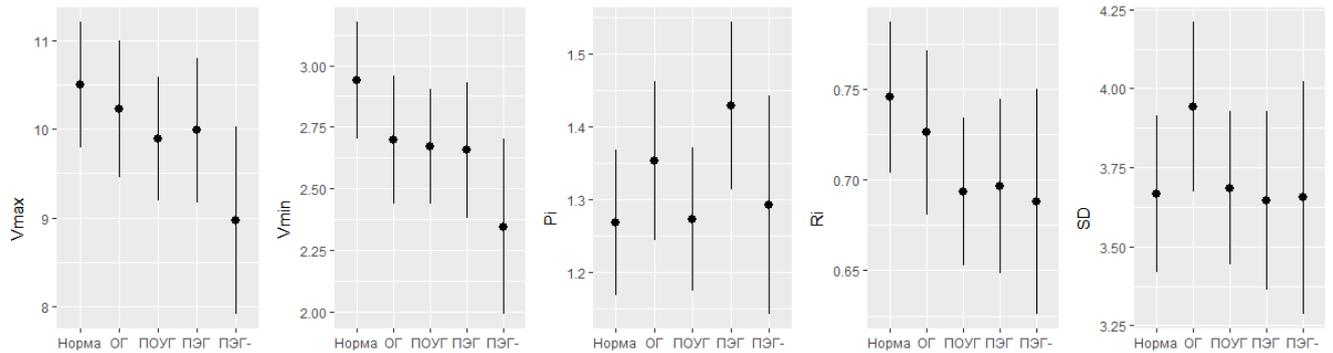


Рисунок 6 – 95% доверительные интервалы гемодинамических характеристик мЗКЦА с учетом возраста пациентов, уровней офтальмотонуса и артериального и пульсового давления

Резюме:

Были получены данные, указывающие на различия в характеристиках регионарной гемодинамики в зависимости от диагноза в сосудах ГА, ЦАС, и ЦВС. Повышение скоростных характеристик в этих сосудах, вероятно, отражает компенсаторные защитные механизмы в ответ на повышенное внутриглазное давление. В то же время, снижение скоростных показателей может свидетельствовать о нарушении адаптационных механизмов и служить предиктором перехода из состояния «здоровье» в состояние «глаукома», что особенно важно для пациентов с ОГ и «ПЭГ-».

3.3 Структурно-функциональные и гемодинамические взаимосвязи в модели диагностирования и верификации ранней глаукомы

Исходя из анализа структурно-функциональных данных и данных о регионарной гемодинамике, была разработана регрессионная модель для предсказания развития глаукомы, как показано в таблице 18. Эта модель включает в себя 30 предикторов, большинство из которых оказались значимыми для предсказания глаукомы. Однако практическое применение такой обширной модели может быть затруднительным.

Для упрощения были выбраны 15 наиболее значимых предикторов, представленных в таблице 20, что привело к некоторому уменьшению точности



Рисунок 8 – ROC кривые моделей биномиальной логистической регрессии вероятности развития глаукомы (верхняя кривая - полная модель, нижняя кривая - модель с наиболее значимыми предикторами) модели и снижению площади под ROC-кривой с 92,2% до 89,0%, как демонстрируется на рисунке 8.

В оптимальной модели предсказания развития глаукомы наиболее значимыми предикторами оказались пол, индекс резистентности в центральной вене сетчатки (RiЦВС), наличие патологии системной гемодинамики, и уровень ВГД на момент включения в исследование. Интересно, что в оптимальную модель вошли гемодинамические характеристики регионарной гемодинамики, которые не показали статистически значимых различий по группам, а также сам диагноз не являлся статистически значимым предиктором ни в оптимальной, ни в усеченной модели. Важно отметить, что при переходе к усеченной модели данные об уровне ВГД в момент включения в исследование были исключены.

Оптимальный порог чувствительности и специфичности, равный 83,8% и 79,9% соответственно для полной и усеченной модели, был выбран на основе точки пересечения кривых чувствительности, специфичности и общей эффективности классификатора, как показано на рисунке 9.

Таблица 10 – Модель биномиальной логистической регрессии вероятности развития глаукомы

	Коэффициент	Стандартная ошибка	Z значение	p	
Норма	-18,6	731,0	-0,02	0,9	
Мужской пол	1,2	0,5	2,3	0,01	*
Длительность наблюдения	0,1	0,05	3,1	0,001	**
ВГД в начале наблюдения	0,4	0,08	5,6	0,00000001	** *
ЦТР в начале наблюдения	0,02	0,01	1,9	0,06	.
MD на момент исследования	-0,3	0,1	-3,06	0,002	**
PSD на момент исследования	0,2	0,1	1,6	0,1	.
mean_СНВС.ОСТ на момент исследования	-0,1	0,04	-2,3	0,01	*
I_СНВС.ОСТ на момент исследования	0,03	0,01	1,6	0,09	.
N_СНВС.ОСТ на момент исследования	0,03	0,02	1,5	0,1	.
T_СНВС.ОСТ на момент исследования	0,04	0,01	2,4	0,01	*
Vmax.ЦАС	0,08	0,05	1,5	0,1	.
Ri.ЦВС на момент исследования	-4,8	1,7	-2,7	0,006	**
Vmax_лЗКЦА на момент исследования	-0,1	0,06	-2,2	0,02	*
Vmin_лЗКЦА на момент исследования	0,5	0,1	2,7	0,006	**
Pi_мЗКЦА на момент исследования	0,4	0,4	0,9	0,3	
ЦТР на момент исследования	-0,03	0,01	-2,2	0,02	*
Артифакция	18,6	731,0	0,02	0,9	
ВМД	0,7	0,4	1,5	0,1	.
Катаракта	17,8	731,0	0,0	0,9	
Офтальмологическая патология	16,1	731,0	0,02	0,9	
Артериальная гипертензия	-2,6	0,9	-2,9	0,003	**
Гипотония	-2,7	1,06	-2,6	0,008	**
Соматическая патология	-1,6	0,9	-1,8	0,06	.
Диастолическое АД	-0,09	0,02	-3,09	0,001	**
ВГД 5г	35,4	16,6	2,1	0,03	*
ВГД 15 г	-35,4	16,6	-2,1	0,03	*
Эластоподбем	35,4	16,6	2,1	0,03	*
R	-0,16	0,08	-1,9	0,04	*
ПД	0,05	0,02	2,08	0,03	*
ПЭС	0,4	0,3	1,04	0,2	
<p>p-уровень значимости 0'***'0,001'***'0,01'*'0,05'.'</p> <p>Норма-здоровые женщины, без сопутствующей офтальмологической и соматической патологии, без ПЭС.</p> <p>Жирным шрифтом выделены наиболее значимые предикторы</p>					

Таблица 11 – Модель биномиальной логистической регрессии вероятности развития глаукомы (модель с наиболее значимыми предикторами)

	Коэффициент	Стандартная ошибка	Z значение	p	
Норма	2,6	4,2	0,6	0,5	.
Мужской пол	1,0	0,4	2,4	0,01	*
Длительность наблюдения	0,1	0,04	4,1	0,00003	** *
ВГД в начале наблюдения	0,4	0,07	5,5	0,00000008	** *
MD на старте исследования	-0,5	0,08	-6,0	0,000000009	** *
S_СНВС.ОСТ на момент исследования	-0,01	0,009	-1,4	0,1	.
Ri.ЦВС на момент исследования	-4,2	1,5	-2,7	0,006	**
Vmin_лЗКЦА на момент исследования	0,2	0,1	1,9	0,04	*
ЦТР на момент исследования	-0,007	0,005	-1,3	0,1	.
Артериальная гипертензия	-2,2	0,8	-2,6	0,007	**
Гипотония	-2,4	0,9	-2,5	0,009	**
Соматическая патология	-2,2	0,8	-2,5	0,01	*
Диастолическое АД	-0,07	0,02	-3,0	0,002	**
ПД	0,04	0,02	2,0	0,03	*
ВГД_5г	-0,1	0,08	-1,6	0,1	.
ПЭС	0,6	0,3	1,6	0,09	.

p-уровень значимости 0'***'0,001'***'0,01'*'0,05'.'
 Норма-здоровые женщины, без сопутствующей соматической патологии, без ПЭС.
 Жирным шрифтом выделены наиболее значимые предикторы

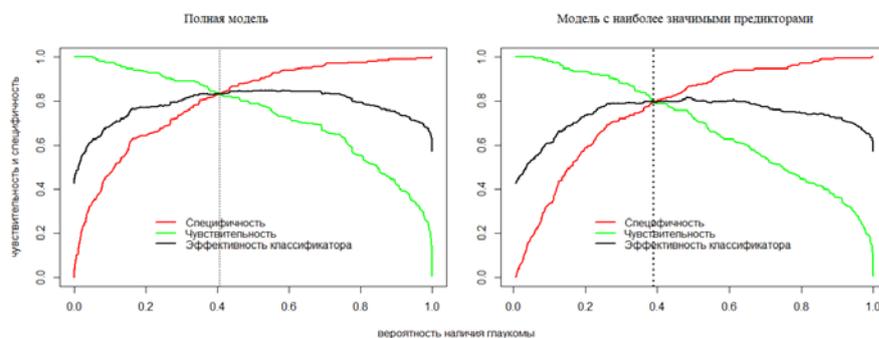


Рисунок 9 –Определение оптимального порога классификации для обеих моделей

На рисунке 10 представлено количество правильно и неправильно классифицированных пациентов в обеих моделях. Наибольшее число ошибочно

классифицированных пациентов сосредоточено вокруг выбранного порога вероятности развития глаукомы. Это объясняется тем, что именно пограничные состояния представляют наибольшую сложность при диагностике глаукомы в клинической практике.



Рисунок 10 – Точность классификаторов

На основе второй модели был разработан калькулятор вероятности глаукомы, доступный по адресу: <https://sites.google.com/view/glaucomacalc>. Этот инструмент позволяет рассчитать вероятность наличия или отсутствия глаукомы у пациента, что демонстрируется на рисунках 11 и 12.

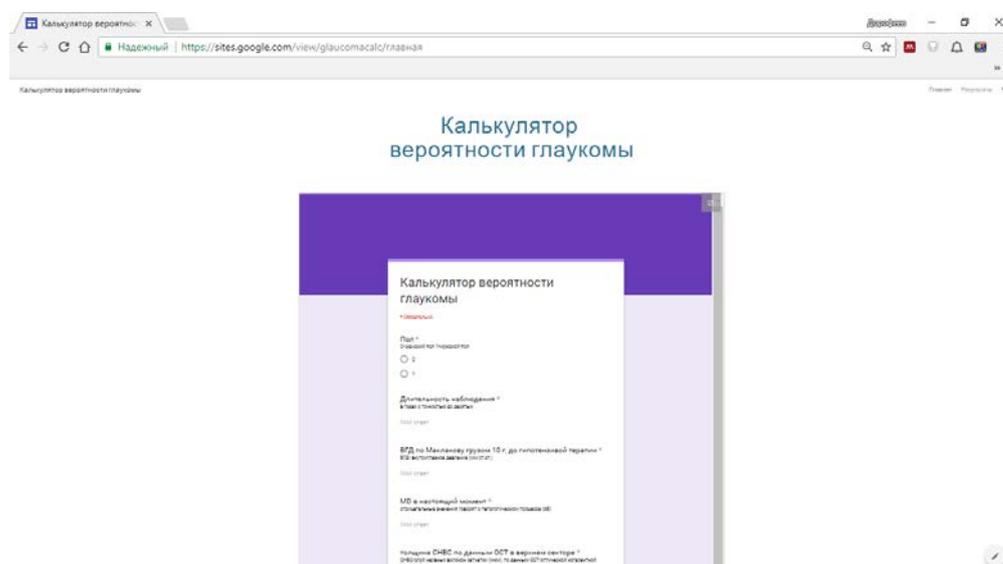
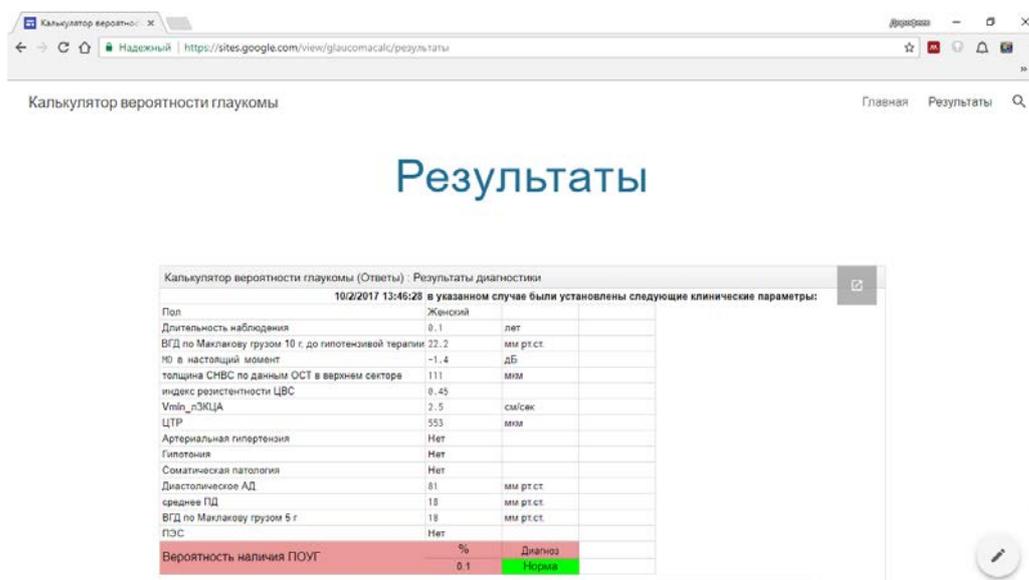


