

Шаталова Екатерина Олеговна

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ГЛАУКОМНОЙ ОПТИКОНЕЙРОПАТИИ**

3.1.5. Офтальмология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России), г. Москва.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Курышева Наталия Ивановна**

Официальные оппоненты:

Ходжаев Назрулла Сагдуллаевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель Генерального директора по организационной работе и инновационному развитию Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургии глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Лоскутов Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, руководитель офтальмологического отделения, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» (ФГБНУ «НИИГБ им М.М. Краснова»), г. Москва.

Защита диссертации состоится «18» октября 2023 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 68.1.010.01 при ФГБУ ФНКЦ ФМБА России по адресу: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА по адресу: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91 и на сайте диссертационного совета <http://medprofedu.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Овечкин Игорь Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы

Изучение проблематики глаукомы остается приоритетным направлением современной офтальмологической науки ввиду высокой медико-социальной значимости данного заболевания, которая определяется её ведущей ролью в формировании неизлечимой слепоты. (Егоров Е.А. с соавт., 2023; Tham Y.C. et al., 2014; Zhao Y. et al., 2015). Общее количество больных глаукомой в мире, по данным ВОЗ, превышает 100 миллионов, и ежегодно регистрируется не менее 600 тысяч новых случаев слепоты вследствие глаукомы («World Health Organization», 2022). Это обусловлено как объективными трудностями, связанными с диагностикой и лечением данного заболевания, так и характером его течения, который трудно прогнозируем и весьма вариабелен («European Glaucoma Society», 2020).

В этой связи чрезвычайно важным остается вопрос определения индивидуальной скорости прогрессирования ГОН (Lee H.et. al., 2021). На сегодняшний день решение данной задачи направлено, главным образом, на определение уровня целевого ВГД, при котором, отсутствует отрицательная динамика морфофункциональных нарушений сетчатки (дефектов полей зрения, структурных потерь в слое нервных волокон (СНВС) и ганглиозном комплексе сетчатки (ГКС), диагностированных с помощью методов стандартной автоматизированной периметрии (САП) и оптической когерентной томографии (ОКТ). Однако, динамическая оценка результатов этих исследований требует длительного наблюдения за пациентом и инструментального контроля, в то время как выбор тактики лечения представляется первостепенной задачей на старте мониторинга заболевания.

Известно, что важную роль в патогенезе ГОН играют сосудистые факторы (Vanou L. et al., 2023), однако до настоящего момента нет четких критериев оценки взаимосвязи между изменением кровотока и прогрессированием глаукомы. Прежде всего, это связано с отсутствием «золотого стандарта» для измерения показателей глазного кровотока и высокой вариабельностью получаемых результатов. Так, в ряде исследований имеются данные о снижении фактора резистентности кровотока в глазной артерии, центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артериях у пациентов с глаукомой в сравнении со здоровыми респондентами (Курышева Н.И. с соавт., 2016, Kwon J.M. et. al., 2019). Однако, в литературе отсутствуют данные о прогностической значимости параметров кровотока и их пороговых значениях в аспекте прогрессирования ГОН.

Особый интерес в диагностике и мониторинге глаукомы представляет применение ОКТ-ангиографии, так как в определении прогрессирования глаукомы крайне важна

оценка состояния микроциркуляторного сосудистого русла сетчатки и хориоидеи. Данные литературы свидетельствуют, что обеднение микрососудистого русла сетчатки коррелирует не только с более быстрыми темпами истончения СНВС, но и прогрессирующим нарастанием дефектов полей зрения (Hwang H.S. et al, 2023). В связи с этим большой интерес представляет определение предикторов прогрессирования ГОН по результатам исследования параметров микроциркуляторного русла сетчатки.

Также особого внимания заслуживает поиск факторов риска прогрессирования ГОН с точки зрения особенностей патогенеза разных форм глаукомы. Следует отметить, что если патогенез ПЗУГ изучен достаточно подробно, то данные литературы по прогнозированию течения и оценке прогрессирования данной формы глаукомы крайне ограничены. На настоящий момент имеется лишь несколько публикаций на эту тему (Kurysheva N., 2021, Lin B. et.al, 2022), однако сравнительная оценка глазного кровотока при ПЗУГ и ПОУГ исследователями не проводилась.

Открытым также остается вопрос о стандартизации подходов к определению прогрессирования ГОН и четкого понимания, что первично в прогрессировании заболевания: структурные или функциональные изменения (Нероев В.В. с соавт., 2022). Так, на сегодняшний день в литературе активно обсуждается перспектива использования искусственного интеллекта в диагностическом процессе. Однако, пока нет ясного представления, какие именно методы и параметры должны быть включены в анализ для эффективной диагностики и мониторинга заболевания (Nunez R.et. al, 2022).

Цель работы

Определение предикторов прогрессирования глаукомной оптиконеуропатии и разработка комплекса наиболее информативных методов обследования больных в процессе мониторинга глаукомы.

Основные задачи работы:

1. Исследовать среднюю скорость прогрессирования ГОН у больных глаукомой при длительном (10 лет) наблюдении.
2. Провести сравнительную оценку эффективности применения функциональных и структурных методов исследования в выявлении прогрессирования глаукомной оптиконеуропатии, а также изучить соответствие морфофункциональных изменений по мере прогрессирования заболевания.
3. Определить наиболее информативные морфофункциональные и гемодинамические параметры, которые могут служить предикторами прогрессирования глаукомы, и установить их пороговые значения, являющиеся критерием к изменению тактики лечения.

4. Провести сравнительный анализ предикторов прогрессирования двух форм первичной глаукомы (открытоугольной и закрытоугольной) в ходе длительного (6 лет) проспективного наблюдения.
5. Разработать диагностический комплекс биомаркеров прогрессирования глаукомной оптиконейропатии на основе применения генерализованной логистической смешанной модели.

Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы

1. Прогрессирование ГОН связано с уровнем максимального за период наблюдения ВГД, целевое значение которого снижается в отдаленном периоде в среднем на 4 мм рт. ст., ухудшением скорости кровотока в центральной артерии сетчатки, а также нарушением перипапиллярной и парафовеальной микроциркуляции. У больных с прогрессированием ГОН скорость потери капилляров в области ДЗН и перипапиллярной сетчатки в 3 раза превосходит таковую у пациентов со стабильным течением заболевания.
2. Установлены различные предикторы прогрессирования двух форм первичной глаукомы: в то время как в прогрессировании ПОУГ важную роль играет снижение артериального кровотока и истончение хориоидеи, в прогрессировании ПЗУГ ведущее значение имеют исходный размер хрусталика, венозная дисфункция и расширение хориоидеи.
3. Разработан комплекс биомаркеров, обеспечивающих (на основании генерализованной логистической модели) прогнозирование прогрессирования глаукомной оптиконейропатии, включающий в себя следующие параметры: относительная сосудистая плотность в поверхностном сплетении парафовеа, конечная диастолическая скорость кровотока в центральной артерии сетчатки, объем фокальных потерь ганглиозного комплекса сетчатки и максимальные значения внутриглазного давления.

Научная новизна работы

Впервые показана значимость исследования ретинальной микроциркуляции в определении прогноза прогрессирования глаукомы. Установлено, что ее снижение у больных с прогрессированием ГОН в три раза превосходит таковую при стабильном течении заболевания.

Выявлено, что снижение средней светочувствительности сетчатки на каждый децибел/год сопровождается истончением СНВС в среднем на 3,9 мкм/год.

Установлено, что сочетанная морфофункциональная оценка в динамике повышает возможность выявления прогрессии до 61,7%, а средняя скорость прогрессирования глаукомной оптиконейропатии у больных первичной глаукомой составляет $0,6 \pm 0,7$ дБ/год

при оценке функциональных изменений и $0,62 \pm 1,09$ мкм/год при анализе структурных изменений.

Впервые в офтальмологической практике проведено сравнительное исследование глазного кровотока с точки зрения его роли в прогрессировании двух разных форм первичной глаукомы – открытоугольной и закрытоугольной. Показано, что при первой важную роль играет снижение артериального кровотока и истончение хориоидеи, а при второй ведущими факторами являются венозная дисфункция и увеличение толщины хориоидеи.

Определены пороговые значения базовых предикторов, позволяющих прогнозировать прогрессирование глаукомной оптиконейропатии в течение ближайших двух лет – относительная плотность сосудов поверхностного сплетения параfovea ($z = -4,77$), конечная диастолическая скорость кровотока в центральной артерии сетчатки ($z = -3,08$), объем фокальных потерь комплекса ганглиозных клеток сетчатки ($z = 3,53$) и пиковое роговично-компенсированное ВГД ($z = 3,20$). Превышение уровня последнего выше 22 мм рт. ст. увеличивает риск прогрессирования ГОН в 5,3 раза.

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании роли микроциркуляторных изменений в развитии глаукомы и выявлении принципиально новых предикторов ее прогрессирования.

Практическая значимость работы заключается в разработке комплекса биомаркеров для определения прогрессирования ГОН, включающего функциональные, структурные и гемодинамические параметры, определение пороговых значений которых позволяет своевременно оптимизировать тактику лечения.

Методология и методы исследования

В работе использован комплексный подход к оценке результатов, основанный на применении клинических, функциональных, структурных и микроциркуляторных показателей зрительной системы пациента.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности результатов исследования основывается на адекватных и апробированных методах сбора клинического материала (353 пациента, 529 глаз), применении современных методов исследования, а также использовании современных методов обработки информации и статистического анализа.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в материалы сертификационного цикла и цикла профессиональной переподготовки кафедр офтальмологии ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России и Академии постдипломного

образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, включены в клиническую работу консультативно-диагностического отделения Центра офтальмологии ФМБА России.

Апробация и публикация материалов исследования

Основные материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на следующих конгрессах и научно-практических конференциях: XI Международный конгресс - «Глаукома: теории, тенденции, технологии. HRT Клуб» (Москва, 2013 г.); XIII Международный конгресс - «Глаукома: теории, тенденции, технологии. HRT Клуб» (Москва, 2017 г.); WOC (Гвадалахара, 2015); ARVO (Гавайи, 2018); Международные конгрессы (У-УП) по ОКТ-ангиографии International Congress on OCT Angiography, «En Face» OCT and advances in OCT», (Рим, 2017, Париж 2018).

Диссертация апробирована на кафедре офтальмологии ФБГОУ ДПО ИПК ФМБА России 24.05.2023 г.

Материалы диссертации представлены в 14-и научных работах, в том числе в 10-и статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналах, получен патент на изобретение.

Структура диссертации

Диссертация представлена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 31 рисунком. Библиографический список состоит из 215 источников, из которых 25 отечественных и 190 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач на первом этапе работы из пациентов Консультативно-диагностического отдела Центра офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, наблюдавшихся с 2012 года, был отобран 621 пациент с начальной и развитой стадиями глаукомы, у которых первым этапом определялась средняя скорость прогрессирования по данным Glaucoma Progression Analysis (GPA, Humphrey Field Analyzer II, Carl-Zeiss Meditec). Характеристика последующих этапов исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Объем и структура клинических исследований

Этап исследования	Количество пациентов	Период
I этап – определение скорости функциональных и структурных потерь, определение факторов риска прогрессирования ГОН (ретроспективный анализ)	139 (139 глаз) Исследовано 67 параметров по каждому глазу	10 лет
II этап – сравнение эффективности САП и ОКТ в выявлении прогрессирования ГОН и определение соответствия морфофункциональных изменений (проспективный анализ)	128 (128 глаз) Исследовано 59 параметров по каждому глазу	2 года
III этап – сравнительный анализ прогрессирования ПОУГ и ПЗУГ (проспективный анализ)	110 (110 глаз) Исследовано 98 параметров по каждому глазу	6 лет
IV - определение значимых предикторов прогрессирования ГОН и выявление комплекса необходимого минимума клинических биомаркеров-предикторов прогрессирования (проспективный анализ)	85 (152 глаза) Исследовано 199 параметров по каждому глазу	2 года

Критериями включения являлись: впервые выявленная глаукома начальной и развитой стадии (Mills R. et al., 2006), аметропия $\leq 0,5$, открытый угол передней камеры по данным оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза (не менее 30^0) для пациентов с ПОУГ, закрытый угол передней камеры глаза согласно классификации Р. Foster (Foster P.J. et al., 2002) для пациентов с ПЗУГ, отсутствие сопутствующей патологии органа зрения, кроме катаракты.

Критериями исключения являлись: далекозашедшая и терминальная стадии заболевания, глаукома нормального давления, пигментная глаукома, недостаточно прозрачные оптические среды глаза, отсутствие устойчивой фиксации, медикаментозный миоз, сферозквивалент не более $\pm 6,0$ дптр., астигматизм не более $\pm 2,0$ дптр., низкое качество снимка ДЗН, менее 8 протоколов периметрии за период наблюдения, хирургические операции на органе зрения в анамнезе.

Объем исследования включал комплексное офтальмологическое обследование: авторефрактометрию (RT-5100 NIDEK, Япония), визометрию в условиях узкого зрачка без коррекции и с коррекцией, тонометрию, в ходе которой измеряли роговично-компенсированное внутриглазное давление (ВГД рк) и корнеальный гистерезис (КГ) на Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Inc., США), биомикроскопию, гониоскопию для оценки степени открытия УПК по Шафферу, офтальмоскопию, биометрию, стандартную автоматическую периметрию (Humphrey, Carl Zeiss Meditec, США) по программе 24-2, ОКТ на приборе RTVue XR Avanti (Optovue, США), в ходе которой оценивали все параметры ДЗН и СНВС, а также ганглиозного комплекса сетчатки (ГКС). С помощью ОКТ оценивали толщину хориоидеи в режиме трекинга (протокол Retina Cross Line) по предложенной Курышевой Н.И. методике (Курышева Н.И. и соавт., 2014).

Изменения микроциркуляторного русла оценивали путем ОКТ с функцией ангиографии на приборе RTVue XR Avanti (Optovue, США) с программным обеспечением AngioVue и Angio Analytics Phase 7.0, использующим алгоритм декорреляционной амплитудной ангиографии с разделением спектра (split-spectrum amplitude decorrelation angiography — SSADA). Исследовались индекс кровотока перипапиллярной сетчатки (ППС, Peripapillary Flow Index), среднее значение амплитуд декорреляции сканов и плотность сосудистой сети (Vessel Density, VD) – площадь, занятая сосудами, выраженная в % от общей площади исследуемой зоны. Последний показатель определяли, как по перипапиллярной сетчатке в целом, так и по секторам (Peripapillary), а также в пределах ДЗН (Inside Disc). Кроме того, измеряли объединенный показатель плотности сосудистой сети ДЗН и ППС (Whole Image Disc) и относительную плотность сосудов (Grid-based Flow Density) по квадрантам. Также производили расчет толщины макулярной области в фовеа, парафовеа (протоколы ILM-IPL, ILM-RPE) и по сегментам: верхний, нижний, носовой и височный. Зона перипапиллярной сетчатки исследовалась на расстоянии 750 мкм от края ДЗН и на глубину 100 мкм от внутренней пограничной мембраны.