Рисунок 11 – Калькулятор вероятность ПОУГ



Калькулятор вероятности глаукомы (Ответы) : Результаты диагностики

10/2/2017 13:46:28 в указанном случае были установлены следующие клинические параметры:

Пол	Женский		
Длительность наблюдения	0.1	лет	
ВГД по Маклакову грузом 10 г. до гипотензивной терапии	22.2	мм рт.ст.	
НЧ в настоящий момент	-1.4	дБ	
толщина СНВС по данным OCT в верхнем секторе	111	мкм	
индекс резистентности ЦВС	0.45		
Vmax_пЭКЦА	2.5	см/сек	
ЦТР	553	мм	
Артериальная гипертензия	Нет		
Гипотония	Нет		
Соматическая патология	Нет		
Диастолическое АД	81	мм рт.ст.	
среднее ПД	18	мм рт.ст.	
ВГД по Маклакову грузом 5 г	18	мм рт.ст.	
ПЭС	Нет		
Вероятность наличия ПОУГ	0.1	%	Диагноз
			Результат
			Да

Рисунок 12 – Результаты расчетов калькулятора

Резюме

Исследование показало убедительные различия в характеристиках регионарной гемодинамики в зависимости от диагноза в сосудах ГА и ЦАС. Скорость кровотока в ЦАС при состояниях, угрожающих развитием глаукомы, таких как ОГ и «ПЭГ-», может служить не только предиктором перехода из состояния «здоров» в «глаукома», но и указывать на наличие компенсаторного механизма, способствующего предотвращению развития глаукомы.

Включение показателей регионарной гемодинамики в модель прогнозирования глаукомы позволяет достигать высокой точности в диагностировании этого заболевания, с чувствительностью и специфичностью до 83,8%. Разработанный на основе этой модели калькулятор вероятности глаукомы предлагает возможность диагностики глаукомы с точностью до 79,9%.

3.4 Клинические примеры

Клинический пример 1 (OD).

Пациент М., 1972 г.р.

Anamnesis morbi: наблюдается с глаукомой правого глаза, подозрением на глаукому левого глаза, амбулаторно с 2011 г. в правый глаза закапывает фиксированную комбинацию биматопрост с тимололом

Anamnesis vitae: глаукома у матери, травмы, операции, инфекционные, аллергические заболевания отрицает, не курит, алкоголем не злоупотребляет.

Status praesens: общее состояние удовлетворительное, рост 180 см, вес 94 кг, индекс массы тела 29,01, АД – 127/89 мм рт.ст.

Status ophthalmicus OD: острота зрения 1,0, ВГД 21 мм.рт.ст. Передний отдел не изменен. ПЭС нет. Глазное дно: ДЗН бледно – розовый, границы четкие, экскавация расширена в макулярной зоне без особенностей, ход и калибр сосудов без особенностей

Данные компьютерной периметрии OD: снижение светочувствительности в центральной зоне 3 патологические точки ($p < 0.5\%$) и 3 патологические точки ($p < 1; 2; 5\%$) MD 0 dB, PSD 6,0 dB (рисунок 19).

Данные спектральной ОКТ OD: СНВС в верхнем секторе 97,5 мкм (рисунок 18).

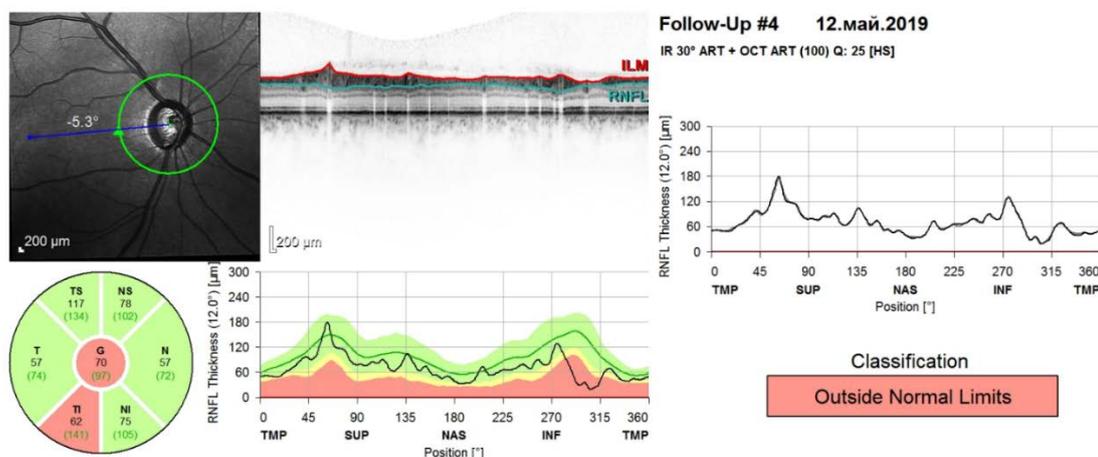


Рисунок 13 - Данные ОКТ на последнем визите

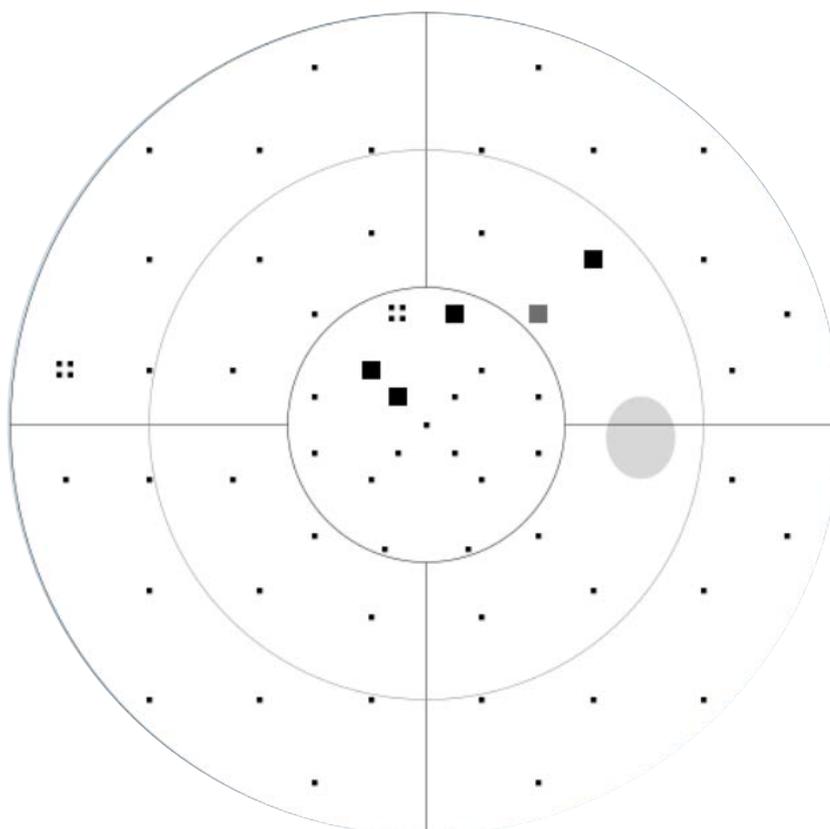


Рисунок 14 – Данные (Corrected probabilities) САП 30-2 (Octopus)

Пол	Мужской	
Длительность наблюдения	8	лет
ВГД по Маклакову грузом 10 г, до гипотензивной терапии	26	мм рт.ст.
МД в настоящий момент	0	дБ
толщина СНВС по данным ОСТ в верхнем секторе	97.5	мкм
индекс резистентности ЦВС	0.25	
Vmin_лЗКЦА	3.8	см/сек
ЦТР	536	мкм
Артериальная гипертензия	Нет	
Гипотония	Нет	
Соматическая патология	Нет	
Диастолическое АД	89	мм рт.ст.
среднее ПД	45.7	мм рт.ст.
ВГД по Маклакову грузом 5 г	19	мм рт.ст.
ПЭС	Нет	
Вероятность наличия ПОУГ	%	Диагноз
	95.2	ПОУГ

Рисунок 15 – Расчет вероятности глаукомы OD, онлайн калькулятором.

По данным вводимым в калькулятор вероятности глаукомы диагноз глаукома не является очевидным, однако математический анализ определяет, что у пациента есть глаукома с вероятностью 95.2%

Клинический пример 2 (OS).

Пациент М., 1972 г.р.

Anamnesis morbi: наблюдается с глаукомой правого глаза, подозрением на глаукому левого глаза, амбулаторно с 2011 г. в правый глаза закапывает фиксированную комбинацию биматопрост с тимололом

Anamnesis vitae: глаукома у матери, травмы, операции, инфекционные, аллергические заболевания отрицает, не курит, алкоголем не злоупотребляет.

Status praesens: общее состояние удовлетворительное, рост 180 см, вес 94 кг, индекс массы тела 29,01, АД – 127/89 мм рт.ст.

Status ophthalmicus OD: острота зрения 1,0, ВГД 23 мм.рт.ст. Передний отдел не изменен. ПЭС нет. Глазное дно: ДЗН бледно – розовый, границы четкие, экскавация расширена в макулярной зоне без особенностей, ход и калибр сосудов без особенностей

Данные компьютерной периметрии OS: патологических точек не выявлено MD 1,8 dB, PSD 1,6 dB (рисунок 20).

Данные спектральной ОКТ OD: СНВС в верхнем секторе 108,5 мкм (рисунок 21).

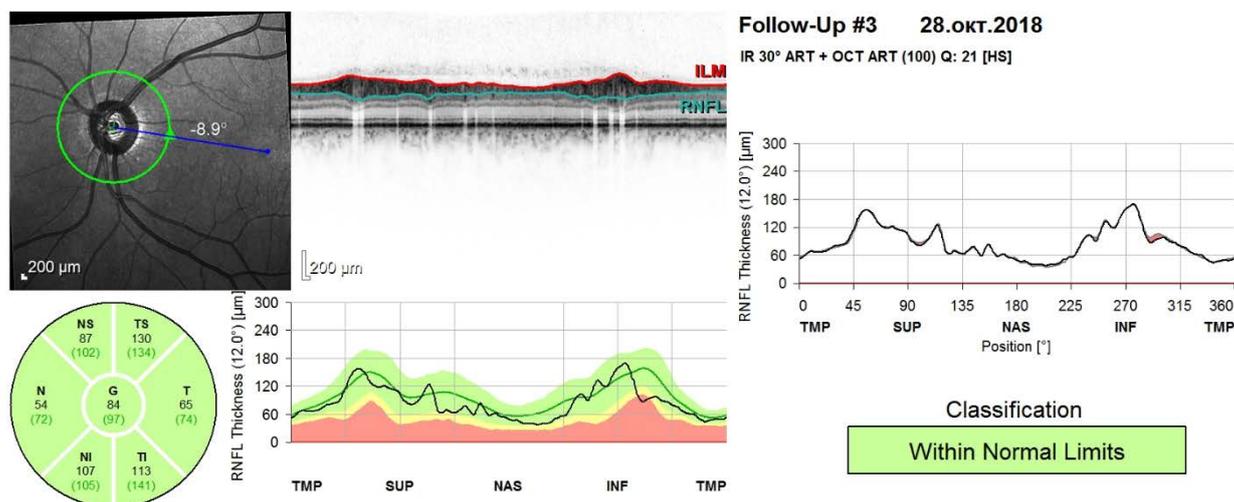


Рисунок 16 – Данные ОКТ на последнем визите

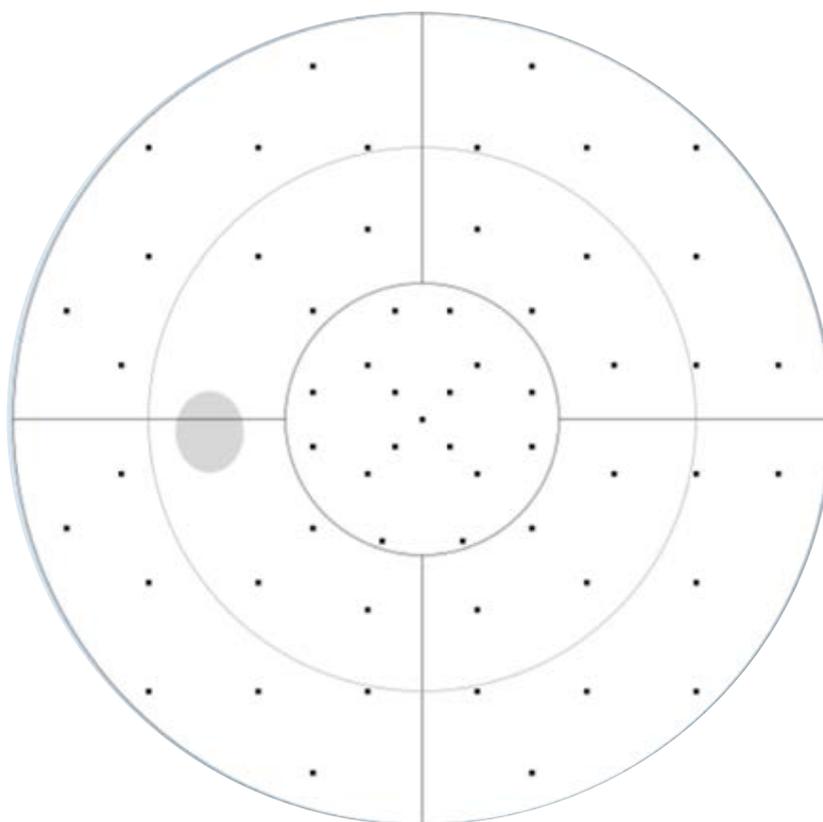


Рисунок 17 – Данные (Corrected probabilities)САП 30-2 (Octopus)

Пол	Мужской	
Длительность наблюдения	8	лет
ВГД по Маклакову грузом 10 г, до гипотензивной терапи	28	мм рт.ст.
MD в настоящий момент	1.8	дБ
толщина СНВС по данным ОСТ в верхнем секторе	108.5	мкм
индекс резистентности ЦВС	0.23	
Vmin_лЗКЦА	3.3	см/сек
ЦТР	542	мкм
Артериальная гипертензия	Нет	
Гипотония	Нет	
Соматическая патология	Нет	
Диастолическое АД	89	мм рт.ст.
среднее ПД	45.7	мм рт.ст.
ВГД по Маклакову грузом 5 г	18	мм рт.ст.
ПЭС	Нет	
Вероятность наличия ПОУГ	%	Диагноз
	94.3	ПОУГ

Рисунок 18 – Расчет вероятности глаукомы OS, онлайн калькулятором.

По данным вводимым в калькулятор вероятности глаукомы диагноз глаукома еще менее очевиден, однако математический анализ определяет, что у пациента есть глаукома с вероятностью 94.3%. Для подтверждения

патологического состояния можно привести данные структурного ОКТ и
ОКТА (рисунок 24,25)

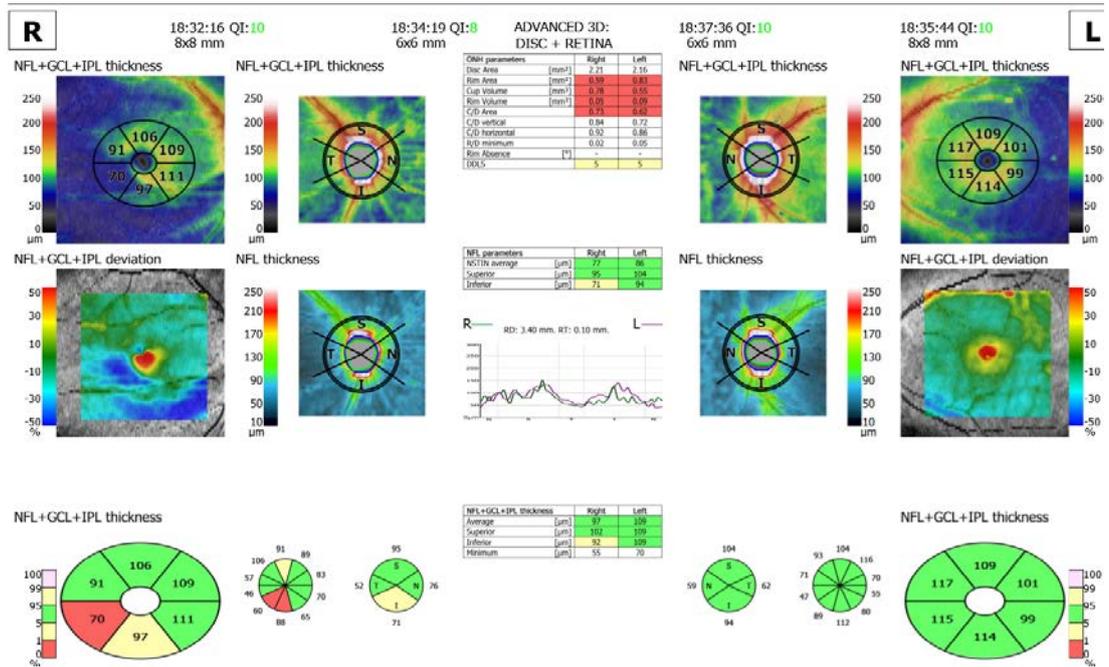


Рисунок 19 – Структурное ОКТ OU

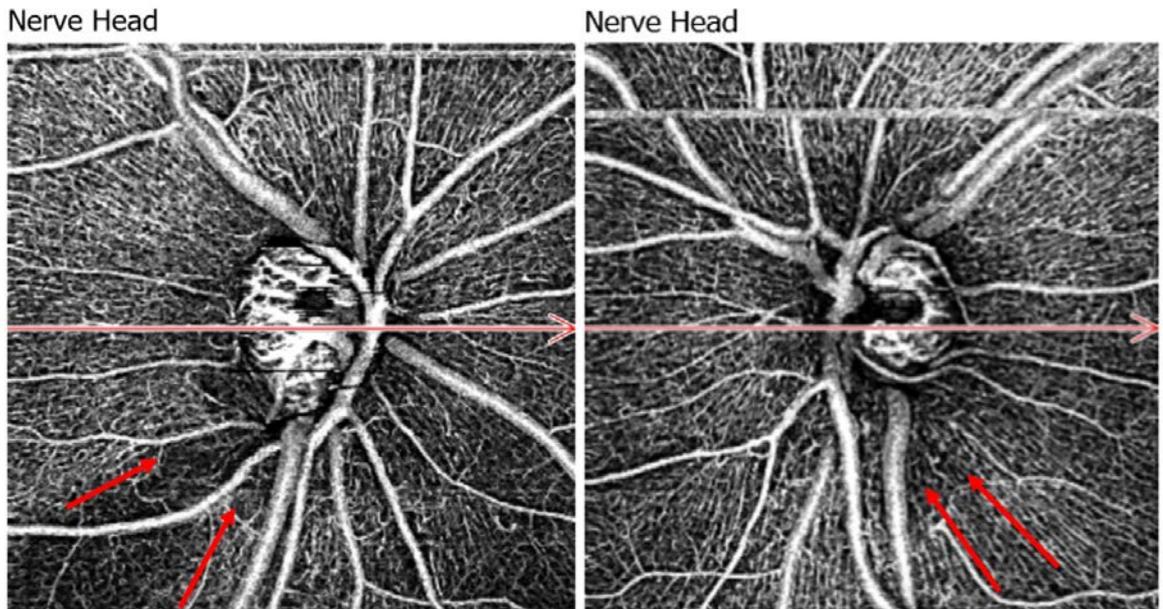


Рисунок 20 – ОКТА OU (слева OD, справа OS), уменьшение сигнала декорреляции в нижнетемпоральных отделах отмечено красными стрелками.

Пациенту назначено лечение в левый глаз

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глаукома представляет собой одну из ведущих причин необратимой слепоты в мире и в России, с тенденцией к росту распространенности. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 году количество людей, страдающих глаукомой, может удвоиться. Высокая распространенность глаукомы и ее значительное социальное влияние делают исследования патогенеза и методов ранней диагностики этого заболевания особенно актуальными. Несмотря на обширный объем исследований, универсальная теория патогенеза глаукомы до сих пор не существует. Тем не менее, концепция мультифакторности открытоугольной глаукомы (ОУГ) получила широкое признание благодаря своей способности объединить нейрогуморальные, гемодинамические, метаболические и механические аспекты патогенеза этого заболевания.

Глаукомная оптическая нейрооптикопатия характеризуется повреждением аксонов ганглиозных клеток сетчатки в зоне ДЗН. Хотя потеря ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов, влекущая за собой уменьшение толщины СНВС, является характерной для всех форм нейрооптикопатий, отличительной чертой глаукомной нейрооптикопатии является прогрессирующее истончение нейроретинального пояса [109]. Патогенез поражения аксонов при глаукоме связан с механическими и гемодинамическими аспектами, причем вклад каждого из них индивидуален. ВГД играет ключевую роль в развитии ОУГ, однако у некоторых пациентов заболевание прогрессирует даже при нормализации ВГД, что может быть связано с гемодинамическими изменениями.

Исследования гемодинамики глазного яблока при глаукоме показали связь развития нейрооптикопатии с изменениями параметров гемодинамики, такими как снижение и/или асимметрия этих параметров. У здоровых механизмы ауторегуляции гемодинамики поддерживают физиологический уровень метаболизма в тканях глаза. Несостоятельность этих механизмов может

привести к хронической недостаточности гемоперфузии зрительного нерва и сетчатки, вызывая ишемию и окислительный стресс, что приводит к гибели ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов. ПЭС является важным фактором риска как для развития, так и для прогрессирования глаукомы. ПЭГ, относящаяся к ОУГ в отечественной литературе, развивается на фоне ПЭС [5, 6, 7, 8, 39, 47, 51, 58, 119]. ПЭС имеет высокую распространенность, достигающую 80% в некоторых регионах РФ [5], стимулирует научный интерес к изучению клинических проявлений, механизмов патогенеза и возможностей прогнозирования течения этого заболевания.

Было выявлено множество генетических, морфологических и клинических особенностей, характеризующих данное заболевание [6, 11], были определены признаки генерализации процесса при ПЭС, так как отложение ПЭМ выявляется не только в глазах, но и в экстраокулярных тканях и органах, таких как легкие, сердце, кожа и сосудистая стенка. Однако распределение ПЭМ в тканях оказывается неравномерным, с преобладающим его наличием в тканях, содержащих эластические волокна, включая аорту, глазную артерию и вортикозные вены.

ЦДК является неинвазивным методом, который используется в офтальмологии более 20 лет и не зависит от прозрачности оптических сред. Этот метод представляет собой сочетание ультразвуковой визуализации в В-режиме с цветовой картой, отображающей движение крови по сосудам на основе доплеровского сдвига частот. ЦДК позволяет определять скорость и направление кровотока, а также на основе этих данных рассчитывать R_i и R_i в таких сосудах, как ГА, ЦАС и ЗКЦА.