Для оценки кровотока в сосудах глаза и ретробульбарного пространства применяли цветное доплеровское картирование с импульсной доплерографией при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора Voluson 730 ProSystem и Esaote MyLab 70 согласно стандартной методике (Киселева Т.Н. и соавт., 2003). Перфузионное давление (ПД) и систолическое ПД рассчитывали по формулам:

$$\text{ПД} = 2/3 \text{ ср. АД} - \text{ВГД}, \text{ где ср. АД} = \text{диаст. АД} + 1/3 \times (\text{сист. АД} - \text{диаст. АД}),$$

$$\text{сист. ПД} = \text{сист. АД} - \text{ВГД} \text{ и диаст. ПД} = \text{диаст. АД} - \text{ВГД}.$$

Скорость прогрессирования ГОН определяли с помощью анализа тенденций и событий поля зрения посредством программного обеспечения Guided Progression Analysis (GPA) на Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec, США). Оценка морфометрических показателей прогрессирования заболевания проводилась на основании анализа тенденций истончения слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и слоя ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Оба эти параметра использовали для отслеживания структурных изменений, по которым оценивали степень прогрессирования ГОН. Для оценки скорости прогрессирования ГОН отдельно учитывали скорость функциональных потерь: ROP_1 для периметрического индекса MD (дБ/год) и структурных – отдельно для слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) ROP_2 (мкм/год) и ганглиозного комплекса сетчатки ROP_3 (мкм/год). Оценивали также скорость потери капилляров в ДЗН, перипапиллярной сетчатке и макулярной зоне посредством ОКТА анализа тренда.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием точного двустороннего критерия ранговых сумм Уилкоксона-Манна-Уитни. В качестве меры важности показателя для различения групп использовали площади под характеристической кривой (AUC) с помощью логистической модели, в которую показатель входил в качестве предиктора. Описательные статистики рассчитывались отдельно для каждой группы пациентов. Анализ нормальности распределения переменных каждой выборки осуществлялся с помощью критериев Шапиро-Уилка и непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса. Подавляющее большинство выборочных данных согласовались с нормальным распределением согласно критерию Колмогорова-Смирнова, поэтому рассчитывались среднее значение показателя и его ошибка ($M \pm m$). Для оценки значимости различий использовали параметрический критерий - двусторонний критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности (p) при проверке статистических гипотез принимали равными 0,05 ($p < 0,05$) с учетом оценки возможного $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

С целью вовлечения максимального пула имеющихся данных, на завершающем этапе исследования анализировались парные глаза путем применения логистической обобщенной линейной смешанной модели (generalized linear mixed model), учитывающей случайные и фиксированные эффекты со следующей интерпретацией данных: 0 = прогрессирование отсутствует, 1 = прогрессирование установлено. Мультиколлинеарность проверялась во всех моделях. Гипотезы о фиксированных эффектах оценивались с помощью тестов Вальда, которые определяют различие между параметрами, попадающими под нулевую гипотезу, и параметрами, проанализированными с помощью оценки максимального правдоподобия. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартного пакета программ статистического анализа SPSS 16.0, при этом статистически достоверными признавались различия при $p < 0,05$.

Результаты работы и их обсуждение

В ходе длительного (более 10 лет) ретроспективного анализа было установлено, что в среднем прогрессирование ГОН выявлялось на 3,5 году наблюдения. Средняя скорость прогрессирования ГОН для ROP_1 составляла 0,6 дБ/год, для ROP_2 - 0,62 мкм/год. Примечательно, что в ходе проведенного исследования было установлено, что большее количество пациентов с быстрым прогрессированием заболевания (более 1,0 дБ/год) отмечалось в группе пациентов с наличием псевдоэксфолиаций (в 54,5% по сравнению с 20% среди тех, у кого псевдоэксфолиаций не наблюдалось). Результаты оценки значимости факторов риска прогрессирования ГОН представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Значимые факторы риска прогрессирования ГОН
по данным многолетнего (более 10 лет) ретроспективного наблюдения

Параметр	AUC $\pm$ CO	Cutoff	p-value
ВГД рк исходное, мм рт. ст.	0,704 $\pm$ 0,045	22,6	<0,001
ВГД рк 1 год, мм рт. ст.	0,653 $\pm$ 0,063	20,0	0,015
ВГД рк 6 лет, мм рт. ст.	0,833 $\pm$ 0,054	19,8	< 0,001
ВГД рк 8 лет, мм рт. ст.	0,786 $\pm$ 0,081	18,6	0,003
Ср. перфузионное давление, мм рт. ст.	0,663 $\pm$ 0,067	49,1	0,031
Корнеальный гистерезис, мм рт. ст.	0,640 $\pm$ 0,057	9,9	0,006
Avg. RNFL, мкм	0,620 $\pm$ 0,041	92	0,007
FLV, %	0,617 $\pm$ 0,050	1,8	0,008
Возраст, годы	0,612 $\pm$ 0,051	69,5	0,006
GLV, %	0,584 $\pm$ 0,051	10,5	0,041
Avg GCC, мкм	0,581 $\pm$ 0,051	85,7	0,041

Примечание: Cutoff – пороговое значение, AUC – площадь под ROC-кривой $\pm$ её стандартное отклонение (CO), p-value – фактический уровень значимости между двумя группами.

Было установлено, что значимыми факторами риска прогрессирования ГОН явились ВГД рк, возраст и корнеальный гистерезис, что сопоставимо с данными литературы (Leske M. et al., 2007). При этом пороговые значения исходного ВГД рк, влияющие на прогрессирующий характер течения ГОН, составили 22,6 мм рт. ст. (AUC 0,7, $p < 0,001$). При длительном наблюдении (8 лет) отмечено снижение целевого уровня ВГД в среднем на 4,0 мм рт. ст.

Кроме того, в ходе 10-летнего ретроспективного наблюдения были вычислены (с помощью ROC-анализа) пороговые значения структурных параметров, разделяющие группы между собой. Так, исходная толщина СНВС < 92 мкм (AUC 0,6) и ГКС $< 85,7$ мкм (AUC 0,6) явились факторами риска прогрессирования ГОН (таблица 2, рисунок 1).

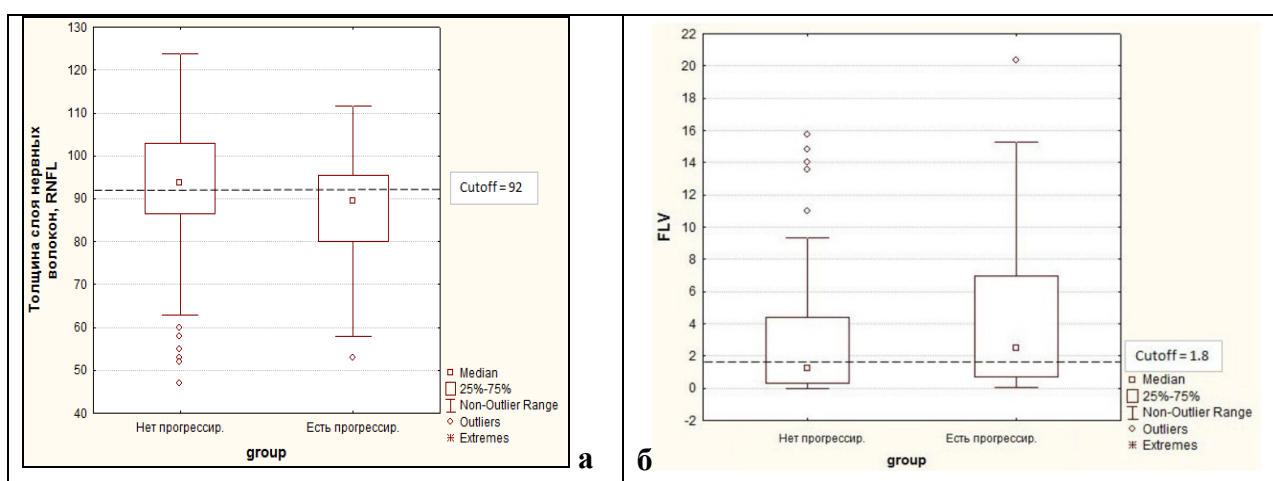
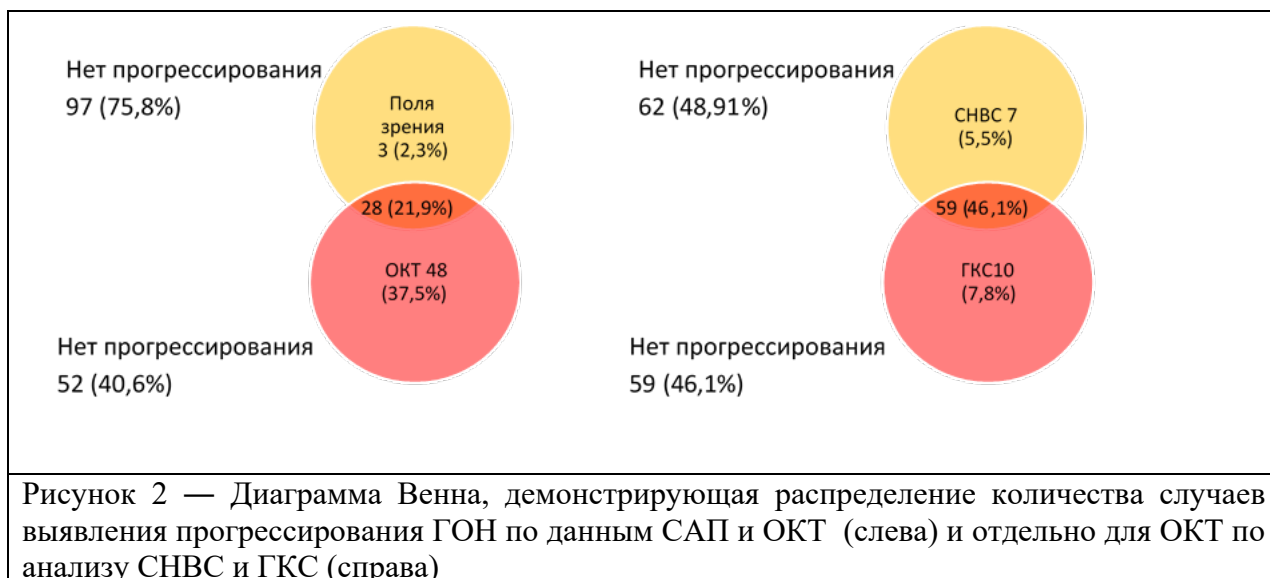


Рисунок 1 - Диаграмма размаха для структурных параметров а) толщины СНВС (RNFL), б) объема фокальных потерь ГКС (FLV) в группе с отсутствием прогрессирования ГОН (слева) и в группе с прогрессированием заболевания (справа)

На втором этапе в ходе проспективного анализа было отобрано 128 пациентов с начальной стадией ПОУГ (128 глаз), которым было выполнено не менее 6 САП за 2 года.

Прогрессирование глаукомы было выявлено на 79 глазах из 128, при этом изолированное применение САП позволяло выявить прогрессирование только в 2,3% случаев, спектральная ОКТ – в 37,5%, из них изолированная оценка ГКС – в 7,8%, а СНВС – в 5,5%. Сочетанная морфофункциональная оценка в динамике повышала возможность выявления прогрессии до 61,7% (рисунок 2).



С целью выявления морфофункциональных связей по мере прогрессирования ГОН был выполнен линейный регрессионный анализ, который показал, что уменьшение значений индекса MD (дБ/год) на единицу в среднем приводит к уменьшению толщины СНВС на 3,9 мкм/год.

На третьем этапе исследования выполнен сравнительный анализ скорости и факторов риска прогрессирования ГОН у пациентов с открытоугольной и закрытоугольной глаукомой, результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Сравнение скорости прогрессирования ПЗУГ и ПОУГ по данным морфофункциональных изменений

ROP	ПЗУГ	ПОУГ	p
ROP ₁ (MD, дБ/год)	0,11±0,49	0,04±0,44	0,027
ROP ₂ (СНВС, мкм/год)	1,38±2,0	0,70±1,62	0,180
ROP ₃ (ГКС, мкм/год)	1,34±2,40	0,82±1,78	0,476

Примечание: ПЗУГ – первичная закрытоугольная глаукома; ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома; p – показатель достоверности по Уилкоксоу-Манну-Уитни.

Результаты 6-летнего наблюдения показали, что прогрессирование ГОН по данным САП было выявлено на 14 (23%) глазах с начальной стадией ПОУГ и на 12 (21,8%) глазах с ПЗУГ. По данным ОКТ прогрессирование выявлялось чаще: по толщине СНВС — на 27 (44,26%) глазах при ПОУГ и на 23 (41,82%) глазах при ПЗУГ, по анализу ГКС — на 32

(52,46%) глазах при ПОУГ и на 26 (47,3%) глазах при ПЗУГ. Несмотря на то, что число случаев с прогрессированием ГОН достоверно не отличалось между группами, скорость прогрессирования была выше при ПЗУГ по сравнению с ПОУГ.

Результаты оценки диагностической значимости параметров, позволяющих дифференцировать больных с прогрессированием и без прогрессирования ГОН при ПЗУГ и ПОУГ представлены в таблицах 4,5.

Таблица 4 — Диагностическая значимость параметров, позволяющих дифференцировать больных с прогрессированием ГОН и без прогрессирования при ПЗУГ

Параметр	AUC± CO	Cutoff	P-value
Возраст, годы	0,71±0,11	>71	0,045
Показатель толщины хрусталика, мм	0,715±0,09	>5,0	0,018
Вортикозные вены, конечная диастолическая скорость см/сек	0,83 ±0,06	≤5,7	0,001
Вортикозные вены, индекс резистентности, %	0,801±0,09	>0,33	0,000
ВГД рк пиковое, мм рт.ст.	0,713±0,07	>24,2	0,005
Толщина перипапиллярной хориоидеи, мкм	0,798±0,08	>281	0,003
Толщина субфовеальной хориоидеи, мкм	0,801±0,08	>327	0,001

Примечание: Cutoff – пороговое; AUC – оценка площади под ROC-кривой; CO – стандартное отклонение AUC; p-value – фактический уровень значимости U-критерия Манна-Уитни.