Во многих исследованиях было отмечено снижение V_{max} и V_{min} скорости кровотока, а также увеличение R_i в ГА, ЦАС, ЗКЦА у пациентов с ПОУГ. В некоторых работах такие изменения гемодинамических характеристик наблюдались только в определенных сосудах. До настоящего времени не было проведено исследований, сравнивающих гемодинамические особенности в зависимости от структурно-функционального состояния зрительного

анализатора у пациентов с ПОУГ, ПЭГ и ОГ в сравнении с нормой и контрлатеральным глазом при односторонней ПЭГ, что стало целью данного исследования.

В соответствии с целью исследования были проанализированы данные одномоментного исследования, включающего 290 пациентов (540 глаз) с ПОУГ, ПЭГ, ОГ, контрлатеральным глазом при односторонней ПЭГ и группой здоровых людей. Для статистической обработки данных исследования использовались современные методы статистического анализа в программном обеспечении RStudio версии 1.1.463.0 (R версия 3.5.2; Вена, Австрия). В исследованной группе было 289 женщины (86%) и 47 мужчин (14%). Правые глаза были представлены в 273 случаях (50,5%), а левые – в 267 случаях (49,5%). Средний возраст всех пациентов на момент включения в исследование составил 67,75 лет, с интерквартильным размахом от 62,8 до 74,5 лет и стандартным отклонением $67,84 \pm 8,7$ лет. Средний возраст мужчин составил 67,7 лет, с интерквартильным размахом от 63,3 до 73,2 лет и стандартным отклонением $67,1 \pm 8,8$ лет. Для женщин средний возраст составил 67,8 лет, с интерквартильным размахом от 62,8 до 74,6 лет и стандартным отклонением $67,9 \pm 8,8$ лет. Различие в среднем возрасте между мужчинами и женщинами оказалось статистически не значимым ($t=0,573$, $p=0,56$). Диагноз ПОУГ был установлен у 140 глаз (25,9%), средний возраст пациентов этой группы составил 69,7 лет (диапазон от 64,1 до 76,1 года) со стандартным отклонением $69,7 \pm 9,0$ лет. ПЭГ диагностирована у 104 глаз (19,2%), средний возраст пациентов — 70,2 года (диапазон от 67,1 до 76,6 года) со стандартным отклонением $71,2 \pm 6,6$ лет. ОГ выявлена у 116 глаз (21,5%), средний возраст составил 64,3 года (диапазон от 60,1 до 68,6 года) со стандартным отклонением $64,3 \pm 8,4$ года. В группу нормы вошли здоровые люди, 125 глаз (23,1%), средний возраст — 63,6 года (диапазон от 58,7 до 68,6 года) со стандартным отклонением $63,7 \pm 8,3$ года. Отдельно выделена группа контрлатеральных глаз с односторонней ПЭГ — 55 глаз (10,3%), средний возраст — 69,6 года (диапазон от 65,4 до 75,0 года) со стандартным отклонением $70,2 \pm 7,3$ года.

Исходный уровень ВГД у всех пациентов составил в среднем 25 мм рт. ст., с медианными значениями в диапазоне от 23,0 до 26,0 мм рт. ст. и стандартным отклонением $24,6 \pm 2,8$ мм рт. ст. Важно отметить, что уровень ВГД на момент выявления заболевания варьировался в зависимости от группы. Также значительно различались максимальный, минимальный и средний уровни ВГД, как было показано в нашем предыдущем исследовании. Для анализа в данном случае был использован средний уровень ВГД. Уровень офтальмотонуса на момент включения в исследование статистически значимо снизился в группах пациентов, получавших лечение [61, 63].

Средний период наблюдения для всех групп пациентов с момента установления диагноза представлен в виде медианы 3,55 года, с межквартильным интервалом от 1,0 до 5,7 года, а среднее значение и стандартное отклонение составили $4,33 \pm 4,3$ года. Продолжительность наблюдения за здоровыми участниками и пациентами с ОГ ожидаемо оказалась меньше по сравнению с другими группами.

С начала заболевания до включения в исследование изменения в светочувствительности сетчатки были замечены во всех группах, даже при лечении. За 4,9 года ($2,6; 6,6$) и 4,7 года ($2,1; 6,4$) со стандартными отклонениями $5,84 \pm 5,0$ и $5,31 \pm 4,4$ соответственно, в группе ПОУГ MD уменьшилось, а PSD увеличилось. В группах ПЭГ и ОГ за 4,7 ($2,1; 6,4$); $5,31 \pm 4,4$ и 3,3 ($0,9; 5,1$); $3,96 \pm 3,8$ года соответственно уменьшилось только MD. У здоровых за 1,1 ($0,1; 3,9$); $2,20 \pm 2,4$ года незначительно уменьшилось PSD, возможно, из-за эффекта "научения". В группе «ПЭГ-» за 3,2 ($0,95; 4,9$); $4,22 \pm 4,6$ года незначительное уменьшение наблюдалось только в MD, но изменение было статистически значимым.

Для пациентов, которые находились под наблюдением более года ($n=413$), в среднем изменения светочувствительности сетчатки за год составили для MD – $0,13$ ($-0,43; 0,04$); $-0,24 \pm 0,68$ dB и для PSD $0,00$ ($-0,17; 0,17$); $-0,001 \pm 0,54$ dB. Ожидается, изменения светочувствительности варьировались между группами. В частности, в группе ПОУГ за год изменения составили для MD $-0,23$ (-

0,58;0,0); $-0,31 \pm 0,59$ dB и для PSD 0,05 (-0,08;0,28); $0,15 \pm 0,52$ dB. В группе ПЭГ (n=88) изменения за год составили для MD $-0,32$ (-0,69;0,0); $-0,45 \pm 0,72$ dB и для PSD 0,0025 (-0,12;0,0001); $0,0001 \pm 0,42$ dB. Для ОГ (n=86) и нормы (n=69) изменения были менее выраженные: для ОГ MD $-0,03$ (-0,21;0,08); $-0,02 \pm 0,46$ dB, PSD $-0,01$ (-0,25;0,05); $-0,1 \pm 0,35$ dB и для нормы MD 0,0 (-0,3;0,1); $-0,05 \pm 0,53$ dB, PSD $-0,03$ (-0,23;0,0); $-0,17 \pm 0,76$ dB. В группе «ПЭГ-» (n=41) за год светочувствительность сетчатки также изменялась: MD $-0,14$ (-0,39;0,05); $-0,34 \pm 1,1$ dB и PSD 0,0 (-0,16;0,13); $0,01 \pm 0,55$ dB. В результате, несмотря на более значительное снижение ВГД благодаря гипотензивному лечению при ПЭГ, как было продемонстрировано в нашем исследовании [61, 63], прогрессирование глаукомного процесса оказывается более выраженным именно при ПЭГ. Функциональные изменения, зафиксированные на момент включения в исследование, находились в корреляции со структурными изменениями ($R_s=0,277$; $p=6,476e-11$). Важно отметить, что толщина слоя нервных волокон связана с размером ДЗН, как указано в литературе [35, 44]. Размеры ДЗН оказались сопоставимыми во всех исследованных группах.

В нашем исследовании было выявлено статистически значимое отличие в толщине СНВС только в группе «ПЭГ-» (94 (91;104,5); $96,8 \pm 13,4$) по сравнению с ПОУГ (92 (81,7;100); $90,2 \pm 15,6$) и ПЭГ (92 (75,7;98); $85,64 \pm 18,86$) ($T_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=2,997$; $p_{\text{ПОУГ vs «ПЭГ-»}}=0,00142$; $T_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=4,664$; $p_{\text{ПЭГ vs «ПЭГ-»}}=1,97e-06$). При этом, СНВС не отличался от групп ОГ (97 (91;102); $96,9 \pm 9,1$) и норма (97,5 (91;103); $98,4 \pm 11,8$), что согласуется с функциональными различиями (MD) между группами. Следовательно, на начальной стадии заболевания структурно-функциональные изменения при ПОУГ и ПЭГ оказываются сопоставимы с нормой и ОГ. Более того, в группе «ПЭГ-» наблюдаются наиболее сохраненные показатели структурно-функциональных характеристик. Это указывает на то, что на начальном этапе патологического процесса структурно-функциональные характеристики не могут служить надежными маркерами для диагностики и прогнозирования развития глаукомного процесса, что особенно важно для пациентов с ОГ и «ПЭГ-». Были получены данные, указывающие на различия в

характеристиках регионарной гемодинамики в зависимости от диагноза в сосудах ГА, ЦАС, и ЦВС. Повышение скоростных характеристик в этих сосудах может отражать наличие компенсаторных защитных механизмов, активирующихся в ответ на увеличение внутриглазного давления. В то же время, снижение скоростных показателей в группах ПОУГ и ПЭГ может свидетельствовать о нарушении адаптационных процессов, что может предвещать переход из состояния «здоровье» в состояние «глаукома», особенно это важно для пациентов с ОГ и «ПЭГ-».

Исходя из структурно-функциональных данных и данных о регионарной гемодинамике, была разработана регрессионная модель, способная предсказывать развитие глаукомы. Эта модель включает в себя 30 предикторов, большинство из которых оказалось значимым для прогнозирования. Тем не менее, применение такой сложной модели в клинической практике может быть неудобным, поэтому для создания более простой версии были выбраны 15 наиболее значимых предикторов. Это упрощение модели привело к уменьшению её точности и снижению площади под ROC-кривой с 92,2% до 89,0%.

В оптимальной версии модели мы выявили наиболее значимые предикторы: пол, RiЦВС, наличие патологии системной гемодинамики и уровень ВГД на момент включения в исследование. Особенно интересно, что в модель были включены гемодинамические характеристики регионарной гемодинамики, которые не показали статистически значимых различий между группами. Кроме того, сам диагноз не выступал статистически значимым предиктором ни в полной, ни в усеченной модели.

Используя данные второй модели, был разработан калькулятор вероятности глаукомы, доступный по ссылке <https://sites.google.com/view/glaucomacalc>. Этот инструмент позволяет оценить вероятность наличия или отсутствия глаукомы с точностью до 79,9%. Включение показателей регионарной гемодинамики в модель прогнозирования глаукомы способствует достижению высокой чувствительности и специфичности до 83,8%.

ВЫВОДЫ

1. Результаты сравнительной оценки клинико-демографических, структурно-функциональных и гемодинамических показателей у пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ), офтальмогипертензией (ОГ), псевдоэксфолиативной глаукомой на одном глазу и отсутствием заболевания на парном глазу («ПЭГ-»), а также здоровых добровольцев (Норма) свидетельствуют, что пациенты с ОГ и Норма оказались моложе и обладали более высокими показателями светочувствительности сетчатки по сравнению с пациентами групп ПОУГ, ПЭГ и «ПЭГ-». При этом выявлено уменьшение показателя толщины СНВС в группах ПОУГ ($90,2 \pm 15,6$ мкм), ПЭГ ($85,64 \pm 18,86$ мкм) по сравнению с ««ПЭГ-» ($96,8 \pm 13,4$ мкм, $p_{\text{ПОУГ/«ПЭГ-»}} = 0,0026$; $p_{\text{ПЭГ/«ПЭГ-»}} < 0,001$), а также увеличение показателей гемодинамики (V_{max} и V_{min}) в глазной артерии при разных формах глаукомы, выраженные в повышении показателей, как при ПЭГ ($31,2 \pm 10,1$ и $7,3 \pm 5,2$ см/сек) так и при ««ПЭГ-» ($30,4 \pm 9,3$ и $6,7 \pm 4,0$ см/сек) по сравнению с данными группы ПОУГ ($29,2 \pm 9,0$ и $6,0 \pm 2,6$ см/сек), при этом V_{max} $p_{\text{ПОУГ/ПЭГ}} = 0,028$; V_{min} $p_{\text{ПОУГ/ПЭГ}} = 0,001$; $p_{\text{ПОУГ/«ПЭГ-»}} = 0,07$).

2. Результаты анализа характеристик зрительной системы у пациентов с «ПЭГ-» по сравнению с другими группами пациентов свидетельствует о характерных особенностях при «ПЭГ-», выявлено, сопоставимые с нормой показатели светочувствительности сетчатки и толщины СНВС, но при этом при сравнении с группами ПОУГ более значительным их отклонением в группах ПОУГ ($p_{\text{MD}} = 0,0130$; $p_{\text{СНВС}} = 0,0014$) и ПЭГ ($p_{\text{MD}} = 0,00535$; $p_{\text{СНВС}} = 1,97 \cdot 10^{-6}$); и увеличением показателей гемодинамики в глазной артерии (V_{max} и $V_{\text{min}} = 30,4 \pm 9,3$ и $6,7 \pm 4,0$ см/сек соответственно) по сравнению с данными группы ПОУГ ($29,2 \pm 9,0$, $p = 0,028$ и $6,0 \pm 2,6$ см/сек, $p = 0,07$), и, в целом, сохранностью структурно-функциональных характеристик, что указывает на снижении адаптации и является предиктором развития заболевания.