Таблица 5 — Диагностическая значимость параметров, позволяющих дифференцировать больных с прогрессированием ГОН и без прогрессирования при ПОУГ

Параметр	AUC± CO	Cutoff	P - value
Возраст, годы	0,710±0,07	>70	0,001
ЦАС, конечная диастолическая скорость, см/сек	0,712±0,07	≤ 3,31	0,005
ЦАС, индекс резистентности, см/сек	0,798±0,11	> 0,74	0,046
Медиальные ЗКЦА, индекс резистентности, %	0,801±0,12	> 0,6	0,025
ВГД рк пиковое, мм рт.ст.	0,764±0,07	> 23,8	0,002
Толщина перипапиллярной хориоидеи, мкм	0,672±0,08	≤ 282	0,02
Толщина субфовеальной хориоидеи, мкм	0,740±0,09	≤ 222	0,012
СНВС, мкм	0,687±0,08	≤ 82	0,018

Примечание: Cutoff – пороговое; AUC – оценка площади под ROC-кривой; CO – стандартное отклонение AUC; p-value – фактический уровень значимости U-критерия Манна-Уитни.

Было установлено, что в прогрессировании ПЗУГ и ПОУГ имеется лишь два общих фактора: возраст и максимальный за период наблюдения уровень ВГД (таблицы 4,5). При ПЗУГ имеются отличные от ПОУГ факторы прогрессирования заболевания, такие как бóльший объем хрусталика, утолщение хориоидеи, а также нарушение венозного оттока из глаза (таблица 4). Полученные данные о нарушении перфузии в вортикозных венах

имеют особое значение, так как они могут быть связаны с эндотелиальной дисфункцией вортикозных вен и являться возможной причиной увеличения толщины хориоидеи при ПЗУГ. Прогрессирование ПОУГ, наоборот, ассоциировалось с более тонкой хориоидеей и нарушением артериального кровотока. Выявленные связи указывают на принципиально различный патогенез указанных двух форм глаукомы и подчеркивают роль хориоидального и венозного кровотока в развитии и прогрессировании ПЗУГ.

Целью четвертого этапа исследования было определить необходимый минимум показателей, позволяющих прогнозировать прогрессирование ПОУГ. Первоначально были выявлены значимые предикторы прогрессирования и определены их пороговые значения согласно данным обобщенной линейной смешанной модели. Так было получено, что снижение параметров кровообращения, включая ретинальную микроциркуляцию и ретробульбарный кровоток, было ассоциировано с прогрессированием глаукомы (таблица 5).

Результаты оценки пороговых значений выявленных предикторов прогрессирования ГОН представлены в таблице 6. Полученные данные свидетельствуют, что важным предиктором в ходе анализа прогрессирования ГОН явился корнеальный гистерезис, прогностическая значимость которого была практически сопоставима с уровнем ВГД и не уступала параметрам ретробульбарного кровотока. Также была выявлена положительная корреляция между параметрами корнеального гистерезиса и относительной плотностью поверхностного сплетения парафовеолярной зоны ($r=0,34$, $p=0,01$). Можно предположить, что выявленная корреляция не случайна. Действительно, вязкоупругие свойства роговицы определяются особенностями внеклеточного матрикса, на которые влияют металлопротеиназы матрикса (МПМ) (Sharifpour F. et.al, 2016).

Было описано, что МПМ, а именно МПМ-2, МПМ-3 и МПМ-9, участвуют в процессе преобразования внеклеточных матричных компонентов, таких как коллаген трабекулярной сети и, следовательно, в регулировании ВГД. Интересно, что те же самые МПМ играют роль в регуляции и формировании эндотелия, гладкомышечных клеток и адвентициальной оболочки (Weinreb R. et al, 2020).

Таблица 6 — Пороговые значения выявленных предикторов прогрессирования ГОН

Переменные	Прогрессирование, выявленное методом периметрии			Прогрессирование, выявленное методом ОКТ (СНВС+ГКС)		
	AUC ± СО 95% ДИ	p	Cutoff	AUC ± СО 95% ДИ	p	Cutoff
MD, дБ	0,677±0,07 (0,539 – 0,814)	0,017	≤ -2,73	0,666±0,07 (0,524 – 0,808)	0,029	≤ -2,73
ЗКЦА, индекс резистентности, %	0,801±0,12 (0,557 – 0,946)	0,025	> 0,6	0,517±0,07 (0,382 – 0,650)	0,82	> 0,6
ЦАС, с и с т . , см/с	0,715±0,11 (0,508 – 0,876)	0,008	≤ 2,5	0,712±0,06 (0,578 – 0,823)	0,0018	≤ 3,5
Пиковое ВГД рк, мм рт.ст	0,768±0,07 (0,631 – 0,905)	0,0002	> 23,8	0,741±0,06 (0,612 – 0,848)	0,0002	≥ 22,1
Корнеальный гистерезис, мм рт.ст	0,755±0,07 (0,606 – 0,870)	0,0001	≤ 9,6	0,623±0,07 (0,486 – 0,747)	0,09	≤ 9,7
Толщина внутр.слоев сетчатки (ILM-IPL) в нижней гемисфере, мкм	0,754±0,07 (0,607 – 0,901)	0,004	≤ 105	0,748±0,06 (0,611 – 0,856)	0,0004	≤ 105
Толщина внутр. слоев сетчатки (ILM-IPL) в верхней гемисфере, мкм	0,684±0,08 (0,532 – 0,812)	0,022	≤ 109	0,759±0,07 (0,623 – 0,865)	0,0002	≤ 109
Толщина внутр. слоев сетчатки (ILM-IPL) в парафовеа, мкм	0,745±0,07 (0,595 – 0,890)	0,007	≤ 111	0,751±0,06 (0,615 – 0,859)	0,0003	≤ 107
wiVD Disc, %	0,715±0,07 (0,566 – 0,865)	0,001	≤ 45,2	0,622±0,07 (0,481 – 0,749)	0,116	≤ 47,15
Относительная плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении в парафовеа, %	0,752±0,07 (0,609 – 0,895)	0,0004	≤ 45	0,776±0,07 (0,593 – 0,835)	0,0008	≤ 44
Avg. RNFL, мкм	0,654±0,08 (0,555 – 0,627)	0,015	≤ 92,51	0,705±0,06	0,0024	≤ 82,52
Avg. GCC, мкм	0,658±0,08	0,015	≤ 92,51	(0,573 – 0,815)	0,0024	≤ 82,52
	(0,527 – 0,698)	0,022	>1,769	0,626±0,07	0,019	> 0,854
FLV, %	0,636±0,08	0,022	>1,769	(0,491 – 0,747)	0,019	> 0,854
	(0,540 – 0,726)					
Ср. перфуз. давление, мм рт.ст.	0,622±0,08	0,03	≤ 40	(0,674±0,7)	0,0223	≤ 51,11
	(0,525 – 0,712)			(0,528 – 0,79)		

Примечание: Cutoff— пороговое значение параметра, AUC – оценка площади под ROC-кривой; СО — стандартное отклонение AUC; p-value – фактический уровень значимости U-критерия Манна-Уитни.*Значение AUC выделено **жирным шрифтом**, если показатель относили к «прогностическим факторам» прогрессирования глаукомы, обнаруживаемым только по функциональному или структурному повреждению. Если показатель был связан с прогрессированием, подтвержденным обоими методами, значение его AUC выделено **жирным курсивом**.

Известно, что корнеальный гистерезис коррелирует с глубиной экскавации диска зрительного нерва и степенью изменения его формы в условиях колебания ВГД (Prata T.S. et. al, 2012), что объясняется единой природой обоих явлений, а именно изменениями в глазной биомеханике при глаукоме.

Значимым параметром в ходе проведенного исследования стало максимальное (пиковое) за период наблюдения роговично-компенсированное ВГД, а повышении его уровня $>23,8$ мм рт. ст. (AUC 0,76) ассоциировалось с риском дальнейшего прогрессирования заболевания. При этом, в отличие от первого этапа работы (на котором параметры кровотока не учитывались), на данном этапе исследования было установлено, что в качестве предиктора прогрессирования ГОН большее значение имеет не исходный уровень ВГД, а корнеальный гистерезис, и максимальный уровень ВГД, зарегистрированный в ходе динамического наблюдения (таблица 6). Эти данные согласуются с результатами, полученными другими авторами (Susanna C.N. et al, 2022).

В ходе анализа параметров ретробульбарного кровотока было установлено, что наиболее значимыми в качестве предикторов прогрессирования являются параметры кровотока ЦАС (таблица 6) и ЗКЦА, роль которых важна с точки зрения источника кровоснабжения сосудистой оболочки глаза и зрительного нерва (Hayreh S., 2013).

Вместе с тем наши результаты показали, что глаукомное повреждение последнего связано с глазным перфузионным давлением (таблица 7), пороговые значения которого составили 40 мм рт. ст. (таблица 6).

Таблица 7 - Значимые корреляции среднего глазного перфузионного давления с показателями ганглиозного комплекса сетчатки

Параметр	Avg.GCC, мкм	GCC inferior, мкм	FLV, %	GLV, %
Среднее глазное перфузионное давление, мм рт. ст.	$r = 0,36$	$r = 0,35$	$r = -0,4$	$r = -0,39$
	$p = 0,01$	$p = 0,01$	$p = 0,01$	$p = 0,01$

Примечание: r – коэффициент корреляции, p -value – фактический уровень значимости U-критерия Манна-Уитни.

Особое внимание в данной работе было уделено анализу параметров микроциркуляторного русла сетчатки. Применение ОКТА позволило установить, что прогрессирование ГОН ассоциируется со снижением относительной плотности сосудов в поверхностном сосудистом сплетении парафовеолярной области (Parafovea vessel density superficial) и объединенный показатель плотности распределения сосудов суммарно в ДЗН и перипапиллярно (wiVD Disc) (таблица 6). Результаты сравнительного анализа скорости структурных и микроциркуляторных потерь в группах с прогрессированием и без прогрессирования ГОН представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Сравнительный анализ скорости структурных и микроциркуляторных потерь в группах с прогрессированием и без прогрессирования ГОН (проспективный анализ)

Параметры	Наличие признаков прогрессирования	Отсутствие признаков прогрессирования	p-value
ROP ₂ , (CHBC, мкм/год)	-2,28±1,2	0,48±0,3	0,003
ROP ₃ , (ГКС, мкм/год)	-6,4±1,1	-0,83±0,9	0,004
ROP ₄ , (RNFL inf., мкм/год)	-3,9±0,6	-0,6±0,3	0,0009
wiVD Disc (%/год)	-5,1±0,8	-1,3±1,1	0,03
wiVD retina (%/год)	1,85±1,2	1,03 ±0,7	0,04

Примечание: VD - относительная плотность сосудов, wiVD – объединенный показатель относительной плотности сосудов ДЗН и перипапиллярной сетчатки (disc)/ фовеа и парафовеа (retina), p-value – показатель достоверности по Уилкоксоу-Манну-Уитни.

В таблице 8 приведены данные анализа пациентов, которым выполнялась ОКТ-ангиография (не менее пяти раз за 2 года наблюдения), что позволило провести тренд-анализ плотности капиллярной сети ДЗН и перипапиллярной сетчатки и внутренних слоев макулы в фовеальной и парафовеальной областях в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях. Результаты показали различие в скорости потери плотности капиллярной сети (VD) у больных с прогрессирующим и стабильным течением заболевания. Впервые было показано, что в группе с прогрессированием ГОН скорость потери капилляров в области ДЗН и перипапиллярной сетчатки, а также в поверхностном сосудистом сплетении парафовеа превосходит таковую у пациентов со стабильным течением заболевания.

Наши результаты подтвердили данные литературы о ранней вовлеченности макулярной области в глаукомный процесс (Kamalipour A. et al., 2022): пороговые значения для толщины макулы в нижней и верхней гемисферах составили 105 мкм (AUC 0,7) и 109 мкм (AUC 0,6) соответственно (таблица 6).

С целью удобства практического применения полученных результатов нами был разработан комплекс биомаркеров, обладающих наиболее высокой предикторной значимостью в определении прогрессирования ГОН. Изучаемые переменные относились к предикторам, если течение глаукомного процесса сопровождалось ухудшением функциональных и/или структурных показателей. Однако окончательное решение о связи показателя с предиктором принималось в том случае, если показатель был значим для различения глаз с прогрессированием и без прогрессирования с использованием как AUC, так и логистической обобщенной линейной смешанной модели. В случае, если

прогрессирование выявлялось на основе как структурных, так и функциональных ухудшений, показатель относили к «предикторам» прогрессирования глаукомы.

Таблица 9 — Прогностические факторы прогрессирования глаукомы по обобщенным логистическим смешанным моделям

Переменные	Прогрессирование, выявленное по данным САП (функциональное повреждение)					Прогрессирование, выявленное по данным ОКТ (структурное повреждение)				
	Тест Вальда	β	95% ДИ	ОР	p	Тест Вальда	β	95% ДИ	ОР	p
Относительная плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении в парафовеа, %	12,5	-0,6	-1,2	0,55	0,0001	7,43	-0,42	-0,85	0,65	0,006
ЦАС, диаст, см/с	6	-0,25	-0,44	0,78	0,02	6,29	-0,22	-0,45	0,8	0,012
Ср. перфузионное давление, мм рт.ст	5,6	-0,15	-0,3	0,85	0,018	5,54	-0,109	-0,217	0,89	0,019
Пиковое ВГД рк, мм рт.ст	9,3	0,1	0,03 – 0,15	1,18	0,002	7,81	0,09	0,03	1,09	0,005
FLV, %	5	0,5	0,08 – 1,26	1,64	0,028	2,08	0,43	-1,16	1,53	0,028
Толщина макулы в нижней гемисфере (ILM-IPL), мкм	12,8	-0,13	-0,25	0,86	0,0001	8,97	-0,109	-0,142	0,89	0,003
Толщина парафовеа (ILM-IPL), мкм	10,8	-0,12	-0,23	0,88	0,0001	8,5	-0,107	-0,214	0,9	0,004
Толщина макулы в верхней гемисфере (ILM-IPL), мкм	6,5	-0,11	-0,21	0,89	0,011	6,44	-0,106	-0,212	0,89	0,011

Примечание: Значение AUC выделена **жирным шрифтом**, если параметр относили к «прогностическим факторам» прогрессирования глаукомы, подтвержденным САП и СОКТ, β - коэффициент регрессии, отрицательный коэффициент означает, что увеличение значения определенной переменной будет уменьшать вероятность прогрессирования глаукомы; ДИ - доверительный интервал; ОР – отношение рисков.