3. Результаты «пошагового» дисперсионного анализа (586 глаз) свидетельствуют, что наиболее значимыми (из 120 измеренных) предикторами развития ПОУГ являются уровень ВГД, 10, 5, 15 г ($Z=5,6;2,1;2,1$ соответственно), MD ($Z=-3,06$), мужской пол ($Z=-3,06$), артериальная гипер или гипотензия ($Z=2,9;2,6$ соответственно), V_{\min} _лЗКЦА ($Z=2,7$), СНВС ($Z=2,3$), V_{\max} _лЗКЦА ($Z=-2,2$), ЦТР ($Z=2,2$), эластоподъем ($Z=2,1$), R ($Z=1,9$).

4. Разработан (на основании математической модели с требуемыми параметрами чувствительности (83,8%) и специфичности (73,9%) автоматизированный алгоритм ранней диагностики начальной стадии ПОУГ (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ от 20.06.2018, № 20186195523), включающую наиболее информативные клинико-демографические, структурно-функциональные и гемодинамические офтальмологические показатели.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Раннюю диагностику начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы целесообразно выполнять на основании разработанного алгоритма, включающего в себя оценку клинико-демографических, структурно-функциональных и гемодинамических показателей зрительной системы, в условиях специализированных центров оснащенных достаточным объемом оборудования для всех проведения необходимых обследований.
2. Практическая реализация разработанного алгоритма представлена в автоматизированном виде на сайте <https://sites.google.com/view/glaucomacalc>.
3. Глаукома парный, но ассиметричный процесс (начало заболевания второго глаза зачастую отсрочено на несколько лет), и принятие решения о начале терапии может быть основано с учетом данных предложенного автоматизированного алгоритма.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

dB – децибел

I_CHVC.ОСТ – толщина слоя нервных волокон сетчатки по данным оптической когерентной томографии в нижнем секторе

LOXL1 – Lysyl oxidase homolog 1

MD – среднее отклонения светочувствительности сетчатки (mean deviation)

mean_CHVC.ОСТ – средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки по данным оптической когерентной томографии

N_CHVC.ОСТ – толщина слоя нервных волокон сетчатки по данным оптической когерентной томографии в носовом секторе

OD – правый глаз

OHTS – Ocular Hypertension Treatment Study

OS – левый глаз

Pi – пульсовой индекс

PSD – среднеквадратичное отклонение от средней светочувствительности сетчатки (pattern standard deviation)

R – рефракция

Ri – индекс резистентности

ROC-кривая – кривая ошибок (receiver operating characteristic curve)

S_CHVC.ОСТ – толщина слоя нервных волокон сетчатки по данным оптической когерентной томографии в верхнем секторе

T_CHVC.ОСТ – толщина слоя нервных волокон сетчатки по данным оптической когерентной томографии в височном секторе

Vmax – максимальная систолическая скорость кровотока

Vmin – минимальная диастолическая скорость кровотока

vs – Versus (лат.), применяется для указания сравнения

АД – артериальное давление

АМ – адреномиметик

ББ – β - блокатор

- ВГД – внутриглазное давление
- ВМД – возрастная макулярная дегенерация
- ГА – глазная артерия
- ДЗН – диск зрительного нерва
- ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии
- ИКА – ингибиторы карбоангидразы
- лЗКЦА – латеральные задние короткие цилиарные артерии
- мЗКЦА – медиальные задние короткие цилиарные артерии
- МКОЗ – максимальная коррегированная острота зрения
- МНОЗ – максимальная некоррегированная острота зрения
- НГСЭ – непроникающая глубокая склероэктомия
- ОГ – офтальмогипертензия
- ОСТ – оптическая когерентная томография
- ОУГ – открытоугольная глаукома
- ПГ – простогландины
- ПД – пульсовое давление
- ПЗО – переднезадняя ось глазного яблока
- ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома
- «ПЭГ-» – группа пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой на одном глазу и отсутствием заболевания на парном глазу
- ПЭГ – псевдоэксфолиативная глаукома
- ПЭМ – псевдоэксфолиативный материал
- ПЭС – псевдоэксфолиативный синдром
- P_{10} – тонометрическое давление для тонометра Маклакова 10 г
- P_{15} – тонометрическое давление для тонометра Маклакова 15 г
- P_5 – тонометрическое давление для тонометра Маклакова 5 г
- САП – стандартная автоматическая периметрия
- СД – сахарный диабет
- СНВС – слой нервных волокон сетчатки
- СТЭ – синустрабекулэктомия

ЦАС – центральная артерия сетчатки

ЦВС – центральная вена сетчатки

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЦТР – центральная толщина роговицы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов, С. Э. Еще раз о диагностических возможностях эластотонометрии / С. Э. Аветисов, И. А. Бубнова, А. А. Антонов // Вестник офтальмологии. – 2008. – Т. 124. – № 5. – С. 19-22.
2. Астахов, Ю. С. Мигрень как фактор риска развития глаукомы / Ю. С. Астахов, Д. М. Нефедова, В. А. Тургель. – Текст : электронный // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. – Т. 15. – № 4. – С. 17-29. – URL: <https://www.microcirc.ru/jour/article/view/87> (дата обращения: 18.08.2019).
3. Астахов, Ю. С. Наследственность и глаукома / Ю. С. Астахов, В. В. Рахманов // Офтальмологические ведомости. – 2012. – Т. 5. – № 4. – С. 51-57.
4. Балалин, С. В. Программное обеспечение для определения толерантного и целевого давления у больных первичной открытоугольной глаукомой / С. В. Балалин, В. П. Фокин, О. В. Юферов // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2013. – Т. 13. – № 4. – С. 144-147.
5. Баранов, В. И. Псевдоэксфолиативный синдром в Центральной России: клинико-эпидемиологическое исследование / В. И. Баранов, А. Ю. Брежнев // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – Т. 5. – № 1. – С. 22-24.
6. Брежнев, А. Ю. Псевдоэксфолиативная глаукома и простая первичная открытоугольная глаукома: найти 10 отличий / А. Ю. Брежнев, В. И. Баранов, А. В. Куроедов // Офтальмологические ведомости. – 2012. – Т. 5. – № 4. – С. 45-50.
7. Брежнев, А. Ю. Псевдоэксфолиативный синдром как фактор риска развития синдрома «сухого глаза» / А. Ю. Брежнев, Баранов В. И., Петров С. Ю. // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2016. – Т. 16. – № 1. – С. 30-34.
8. Брежнев, А. Ю. Особенности системной и регионарной гемодинамики при псевдоэксфолиативном синдроме и псевдоэксфолиативной глаукоме (обзор литературы) / А. Ю. Брежнев, А. В. Куроедов, Александров А. С. // Военно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 331. – № 5. – С. 29-33.
9. Дорофеев, Д. А. Лютеинсодержащие нутрицевтики с антиоксидантным действием при первичной открытоугольной глаукоме, сочетающейся с «сухой»

формой возрастной макулярной дегенерации / Д. А. Дорофеев // Офтальмология. – 2018. – Т. 15. – № 3. – С. 339-347.

10. Дорофеев, Д. А. Особенности структурно-функциональных и гемодинамических характеристик у пациентов с простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией / Д. А. Дорофеев // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 4. – С. 76-81.

11. Иванова, М. Е. Генетическая диагностика глаукомы в России / М. Е. Иванова, Э. Н. Эскина // Российский офтальмологический журнал. – 2014. – Т. 7. – № 1. – С. 79-84.

12. Исследование морфологических изменений и регионарной гемодинамики при псевдоэксфолиативной глаукоме / Н. И. Курышева [и др.] // Офтальмология. – 2014. – Т. 11. – № 1. – С. 38-44.

13. Исследование толщины хориоидеи и регионарной гемодинамики у больных глаукомой в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией / Н.И. Курышева, Т.Д. Арджевнишвили, Е.О. Шаталова, Р.К. Аракелян – Текст : электронный // Национальный журнал глаукома. – 2014. – Т. 13. – № 2. – С. 30-39. – URL: <http://elibrary.ru/download/25565926.pdf> (дата обращения: 23.09.2016).

14. Казакова, А. В. Диагностика глаукомы у пациентов с близорукостью / А. В. Казакова, Э. Н. Эскина // Национальный журнал глаукома. – 2015. – Т. 14. – № 3. – С. 87-100.

15. Казанова, С. Ю. Цифровые технологии в лечении глаукомы / С. Ю. Казанова, Ю. А. Казанов // Национальный журнал глаукома. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 12-19.

16. Клинико-математическая модель первичной открытоугольной глаукомы манифестирование и исходы / Р. В. Авдеев [и др.] // Новости глаукомы. – 2015. – Т. 33. – № 1. – С. 55-63.

17. Клинико-эпидемиологическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы / Р. В. Авдеев [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – Т. 6. – № 3. – С. 4-11.

18. Клиническая эффективность лютеинсодержащих препаратов при лечении пациентов с сочетанной патологией: первичной открытоугольной глаукомой и сухой формой возрастной макулярной дегенерацией / И. А. Лоскутов [и др.] // Медицина. – 2017. – Т. 18. – № 2. – С. 14-28.
19. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулэктомии / Р. В. Авдеев [и др.] // Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН. – 2013. – № 2. – С. 53-60.
20. COMPLAINTS AND PERSISTENCE IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA FROM AN OPHTHALMOLOGIST'S POINT OF VIEW / D. N. Lovpache [и др.]. – Текст : электронный // Национальный журнал глаукома. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 11-21. – URL: <https://www.glaucomajournal.ru/jour/article/view/283> (дата обращения: 06.11.2020).
21. Куликов, А. Н. Искусственный интеллект и машинное обучение в диагностике центральной серозной хориоретинопатии на основании оптической когерентной томографии / А. Н. Куликов, Е. Ю. Малахова, Д. С. Мальцев // Офтальмологические ведомости. – 2019. – Т. 12. – № 1. – С. 13-20.
22. Курышева, Н. И. Глаукомная оптическая нейропатия / Н. И. Курышева 1. – Москва : МЕДпресс-информ, 2006. – 136 с.
23. Курышева, Н. И. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптиконеуропатии / Н. И. Курышева // Национальный журнал глаукома. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 60-70.
24. Курышева, Н. И. Распространенность псевдоэкзофиативной глаукомы в Центральном и Центрально-Черноземном регионах России / Н. И. Курышева, А. Ю. Брежнев, С. Г. Капкова // Глаукома. – 2008. – № 3. – С. 11-15.
25. Курышева, Н. И. Оптическая когерентная томография и оптическая когерентная томография-ангиография в определении прогрессирования глаукомы. Часть 2. Клинико-функциональные корреляции, мониторинг на поздней стадии и ограничения метода / Н. И. Курышева, А. Д. Никитина // Вестник офтальмологии. – 2023. – Т. 139. – № 2. – С. 76.
26. Сравнение показателей ретробульбарного кровотока у больного у больных

с первичной открытоугольной глаукомой(ПОУГ) и сочетанной патологией(ВМД и ПОУГ) / Н.И. Курышева, Т.Д. Арджевнишвили, Е.В. Маслова, Р.К. Аракелян // Новости глаукомы. – 2016. – № 1. – С. 132-135.

27. Макулярная область при глаукоме: кровоснабжение, исследованное методом ОКТ - ангиографии / Н.И. Курышева [и др.] // Новости глаукомы. – 2016. – № 1. – С. 135-137.

28. Оптическая когерентная томография с функцией ангиографии и ультразвуковая доплерография в диагностике глаукомы / Н.И. Курышева [и др.] // Новости глаукомы. – 2016. – № 1. – С. 137-140.

29. Ловпаче, Д. Н. Фармакоэкономическая целесообразность применения бесконсервантной терапии при лечении первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с синдромом «сухого глаза» (промежуточные результаты) / Д. Н. Ловпаче, Д. А. Дорофеев // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – Т. 17. – № 4. – С. 195-200.