Полученные с помощью многофакторного регрессионного анализа результаты демонстрируют, что показатели кровообращения, такие как кровоток в ЦАС, а также измеренная методом ОКТА парафовеальная плотность сосудов имеют самые высокие AUC характеристики, что позволяет рассматривать их при анализе многоуровневых моделей смешанных эффектов как предикторы прогрессирования ГОН (таблица 9).

Практическую ценность данного исследования представляет заключительный этап, в рамках которого определялись максимально значимые предикторы прогрессирования заболевания. Результаты заключительного этапа представлены в таблице 10.

Таблица 10 — Предикторы прогрессирования глаукомы согласно многоуровневым моделям смешанных эффектов

Параметры	Коэффициент регрессии	СО	Z	P (z)	95% ДИ	
Относительная плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении в парафовеа, %	-0,38	0,08	-4,77	<0,001	-0,54	-0,26
ЦАС, диаст. скорость, см/с	-2,16	0,7	-3,08	0,002	-3,54	-0,78
FLV, %	2,89	0,82	3,53	<0,001	1,28	4,49
Пиковое ВГД рк, мм рт. ст.	5,82	1,82	3,2	0,001	2,26	9,34

Примечание: z-value - абсолютная величина скорректированной стандартизованной статистики критерия Манна — Уитни

На основе многоуровневых моделей смешанных эффектов были определены четыре основных предиктора прогрессирования ГОН: относительная плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении в парафовеа, % ($z = -4,77$), конечная диастолическая скорость центральной артерии сетчатки ($z = -3,08$), объем фокальных потерь комплекса ганглиозных клеток ($z = 3,53$) и пиковое роговично-компенсированное ВГД ($z = 3,20$). С целью оптимизации диагностического поиска были определены их пороговые значения: для относительной плотности сосудов поверхностного сплетения сетчатки $< 45\%$, пикового роговично-компенсированного ВГД $> 23,8$ мм рт. ст., объема фокальных потерь комплекса ганглиозных клеток сетчатки $> 1,76\%$ и конечной диастолической скорости в центральной артерии сетчатки $< 9,7$ см/сек.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало важность анализа параметров глазного кровотока, наряду с определением структурных и функциональных потерь, что составляет основу мультимодального подхода к мониторингу глаукомы и обеспечивает раннее прогнозирование прогрессирования заболевания.

ВЫВОДЫ

1. В ходе длительного (10 лет) наблюдения установлено, что средняя скорость прогрессирования глаукомной оптиконеуропатии у больных первичной глаукомой составляет $0,6 \pm 0,7$ дБ/год при оценке функциональных изменений (средней светочувствительности сетчатки, или ROP_1) и $0,62 \pm 1,09$ мкм/год при анализе структурных изменений (средней толщины СНВС, или ROP_2). Наиболее высокие показатели $ROP_1 > 2$ дБ/год, $ROP_2 > 1$ мкм/год были зафиксированы у больных псевдоэкссфолиативной глаукомой.
2. Изолированное применение стандартной компьютерной периметрии на ранних стадиях глаукомной оптиконеуропатии позволяло выявить прогрессирование только в 2,3% случаев, спектральной оптической когерентной томографии – в 37,5%, из них

изолированная оценка толщины ганглиозного комплекса сетчатки – в 7,8%, а толщины слоя нервных волокон сетчатки – в 5,5%. Сочетанная морфофункциональная оценка в динамике повышает возможность определения прогрессии до 61,7%. Выявлено соответствие морфофункциональных нарушений, показавшее, что снижение средней светочувствительности сетчатки на каждый дБ/год сопровождается истончением слоя нервных волокон сетчатки в среднем на 3,9 мкм/год.

3. Установлены пороговые значения предикторов прогрессирования заболевания: исходное снижение светочувствительности сетчатки $MD \leq -2,73$ дБ, толщины ганглиозного комплекса $\leq 82,52$ мкм и объема фокальных потерь в нем $> 1,769\%$, средней толщины СНВС $\leq 93,28$ мкм и в нижней гемисфере ≤ 82 мкм, толщины сетчатки в парафовеа ≤ 107 мкм и плотности капиллярной сети в поверхностном сосудистом сплетении макулы $\leq 45\%$, диастолической скорости кровотока в центральной артерии сетчатки $\leq 2,5$ см/с, толщины перипапиллярной хориоидеи ≤ 235 мкм и фовеолярной хориоидеи ≤ 222 мкм, корнеального гистерезиса $\leq 9,6$ мм рт.ст., а также превышение пиковых значений ВГД $pk > 22$ мм рт. ст. Увеличение пиковых значений ВГД $pk > 22$ мм рт. ст. сопровождается повышением риска прогрессирования в 5,3 раза.

4. В ходе длительного (6 лет) проспективного сравнительного наблюдения за больными с двумя разными формами первичной глаукомы – открытоугольной и закрытоугольной – впервые показано, что в их прогрессировании имеется лишь два общих фактора – возраст и максимальное за период наблюдения ВГД. В то время как в прогрессировании ПОУГ важную роль играет снижение артериального кровотока и истончение хориоидеи, в прогрессировании ПЗУГ ведущее значение имеют исходный размер хрусталика, венозная дисфункция и расширение хориоидеи.

5. Разработан диагностический комплекс биомаркеров прогрессирования глаукомной оптиконейропатии, который включает в себя четыре основных параметра: относительную плотность капиллярной сети в поверхностном сосудистом сплетении парафовеа ($z = -4,77$), конечную диастолическую скорость кровотока в центральной артерии сетчатки ($z = -3,08$), объем фокальных потерь ганглиозного комплекса сетчатки ($z = 3,53$) и максимальные значения внутриглазного давления ($z = 3,20$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В мониторинге ПОУГ целесообразно учитывать пороговые значения следующих клинических показателей: $MD \leq -2,73$ дБ, толщины ганглиозного комплекса $\leq 82,52$ мкм и объема фокальных потерь в нем $> 1,769\%$, средней толщины СНВС $\leq 93,28$ мкм и толщины в нижней гемисфере ≤ 82 мкм, толщины сетчатки в парафовеа ≤ 107 мкм и плотность

капиллярной сети в поверхностном сосудистом сплетении макулы $\leq 45\%$, диастолической скорости кровотока в центральной артерии сетчатки $\leq 2,5$ см/с, толщины перипапиллярной хориоидеи ≤ 235 мкм и фовеолярной хориоидеи ≤ 222 мкм, корнеального гистерезиса $\leq 9,6$ мм рт.ст., а также превышение пиковых значений ВГД рк > 22 мм рт. ст. Превышение/снижение уровня указанных показателей должны быть сигналом к пересмотру тактики лечения

2. В ходе длительного мониторинга следует учитывать снижение целевого ВГД рк в среднем на 0,5 мм рт. ст. в год, что важно при определении индивидуальных параметров целевого ВГД рк.

3. Для более точного выявления прогрессирования ГОН рекомендовано использовать мультимодальный подход, сочетающий в себе методы ОКТ, ОКТ-ангиографии и САП с целью персонализации мониторинга глаукомы.

4. Рекомендуются использовать в качестве предикторов прогрессирования комплекс биомаркеров включающий в себя: плотность капиллярной сети в поверхностном сосудистом сплетении параfoвеа, конечную диастолическую скорость кровотока в центральной артерии сетчатки, объем фокальных потерь ганглиозного комплекса сетчатки и максимальные значения внутриглазного давления.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Курышева Н.И. Отдаленные результаты СЛТ при псевдоэкссфолиативной глаукоме / Н.И. Курышева, **Е.О. Шаталова**, А.С. Апостолова, А.А. Семенистая // **Национальный журнал глаукома**. -2014. -№ 1. - С.13-20. * (К-1)
2. Курышева Н.И. Исследование толщины хориоидеи и регионарной гемодинамики у больных глаукомой в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией / Н.И. Курышева, **Е.О. Шаталова**, Т.Д. Арджевнишвили, Р.К. Аракелян, А.В. Фомин // **Национальный журнал глаукома**. -2014. - № 2. - С.19-27. * (К-1)
3. Курышева Н.И. Диагностическая значимость исследования глазного кровотока в раннем выявлении первичной открытоугольной глаукомы/ Н.И. Курышева, О.А. Паршунина, Е.В. Маслова Е.В., **Е.О. Шаталова**, Т.Н. Киселева, М.Б. Лагутин // **Национальный журнал глаукома**. - 2015. - №14. - С.19- 28. * (К-1)
4. Курышева Н.И. Эволюция представлений о роли ВГД в прогрессировании глаукомы / Н.И. Курышева, **Е.О. Шаталова** // **Офтальмология**.- 2016 - № 13.- С.135-143. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-3-135-143>* (К-2)
5. Курышева Н.И. Эффективность селективной лазерной трабекулопластики при ПЗУГ в отдаленном периоде / Н.И. Курышева, Л.В. Лепешкина, **Е.О. Шаталова** // **Офтальмохирургия**. - 2018. - № 3. - С. 43-51. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-3-33-40>* (К-2)
6. Курышева Н.И. Корнеальный гистерезис как предиктор прогрессирования глаукомной оптиконейропатии / Н.И. Курышева, **Е.О. Шаталова** // **Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология**. –2018. - Т.19. - № 4. - С. 168-174. * (К-1)
7. Курышева Н.И. Предикторы неудачи селективной лазерной трабекулопластики при первичной закрытоугольной и открытоугольной глаукоме в отдаленном периоде / Н.И.

Курышева, Л.В. Лепешкина, **Е.О. Шаталова** // **Российский офтальмологический журнал.** –2019. – Т. 12. – № 2. – С. 32-38. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-32-38>* (К-1)

8. Курышева Н. И. Сравнительное исследование факторов, ассоциированных с прогрессированием первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукомы / Н.И. Курышева, Л.В. Лепешкина, **Е.О. Шаталова** // **Вестник офтальмологии.** – 2020. – № 136(2). – С. 64-72. <https://doi.org/10.17116/oftalma202013602164>*

9. Курышева Н.И. Прогрессирование глаукомной оптиконейропатии: результаты многолетнего наблюдения / Н.И. Курышева, В.Н. Трубилин, **Е.О. Шаталова**, Л.В. Лепешкина // **Офтальмология.** – 2019. – № 16(1S). – С. 96-101. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1S-96-101>* (К-2)

10. Курышева Н.И. Значимость нарушений ретинальной микроциркуляции как предикторов прогрессирования глаукомной оптической нейропатии / Н.И. Курышева, **Е.О. Шаталова** // **Точка зрения. Восток – Запад.** – 2022. – № 3. – С.12-16. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-3-12-16>

11. Kuryшева N.I. Polymegathism, Pleomorphism and Endothelial Cell Count after Selective Laser Trabeculoplasty / N.I. Kuryшева, **Е.О. Shatalova** // **Biology and Medicine (Aligarh).** - USA. - 2016. - Vol. 8 (7) - P. 1-5. <https://doi.org/10.4172/0974-8369.1000343>*

12. Kuryшева N.I. Predictors of outcome in selective laser trabeculoplasty: a long-term observation study in primary angle closure glaucoma after laser peripheral iridotomy compared to primary open angle glaucoma / N.I. Kuryшева, L.V., Lepeshkina, **Е.О. Shatalova** // **Journal of Glaucoma.** - 2018. - Vol. 27(10). - P. 880-886. <https://doi.org/doi:10.1097/IJG.0000000000001048>*

13. Kuryшева N.I. Value of structural and hemodynamic parameters for the early detection of open-angle glaucoma / N.I. Kuryшева, O.A. Parshunina, **Е.О. Shatalova**, T.N. Kiseleva, M.B. Lagutin, A.V. Fomin // **Current Eye Research.** - 2017. - Vol. 42(3). - P. 411-417. <https://doi.org/10.1080/02713683.2016.1184281>*

14. Kuryшева N.I. Parafoveal vessel Density Dropout May Predict Glaucoma Progression in The Long-Term Follow Up / N.I. Kuryшева, **Е.О. Shatalova** // **Journal of Ophthalmology and Research.** 2022. - Vol. 5(4). - P. 150-166. <https://doi.org/10.26502/fjor.2644-00240073>*

Примечания:

*- публикации в изданиях, включенных в международную базу цитирования Scopus;
(К-1,2) – категория журнала по коэффициенту научной значимости в базе данных RSCI.

ПАТЕНТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Курышева Н.И., **Шаталова Е.О.**, Маслова Е.В. «Способ прогнозирования прогрессирования оптической нейропатии при первичной открытоугольной глаукоме». Патент RU2706956C1, 21.05.2019.

Список сокращений

ВГД рк	роговично-компенсированное внутриглазное давление
ГКС	комплекс ганглиозных клеток сетчатки
ГОН	глаукомная оптическая нейропатия
ДЗН	диск зрительного нерва
ЗКЦА	задние короткие цилиарные артерии
ОКТ	оптическая когерентная томография
ОКТА	оптическая компьютерная томография с функцией ангиографии
ПЗУГ	первичная закрытоугольная глаукома
ПОУГ	первичная открытоугольная глаукома
САП	стандартная автоматизированная периметрия
CHVC	слой нервных волокон сетчатки
ЦАС	центральная артерия сетчатки
ROP	Rate of Progression, скорость прогрессирования ГОН
Avg.GCC	Average Ganglion Cell Complex, средняя толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки
Avg.RNFL	Average Retinal Nerve Fiber Layer, средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки
FLV	Focal Loss Volume, объем фокальных потерь ганглиозных клеток сетчатки
GLV	Global Loss Volume, объем глобальных потерь ганглиозных клеток сетчатки
ILM-IPL	внутренняя пограничная мембрана - внутренний плексиформный слой
MD	Mean Deviation, периметрический индекс, характеризующий среднее отклонение светочувствительности сетчатки
WiVD retina	Whole Image Vessel Density Retina, объединенный показатель плотности распределения сосудов в в фовеолярной и парафовеолярной зонах
WiVD Disc (Whole Image Vessel Density Disk)	- объединенный показатель плотности распределения сосудов суммарно в ДЗН и перипапиллярно