30. Метод измерения внутриглазного давления с использованием технологий искусственного интеллекта и апланационной тонометрии с фиксированной силой / Д. А. Дорофеев [и др.] // Русский офтальмологический журнал. – 2022. – Т. 15. – № S2. – С. 49-56.

31. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения / Л. Д. Абышева [и др.] // Новости глаукомы. – 2016. – Т. 8. – № 1. – С. 72-81.

32. Моделирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы / Р. В. Авдеев [и др.] // Точка зрения. Восток - Запад. – 2014. – № 1. – С. 94-95.

33. Модель манифестирования и исходов первичной открытоугольной глаукомы / Р. В. Авдеев [и др.]. – Текст : электронный // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92. – № 12. – С. 64-72. – URL: <http://europepmc.org/abstract/med/25980302> (дата обращения: 30.08.2016).

34. Нероев, В. В. Организация офтальмологической помощи населению

Российской Федерации / В. В. Нероев. – Текст : электронный // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т. 130. – № 6. – С. 8-12. – URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-ofthalmologii/2014/6/030042-465X201462> (дата обращения: 01.05.2023).

35. О размерах диска зрительного нерва / В. Ф. Эжгардт, Д. А. Дорофеев, Т. Б. Шаимов, Р. В. Деев // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. – № 6. – С. 850-853.

36. ОКТ-ангиография и цветное доплеровское картирование в исследовании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва при глаукоме / Н. И. Курышева, Е. В. Маслова, А. В. Трубилина, А. В. Фомин // Офтальмология. – 2016. – Т. 13. – № 2. – С. 102-110.

37. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины / Л. Д. Абышева [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2015. – Т. 15. – № 3. – С. 111-123.

38. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / Л. Д. Абышева [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 19-35.

39. Особенности гониоскопической картины при псевдоэкссфолиативном синдроме / А. Ю. Брежнев, Н. И. Курышева, Трубилин В. Н., Баранов В. И. // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2012. – Т. 12. – № 1. – С. 35-38.

40. Оценка клинико-инструментальных данных исследования органа зрения у больных первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией / Р. В. Авдеев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9. – № 2. – С. 24-28.

41. Оценка показателей кровотока макулярной области и диска зрительного нерва у пациентов с сочетанием глаукомы и осевой миопии / Э. Н. Эскина [и др.] // Офтальмология. – 2022. – Т. 19. – № 3. – С. 638-646.

42. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота / А. В. Куроедов [и др.]

др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2014. – Т. 9. – № 2. – С. 74-84.

43. Першин, Б. С. Взаимосвязь изменений внутриглазного давления и гемодинамических показателей глаза при введении жидкости в витреальную полость. экспериментальное исследование / Б. С. Першин, И. В. Козлова, А. П. Ермолаев // Национальный журнал глаукома. – 2012. – № 1. – С. 16-19.

44. Повесть о размерах диска зрительного нерва / Д. А. Дорофеев, В. Ф. Экгардт, Шаимов Т. Б., Деев Р. В. // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2014. – № 1-2. – С. 36-40.

45. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме / А. В. Куроедов [и др.] // Офтальмология. Восточная Европа. – 2014. – Т. 22. – № 3. – С. 60-71.

46. Приверженность гипотензивной терапии при глаукоме: мнение пациентов о ключевых факторах низкой степени комплаенса. Результаты многоцентрового интерактивного научно-аналитического исследования / А. Корнеева [и др.]. – Текст : электронный // Национальный журнал глаукома. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 12-21. – URL: <https://www.glaucomajournal.ru/jour/article/view/281> (дата обращения: 12.10.2020).

47. Проблемы ранней клинической диагностики псевдоэкзофолиативного синдрома / А. Ю. Брежнев, Н. И. Курышева, В. Н. Трубилин, В. И. Баранов // Офтальмология. – 2012. – Т. 9. – № 1. – С. 49-52.

48. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы / Р. В. Авдеев [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2014. – Т. 13. – № 2. – С. 60-69.

49. Прогрессирование глаукомной оптиконейропатии: результаты многолетнего наблюдения / Н. И. Курышева, В. Н. Трубилин, Е. О. Шаталова, Л. В. Лепешкина // Офтальмология. – 2019. – Т. 16. – № 1S. – С. 96-101.

50. Профиль пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в Российской

Федерации (предварительные результаты многоцентрового популяционного исследования). Часть 1 / А. В. Куроедов [и др.]. – Текст : электронный // Национальный журнал глаукома. – 2021. – Т. 20. – № 1. – С. 3-15. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44855273> (дата обращения: 08.06.2021).

51. Роль генов антиоксидантной защиты в развитии псевдоэкссфолиативной глаукомы / А. Ю. Брежнев [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 38-44.

52. Селективная лазерная трабекулопластика в лечении псевдоэкссфолиативной глаукомы / Н. И. Курышева, В. Н. Трубилин, С. Г. Капакова, О. И. Южакова // Глаукома. – 2006. – № 1. – С. 20-24.

53. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 3. Роль морфофункциональных взаимоотношений в раннем выявлении и мониторинге глаукомы. / В. П. Еричев [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 96-101.

54. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса / Р. В. Авдеев [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2018. – Т. 17. – № 1. – С. 14-29.

55. Сравнительное исследование структурных, функциональных и микроциркуляторных параметров в диагностике глаукомы / Н. И. Курышева [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2019. – Т. 18. – № 4. – С. 15-34.

56. Структурно-функциональные диагностические критерии в оценке вероятности наличия подозрения на глаукому и начальной стадии глаукомы / Р. В. Авдеев [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2017. – Т. 17. – № 1. – С. 105-117.

57. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования глаукомы по результатам многоцентрового исследования российского глаукомного общества / Р. В. Авдеев [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2012. – Т. 2. – № 8. – С. 57-69.

58. Функциональная активность рибосомных генов у пациентов с

псевдоэксфолиативным синдромом / А. Ю. Брежнев, В. П. Иванов, В. Н. Рыжаева, В. . Баранов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9. – № 2. – С. 36-39.

59. Шпак, А. А. Оптическая когерентная томография у пациентов с аномалиями рефракции. Сообщение 2: Параметры диска зрительного нерва / А. А. Шпак, М. В. Коробкова // Офтальмохирургия. – 2018. – № 1. – С. 60-65.

60. Шпак, А. А. Нормативные базы данных приборов для оптической когерентной томографии (обзор литературы) / А. А. Шпак, М. В. Коробкова, В. О. Баласанян // Офтальмохирургия. – 2017. – № 4. – С. 87-91.

61. Экгардт, В. Ф. Возможности стартовой терапии простой и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомы аналогами простагландинов при продвинутых стадиях заболевания / В. Ф. Экгардт, Д. А. Дорофеев // Национальный журнал глаукома. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 29-37.

62. Экгардт, В. Ф. Гемодинамические особенности у пациентов с простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией (часть 2) / В. Ф. Экгардт, Д. А. Дорофеев // Национальный журнал глаукома. – 2018. – Т. 17. – № 2. – С. 48-63.

63. Экгардт, В. Ф. Гипотензивный эффект аналогов простагландинов в лечении простой и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомы / В. Ф. Экгардт, Д. А. Дорофеев // Отражение. – 2017. – Т. 1. – № 1. – С. 40-45.

64. Экгардт, В. Ф. Структурно-функциональные и гемодинамические особенности пациентов при простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукоме и офтальмогипертензии в модели прогнозирования развития глаукомы. Часть 3 / В. Ф. Экгардт, Д. А. Дорофеев // Национальный журнал глаукома. – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 3-15.

65. Экгардт, В. Ф. Структурно-функциональные и гемодинамические особенности у пациентов с простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией / В. Ф. Экгардт, Д. А. Дорофеев // Отражение. – 2018. – № 1(6). – С. 213-218.

66. A 3D Deep Learning System for Detecting Referable Glaucoma Using Full OCT

- Macular Cube Scans / D. B. Russakoff [et al.]. – Text : electronic // *Translational Vision Science & Technology*. – 2020. – Vol. 9. – № 2. – URL: [/pmc/articles/PMC7347026/](#) (date accessed: 10.07.2022).
67. A Case for the Use of Artificial Intelligence in Glaucoma Assessment / J. S. Schuman [et al.] // *Ophthalmology Glaucoma*. – 2022. – Vol. 5. – № 3. – P. e3-e13.
68. A comparative study of structural, functional and circulatory parameters in glaucoma diagnostics / N. I. Kuryshева [et al.] // *PLOS ONE*. – 2018. – Vol. 13. – № 8. – P. e0201599.
69. A Deep Learning Algorithm for Prediction of Age-Related Eye Disease Study Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration from Color Fundus Photography / F. Grassmann [et al.] // *Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 125. – № 9. – P. 1410-1420.
70. A Deep Learning System for Automated Angle-Closure Detection in Anterior Segment Optical Coherence Tomography Images / H. Fu [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 2019. – Vol. 203. – P. 37-45.
71. A feature agnostic approach for glaucoma detection in OCT volumes / S. Maetschke [et al.]. – Text : electronic // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 14. – № 7. – URL: [/pmc/articles/PMC6602191/](#) (date accessed: 10.07.2022).
72. A method for measuring intraocular pressure using artificial intelligence technology and fixed-force applanation tonometry / D. A. Dorofeev [et al.] // *Russian Ophthalmological Journal*. – 2022. – Vol. 15. – № 2 (S). – P. 49-56.
73. A model of primary open-angle glaucoma: manifestations and outcomes / R. V. Avdeev [et al.] // *Klinicheskaiia meditsina*. – 2014. – Vol. 92. – № 12. – P. 64-72.
74. A Structure-Related Fine-Grained Deep Learning System With Diversity Data for Universal Glaucoma Visual Field Grading / X. Huang [et al.]. – Text : electronic // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 832920. – URL: [/pmc/articles/PMC8968343/](#) (date accessed: 08.07.2022).
75. Accuracy of Kalman Filtering in Forecasting Visual Field and Intraocular Pressure Trajectory in Patients With Ocular Hypertension / G. G. P. Garcia [et al.]. – Text : electronic // *JAMA Ophthalmology*. – 2019. – Vol. 137. – № 12. – P. 1416-1423. – URL: [/pmc/articles/PMC6865321/](#) (date accessed: 10.07.2022).

76. Addressing Artificial Intelligence Bias in Retinal Diagnostics / P. Burlina [et al.] // *Translational Vision Science & Technology*. – 2021. – Vol. 10. – № 2. – P. 13.
77. Antonov, A. A. Coefficient of biomechanical stress in assessment of the degree of intraocular pressure compensation / A. A. Antonov, I. V. Kozlova // *Vestnik oftal'mologii*. – 2021. – Vol. 137. – № 5. – P. 255.
78. Applications of Artificial Intelligence to Electronic Health Record Data in Ophthalmology / W.C. Lin, J. S. Chen, M. F. Chiang, M. R. Hribar // *Translational Vision Science & Technology*. – 2020. – Vol. 9. – № 2. – P. 13.
79. Artificial Intelligence Mapping of Structure to Function in Glaucoma / E. B. Mariottoni [et al.]. – Text : electronic // *Translational Vision Science & Technology*. – 2020. – Vol. 9. – № 2. – P. 1-14. – URL: [/pmc/articles/PMC7395675/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/395675/) (date accessed: 08.07.2022).
80. Association of open-angle glaucoma loci with incident glaucoma in the Blue Mountains Eye Study / K. P. Burdon [et al.]. – Text : electronic // *American journal of ophthalmology*. – 2015. – Vol. 159. – № 1. – P. 31-36.e1. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25242315/> (date accessed: 09.07.2022).
81. Automatic optical coherence tomography imaging of stationary and moving eyes with a robotically-aligned scanner / M. Draelos [et al.] // *Proceedings - IEEE International Conference on Robotics and Automation*. – 2019. – Vols. 2019-May. – P. 8897-8903.
82. Big Data in Ophthalmology / C.-Y. Cheng [et al.] // *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 9. – № 4. – P. 291-298.
83. Blood flow velocity quantification using split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography / J. Tokayer, Y. Jia, A.-H. Dhalla, D. Huang. – Text : electronic // *Biomedical Optics Express*. – 2013. – Vol. 4. – № 10. – P. 1909. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24156053> (date accessed: 26.09.2018).
84. Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in a Normal White Population: A Multicenter Study / B. C. Chauhan [et al.] // *Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 122. – № 9. – P. 1786-1794.

85. Cell free DNA testing-interpretation of results using an online calculator / M. R. Grace [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 213. – № 1. – P. 30.e1-30.e4.
86. Central Corneal Thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) / J. D. Brandt, J. A. Beiser, M. A. Kass, M. O. Gordon. – Text : electronic // *Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 127. – № 4. – P. S72-S81. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642001007606> (date accessed: 31.10.2018).
87. Clinical Utility of Artificial Intelligence Algorithms to Enhance Wide-Field Optical Coherence Tomography Angiography Images / O. Mc Grath [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Imaging*. – 2021. – Vol. 7. – № 2. – URL: </pmc/articles/PMC8321271/> (date accessed: 03.08.2022).
88. Common pitfalls and recommendations for using machine learning to detect and prognosticate for COVID-19 using chest radiographs and CT scans / M. Roberts [et al.]. – Text : electronic // *Nature Machine Intelligence* 2021 3:3. – 2021. – Vol. 3. – № 3. – P. 199-217. – URL: <https://www.nature.com/articles/s42256-021-00307-0> (date accessed: 02.08.2022).
89. Comparison of the Performance of a Novel, Smartphone-based, Head-mounted Perimeter (GearVision) With the Humphrey Field Analyzer / Z. S. Pradhan [et al.]. – Text : electronic // *Journal of glaucoma*. – 2021. – Vol. 30. – № 4. – P. E146-E152. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33596021/> (date accessed: 01.06.2022).
90. Contactless optical coherence tomography of the eyes of freestanding individuals with a robotic scanner / M. Draelos [et al.]. – Text : electronic // *Nature biomedical engineering*. – 2021. – Vol. 5. – № 7. – P. 726-736. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34253888/> (date accessed: 07.07.2022).
91. Deep learning-based natural language processing in ophthalmology: applications, challenges and future directions / L. W. Y. Yang [et al.] // *Current Opinion in Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 32. – № 5. – P. 397-405.
92. Deep Learning Approaches Predict Glaucomatous Visual Field Damage from Optical Coherence Tomography Optic Nerve Head Enface Images and Retinal Nerve

- Fiber Layer Thickness Maps / M. Christopher [et al.]. – Text : electronic // Ophthalmology. – 2020. – Vol. 127. – № 3. – P. 346. – URL: /pmc/articles/PMC8063221/ (date accessed: 10.07.2022).
93. Deep learning in ophthalmology: The technical and clinical considerations / D. S. W. Ting [et al.]. – Text : electronic // Progress in retinal and eye research. – 2019. – Vol. 72. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31048019/> (date accessed: 10.07.2022).
94. Deep learning model to predict visual field in central 10° from optical coherence tomography measurement in glaucoma / Y. Hashimoto [et al.] // British Journal of Ophthalmology. – 2021. – Vol. 105. – № 4. – P. 507-513.
95. Detecting Glaucoma Progression Using Guided Progression Analysis with OCT and Visual Field Assessment in Eyes Classified by International Classification of Disease Severity Codes / A. T. Nguyen [et al.] // Ophthalmology Glaucoma. – 2019. – Vol. 2. – № 1. – P. 36-46.
96. Detecting Preperimetric Glaucoma with Standard Automated Perimetry Using a Deep Learning Classifier / R. Asaoka, H. Murata, A. Iwase, M. Araie // Ophthalmology. – 2016. – Vol. 123. – № 9. – P. 1974-1980.
97. Detecting Retinal Nerve Fibre Layer Segmentation Errors on Spectral Domain-Optical Coherence Tomography with a Deep Learning Algorithm / A. A. Jammal [et al.]. – Text : electronic // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – URL: /pmc/articles/PMC6614403/ (date accessed: 10.07.2022).
98. Detection of glaucomatous optic neuropathy with spectral-domain optical coherence tomography: a retrospective training and validation deep-learning analysis / A. R. Ran [et al.]. – Text : electronic // The Lancet. Digital health. – 2019. – Vol. 1. – № 4. – P. e172-e182. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33323187/> (date accessed: 10.07.2022).
99. Detection of Longitudinal Visual Field Progression in Glaucoma Using Machine Learning / S. Yousefi [et al.] // American Journal of Ophthalmology. – 2018. – Vol. 193. – № 9. – P. 71-79.
100. Development and clinical deployment of a smartphone-based visual field deep

- learning system for glaucoma detection. / F. Li [et al.]. – Text : electronic // NPJ digital medicine. – 2020. – Vol. 3. – № 1. – P. 123. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33043147> (date accessed: 08.07.2022).
101. Development and Validation of Deep Learning-based Automatic Detection Algorithm for Malignant Pulmonary Nodules on Chest Radiographs / J. G. Nam [et al.]. – Text : electronic // Radiology. – 2019. – Vol. 290. – № 1. – P. 218-228. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30251934/> (date accessed: 04.08.2022).
102. Difference in correspondence between visual field defect and inner macular layer thickness measured using three types of spectral-domain OCT instruments / K. Ueda [et al.]. – Text : electronic // Japanese Journal of Ophthalmology. – 2015. – Vol. 59. – № 1. – P. 55-64. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10384-014-0355-z> (date accessed: 12.10.2020).
103. Edwards, B. J. Osteoporosis Risk Calculators / B. J. Edwards // Journal of Clinical Densitometry. – 2017. – Vol. 20. – № 3. – P. 379-388.
104. Efficacy of a Deep Learning System for Detecting Glaucomatous Optic Neuropathy Based on Color Fundus Photographs / Z. Li [et al.] // Ophthalmology. – 2018. – Vol. 125. – № 8. – P. 1199-1206.
105. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation / Text : electronic // British Journal of Ophthalmology. – 2017. – Vol. 101. – № 5. – P. 73-127. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28424171> (date accessed: 02.11.2019).
106. Evaluating machine learning classifiers for glaucoma referral decision support in primary care settings / O. G. Kaskar, E. Wells-Gray, D. Fleischman, L. Grace // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 8518.
107. Evaluation of Lamina Cribrosa and Choroid in Nonglaucomatous Patients With Pseudoexfoliation Syndrome Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. / S. Moghimi [et al.] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2016. – Vol. 57. – № 3. – P. 1293-1300.
108. Evaluation of lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome using spectral-

domain optical coherence tomography enhanced depth imaging. / S. Kim, K. R. Sung, J. R. Lee, K. S. Lee // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120. – № 9. – P. 1798-1803.

109. Evaluation of progressive neuroretinal rim loss as a surrogate end point for development of visual field loss in glaucoma / F. A. Medeiros [et al.]. – Text : electronic // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121. – № 1. – P. 100-109. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642013005307> (date accessed: 28.10.2018).

110. Firestone, C. Performance vs. competence in human–machine comparisons / C. Firestone. – Text : electronic // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2020. – Vol. 117. – № 43. – P. 26562. – URL: </pmc/articles/PMC7604508/> (date accessed: 04.08.2022).

111. Forecasting future Humphrey Visual Fields using deep learning / J. C. Wen [et al.]. – Text : electronic // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 14. – № 4. – URL: </pmc/articles/PMC6450620/> (date accessed: 10.07.2022).

112. Glaucoma detection based on deep convolutional neural network / X. Chen [et al.]. – Text : electronic // *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 715-718. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26736362/> (date accessed: 08.07.2022).

113. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis / Y. C. Tham [et al.] // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121. – № 11. – P. 2081-2090.

114. Global prevalence of vision impairment and blindness: magnitude and temporal trends, 1990-2010. / G. A. Stevens [et al.]. – Text : electronic // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120. – № 12. – P. 2377-2384. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23850093> (date accessed: 20.09.2018).

115. Göbel, K. Sensitivität und Spezifität der Flimmerperimetrie mit dem Pulsar / K. Göbel, C. Erb // *Der Ophthalmologe*. – 2013. – Vol. 110. – № 2. – P. 141-145.

116. Gordon, M. O. The Ocular Hypertension Treatment Study / M. O. Gordon. – Text : electronic // *Archives of Ophthalmology*. – 1999. – Vol. 117. – № 5. – P. 573. –

- URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10326953> (date accessed: 24.09.2018).
117. Guan, J. Y. Research advances in the pathogenesis of exfoliative glaucoma. / J. Y. Guan, Y. T. Zhu, Y. H. Zhuo // Chinese journal of ophthalmology. – 2022. – Vol. 58. – № 1. – P. 58-62.
118. Harris, A. Cerebral blood flow in glaucoma patients. / A. Harris, B. Siesky, B. Wirostko. – Text : electronic // Journal of glaucoma. – 2013. – Vol. 22 Suppl 5. – P. S46-8. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733128> (date accessed: 21.09.2016).
119. Hollo, G. Exfoliation syndrome and systemic cardiovascular diseases. / G. Hollo // Journal of glaucoma. – 2014. – Vol. 23. – № 8 Suppl 1. – P. S9-11.
120. Human- versus Artificial Intelligence / J. E. Hans. Korteling [et al.]. – Text : electronic // Frontiers in Artificial Intelligence. – 2021. – Vol. 4. – URL: </pmc/articles/PMC8108480/> (date accessed: 06.08.2022).
121. Human-computer collaboration for skin cancer recognition / P. Tschandl [et al.]. – Text : electronic // Nature medicine. – 2020. – Vol. 26. – № 8. – P. 1229-1234. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572267/> (date accessed: 04.08.2022).
122. Human-machine partnership with artificial intelligence for chest radiograph diagnosis / B. N. Patel [et al.]. – Text : electronic // NPJ Digital Medicine. – 2019. – Vol. 2. – № 1. – URL: </pmc/articles/PMC6861262/> (date accessed: 04.08.2022).
123. Identifying “preperimetric” glaucoma in standard automated perimetry visual fields / R. Asaoka [et al.] // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 2014. – Vol. 55. – № 12. – P. 7814-7820.
124. Jones, P. R. Using an open-source tablet perimeter (Eyecatcher) as a rapid triage measure for glaucoma clinic waiting areas / P. R. Jones, D. Lindfield, D. P. Crabb. – Text : electronic // The British Journal of Ophthalmology. – 2021. – Vol. 105. – № 5. – P. 681. – URL: </pmc/articles/PMC8077219/> (date accessed: 01.06.2022).
125. Kang, J. H. Relation Between Time Spent Outdoors and Exfoliation Glaucoma or Exfoliation Glaucoma Suspect / J. H. Kang, J. L. Wiggs, L. R. Pasquale. – Text : electronic // American Journal of Ophthalmology. – 2014. – Vol. 158. – № 3. – P. 605-614.e1. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857689> (date accessed:

25.07.2018).

126. Kucur, Ş. S. A deep learning approach to automatic detection of early glaucoma from visual fields / Ş. S. Kucur, G. Holló, R. Sznitman. – Text : electronic // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 13. – № 11. – URL: /pmc/articles/PMC6261540/ (date accessed: 10.07.2022).

127. Kumar, H. Comparison of Perimetric Outcomes from Melbourne Rapid Fields Tablet Perimeter Software and Humphrey Field Analyzer in Glaucoma Patients / H. Kumar, M. Thulasidas. – Text : electronic // Journal of Ophthalmology. – 2020. – Vol. 2020. – URL: /pmc/articles/PMC7463344/ (date accessed: 01.06.2022).

128. Kurysheva, N. I. Assessment of the optic nerve head, peripapillary, and macular microcirculation in the newly diagnosed patients with primary open-angle glaucoma treated with topical tafluprost and tafluprost/timolol fixed combination / N. I. Kurysheva // Taiwan Journal of Ophthalmology. – 2019. – Vol. 9. – № 2. – P. 93-99.

129. Kurysheva, N. I. Selective α_2 agonists in the treatment of glaucoma: neuroprotective properties and impact on ocular blood flow / N. I. Kurysheva // Vestnik oftal'mologii. – 2019. – Vol. 135. – № 3. – P. 113.

130. Kurysheva, N. I. Effect of Tafluprost and Tafloprost/Timolol on the Optic Nerve Head, Peripapillary and Macular Microcirculation According to OCT-Angiography / N. I. Kurysheva, D. D. Arzhukhanov, A. M. Tkhamadokova // Ophthalmology in Russia. – 2018. – Vol. 15. – № 2. – P. 207-213.

131. Kurysheva, N. I. Parafoveal vessel Density Dropout May Predict Glaucoma Progression in The Long-Term Follow Up / N. I. Kurysheva, E. Olegovna Shatalova // Journal of Ophthalmology and Research. – 2022. – Vol. 05. – № 04. – P. 148-164.

132. Lakhani, B. K. Exploring the frequency and location of prescribing errors in the use of topical glaucoma medications / B. K. Lakhani, A. J. King. – Text : electronic // Clinical & Experimental Ophthalmology. – 2018. – Vol. 46. – № 6. – P. 616-623. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ceo.13156> (date accessed: 15.07.2022).

133. Liu, Y. Prospective, Longitudinal Study: Daily Self-Imaging with Home OCT for Neovascular Age-Related Macular Degeneration / Y. Liu, N. M. Holekamp, J. S.

- Heier. – Text : electronic // Ophthalmology Retina. – 2022. – Vol. 6. – № 7. – P. 575-585. – URL: <http://www.opthalmologyretina.org/article/S2468653022000732/fulltext> (date accessed: 16.08.2022).
134. Living To 100 Life Expectancy Calculator. – URL: <https://www.livingto100.com/> (date accessed: 10.02.2023). – Text : electronic.
135. Longitudinal changes in peripapillary atrophy in the ocular hypertension treatment study: A case-control assessment / E. Savatovsky [et al.]. – Text : electronic // Ophthalmology. – 2015. – Vol. 122. – № 1. – P. 79-86. – URL: </pmc/articles/PMC4682350/?report=abstract> (date accessed: 03.11.2020).
136. Machine Learning Methods in the Comparative Evaluation of Various Approaches to the Surgical Treatment of Primary Angle Closure / N. I. Kurysheva, A. L. Pomerantsev, O. Y. Rodionova, G. A. Sharova // Ophthalmology in Russia. – 2022. – Vol. 19. – № 3. – P. 549-556.
137. Machine learning outperforms ACC/AHA CVD risk calculator in MESA / I. A. Kakadiaris [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2018. – Vol. 7. – № 22.
138. Management of Blood Pressure in Patients with Glaucoma / R. M. Levine, A. Yang, V. Brahma, J. F. Martone. – Text : electronic // Current Cardiology Reports. – 2017. – Vol. 19. – № 11. – P. 109. – URL: <http://link.springer.com/10.1007/s11886-017-0927-x> (date accessed: 02.10.2017).
139. Mayama, C. Effects of antiglaucoma drugs on blood flow of optic nerve heads and related structures. / C. Mayama, M. Araie. – Text : electronic // Japanese journal of ophthalmology. – 2013. – Vol. 57. – № 2. – P. 133-49. – URL: <http://link.springer.com/10.1007/s10384-012-0220-x> (date accessed: 05.10.2017).
140. Medeiros, F. A. From Machine to Machine: An OCT-trained Deep Learning Algorithm for Objective Quantification of Glaucomatous Damage in Fundus Photographs / F. A. Medeiros, A. A. Jammal, A. C. Thompson. – Text : electronic // Ophthalmology. – 2019. – Vol. 126. – № 4. – P. 513. – URL: </pmc/articles/PMC6884092/> (date accessed: 10.07.2022).

141. Miglior, S. Exfoliative glaucoma: new evidence in the pathogenesis and treatment. / S. Miglior, F. Bertuzzi. – Text : electronic // Progress in brain research. – 2015. – Vol. 221. – P. 233-41. – URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612315000989> (date accessed: 18.04.2017).
142. Multimodal Machine Learning Using Visual Fields and Peripapillary Circular OCT Scans in Detection of Glaucomatous Optic Neuropathy / J. Xiong [et al.]. – Text : electronic // Ophthalmology. – 2022. – Vol. 129. – № 2. – P. 171-180. – URL: <http://www.aaojournal.org/article/S0161642021005650/fulltext> (date accessed: 08.07.2022).
143. Novel Machine-Learning Based Framework Using Electroretinography Data for the Detection of Early-Stage Glaucoma / M. K. Gajendran, L. J. Rohowetz, P. Koulen, A. Mehdizadeh. – Text : electronic // Frontiers in neuroscience. – 2022. – Vol. 16. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35600610/> (date accessed: 08.07.2022).
144. Novel technical and privacy-preserving technology for artificial intelligence in ophthalmology / J. S. Lim [et al.] // Current Opinion in Ophthalmology. – 2022. – Vol. 33. – № 3. – P. 174-187.
145. OCT angiography and color doppler imaging in glaucoma diagnostics / N. I. Kurysheva [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2017. – Vol. 9. – № 5. – P. 527-536.
146. Ophthalmic diagnosis using deep learning with fundus images - A critical review / S. Sengupta [et al.]. – Text : electronic // Artificial intelligence in medicine. – 2020. – Vol. 102. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980096/> (date accessed: 10.07.2022).
147. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. / Y. Jia [et al.]. – Text : electronic // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121. – № 7. – P. 1322-32. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24629312> (date accessed: 30.08.2016).
148. Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis. / X. Wang [et al.]. – Text : electronic // The British journal of

- ophthalmology. – 2014. – Vol. 98. – № 10. – P. 1368-1373. – URL: <http://bjournal.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2013-304547> (date accessed: 18.02.2019).
149. Park, K. A deep learning approach to predict visual field using optical coherence tomography / K. Park, J. Kim, J. Lee. – Text : electronic // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15. – № 7. – URL: [/pmc/articles/PMC7337305/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3337305/) (date accessed: 10.07.2022).
150. Pasquale, L. R. Prospects for gene-environment interactions in exfoliation syndrome. / L. R. Pasquale, J. H. Kang, J. L. Wiggs. – Text : electronic // Journal of glaucoma. – 2014. – Vol. 23. – № 8 Suppl 1. – P. S64-7. – URL: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00061198-201410001-00019> (date accessed: 24.07.2018).
151. Performance of Deep Learning Architectures and Transfer Learning for Detecting Glaucomatous Optic Neuropathy in Fundus Photographs / M. Christopher [et al.]. – Text : electronic // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – URL: [/pmc/articles/PMC6232132/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3022132/) (date accessed: 10.07.2022).
152. Perimetry Criteria For Assessing The Effectiveness Of Retinoprotective Therapy / D. A. Dorofeev [et al.] // Russian Open Medical Journal. – 2022. – Vol. 11. – № 1. – P. e0109.
153. Personalized Prediction of Glaucoma Progression Under Different Target Intraocular Pressure Levels Using Filtered Forecasting Methods / P. Kazemian [et al.]. – Text : electronic // Ophthalmology. – 2018. – Vol. 125. – № 4. – P. 569. – URL: [/pmc/articles/PMC5866175/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3066175/) (date accessed: 10.07.2022).
154. Predicting eyes at risk for rapid glaucoma progression based on an initial visual field test using machine learning / S. R. Shuldiner [et al.]. – Text : electronic // PloS one. – 2021. – Vol. 16. – № 4. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33861775/> (date accessed: 08.07.2022).
155. Prevalence and Associated Factors of Segmentation Errors in the Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer and Macular Ganglion Cell Complex in Spectral-domain Optical Coherence Tomography Images / A. Miki [et al.]. – Text : electronic // Journal of glaucoma. – 2017. – Vol. 26. – № 11. – P. 995-1000. – URL:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28858152/> (date accessed: 25.10.2022).

156. Pseudoexfoliation: Normative Data and Associations / Q. S. You [et al.]. – Text : electronic // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120. – № 8. – P. 1551-1558. – URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642013000353> (date accessed: 02.09.2017).

157. Rakova, P. A. Macular area's microdynamics' measurements repeatability is normal / P. A. Rakova, D. A. Dorofeev // *Modern technologies in ophthalmology*. – 2020. – Vol. 34. – № 3. – P. 36-37.

158. Retinal vessel density from optical coherence tomography angiography to differentiate early glaucoma, pre-perimetric glaucoma and normal eyes / H. Akil [et al.]. – Text : electronic // *PLOS ONE*. – 2017. – Vol. 12. – № 2. – P. e0170476. – URL: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0170476> (date accessed: 31.03.2018).

159. Risk Factors Associated With Medication Errors Among Patients Suffering From Chronic Disorders / M. F. Rasool [et al.]. – Text : electronic // *Frontiers in Public Health*. – 2020. – Vol. 8. – P. 531038. – URL: [/pmc/articles/PMC7710866/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35003839/) (date accessed: 15.07.2022).

160. Robotically aligned optical coherence tomography with 5 degree of freedom eye tracking for subject motion and gaze compensation / P. Ortiz [et al.]. – Text : electronic // *Biomedical optics express*. – 2021. – Vol. 12. – № 12. – P. 7361. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35003839/> (date accessed: 07.07.2022).

161. Series length used during trend analysis affects sensitivity to changes in progression rate in the Ocular Hypertension Treatment Study / S. K. Gardiner [et al.]. – Text : electronic // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2013. – Vol. 54. – № 2. – P. 1252-1259. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349433/> (date accessed: 03.11.2020).

162. Simakova, I. L. Evaluation of the effectiveness of frequency doubling technology perimetry in the diagnosis of optic neuropathies / I. L. Simakova, I. A. Tikhonovskaya // *National Journal glaucoma*. – 2022. – Vol. 21. – № 1. – P. 23-35.

163. Solar exposure and residential geographic history in relation to exfoliation syndrome in the United States and Israel. / L. R. Pasquale, A. Z. Jiwani, T. Zehavi-

- Dorin [et al.]. – Text : electronic // JAMA ophthalmology. – 2014. – Vol. 132. – № 12. – P. 1439-45. – URL: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaophthalmol.2014.3326> (date accessed: 25.07.2018).
164. Structure-Function Correlation Using Confocal Laser Ophthalmoscope in Primary Open-Angle Glaucoma and Pseudoexfoliative Glaucoma. / T. Pappas [et al.]. – Text : electronic // Journal of glaucoma. – 2016. – Vol. 25. – № 4. – P. 377-382. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25719234> (date accessed: 30.08.2016).
165. Suspected glaucoma and early stage glaucoma: differential diagnostic criteria / R. V. Avdeev [et al.] // Russian Ophthalmological Journal. – 2017. – Vol. 10. – № 4. – P. 5-15.
166. The rate of structural change: The confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study / L. M. Zangwill [et al.]. – Text : electronic // American Journal of Ophthalmology. – 2013. – Vol. 155. – № 6. – P. 971-982. – URL: [/pmc/articles/PMC4310682/?report=abstract](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2410682/) (date accessed: 21.10.2020).
167. Uptake, Persistence, and Performance of Weekly Home Monitoring of Visual Field in a Large Cohort of Patients With Glaucoma / S. M. Prea, G. Y. X. Kong, R. H. Guymer, A. J. Vingrys. – Text : electronic // American journal of ophthalmology. – 2021. – Vol. 223. – P. 286-295. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33221287/> (date accessed: 01.06.2022).
168. Using Deep Learning and Transfer Learning to Accurately Diagnose Early-Onset Glaucoma From Macular Optical Coherence Tomography Images. Vol. 198 / R. Asaoka [et al.]. – Elsevier Inc., 2019. – 136-145 p.
169. Using Kalman Filtering to Forecast Disease Trajectory for Patients with Normal Tension Glaucoma / G. G. P. Garcia [et al.]. – Text : electronic // American journal of ophthalmology. – 2019. – Vol. 199. – P. 111. – URL: [/pmc/articles/PMC6662653/](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662653/) (date accessed: 10.07.2022).
170. Validating tablet perimetry against standard Humphrey Visual Field Analyzer for glaucoma screening in Indian population / P. Ichhpujani, S. Thakur, R. K. Sahi, S.

Kumar. – Text : electronic // Indian Journal of Ophthalmology. – 2021. – Vol. 69. – № 1. – P. 87. – URL: [/pmc/articles/PMC7926121/](#) (date accessed: 01.06.2022).

171. Value of Structural and Hemodynamic Parameters for the Early Detection of Primary Open-Angle Glaucoma / N. I. Kuryшева [et al.] // Current Eye Research. – 2017. – Vol. 42. – № 3. – P. 411-417.

172. Visual field improvement in the collaborative initial glaucoma treatment study / D. C. Musch [et al.] // American Journal of Ophthalmology. – 2014. – Vol. 158. – № 1.