

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

---

*На правах рукописи*

**Шаталова Екатерина Олеговна**

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ  
ГЛАУКОМНОЙ ОПТИКОНЕЙРОПАТИИ**

3.1.5. Офтальмология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
профессор  
**Курышева Наталия Ивановна**

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>11</b>
1.1. Современные методы оценки прогрессирования глаукомной оптиконеуропатии (ГОН).....	11
1.1.1. Стандартная автоматизированная (компьютерная) периметрия как «золотой стандарт» определения прогрессирования ГОН.....	12
1.1.2. Роль оптической когерентной томографии в исследовании ГОН .....	14
1.1.3. Опыт применения оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-ангиографии) в диагностике и мониторинге ГОН.....	18
1.2. Факторы риска и предикторы прогрессирования ГОН.....	23
1.2.1. Значение пола, возраста, артериальной гипертензии, атеросклероза и типа глаукомы в прогрессировании глаукомной оптиконеуропатии.....	23
1.2.2. Уровень внутриглазного давления как фактор риска прогрессирования ГОН .....	26
1.2.3. Влияние параметров глазного кровотока на развитие и прогрессирование глаукомы.....	28
1.2.4. Биомеханические свойства роговицы (центральная толщина, эластичность, корнеальный гистерезис и другие) и биометрические характеристики глаза как факторы, влияющие на формирование и прогрессирование ГОН.....	31
1.2.5. Роль исследования структурных изменений (слоя нервных волокон сетчатки, комплекса ганглиозных клеток сетчатки) в мониторинге ГОН.....	37
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>39</b>
2.1. Клиническая характеристика материала исследования.....	39
2.2. Объем и виды проводимых исследований.....	49
2.3. Методы статистической обработки данных .....	58
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ..</b>	<b>60</b>

3.1. Оценка скорости прогрессирования ГОН и влияющих на нее факторов при разных формах открытоугольной глаукомы .....	60
3.1.1. Роль уровня внутриглазного давления как фактора риска прогрессирования ГОН.....	63
3.1.2. Анализ возраста, пола и биометрических параметров глаза как факторов риска прогрессирования ГОН.....	65
3.1.3. Влияние исходной стадии глаукомной оптиконейропатии на прогрессирование заболевания.....	66
3.2. Результаты сравнительного анализа выявления прогрессирования ГОН методами стандартной автоматизированной периметрии и оптической когерентной томографии.....	69
3.3. Сравнительный анализ факторов риска и скорости прогрессирования ГОН при открытоугольной и закрытоугольной глаукоме.....	74
3.4. Результаты определения предикторов прогрессирования ГОН в ходе проспективного анализа .....	77
3.5. Определение комплекса структурных, функциональных и циркуляторных предикторов прогрессирования ГОН в ходе проспективного регрессионного анализа .....	85
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....</b>	<b>88</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>95</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>106</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>107</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>109</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>111</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **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 [3,197,213]. Общее количество больных глаукомой в мире, по данным ВОЗ, превышает 100 миллионов, и ежегодно регистрируется не менее 600 тысяч новых случаев слепоты вследствие глаукомы [197]. Это обусловлено как объективными трудностями, связанными с диагностикой и лечением данного заболевания, так и характером его течения, который трудно прогнозируем и весьма вариабелен [64].

В этой связи чрезвычайно важным остается вопрос определения индивидуальной скорости прогрессирования ГОН [16]. 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 –это первостепенная задача на старте мониторинга заболевания.

Известно, что важную роль в патогенезе ГОН играют сосудистые факторы [36], 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 [7,126]. 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 о том, что обеднение микрососудистого русла сетчатки коррелирует не только с более быстрыми темпами истончения СНВС, но и прогрессирующим нарастанием дефектов полей зрения [107]. 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 [203,138], 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 [16]. 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 [166].

### **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 оптиконеуропатии 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 оптиконеуропатии, 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 оптиконеуропатии 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 параfoвеа ( $z = -4,77$ ), 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-УИ) 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.

## **Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Современные методы оценки прогрессирования глаукомной оптиконеуропатии**

Глаукома характеризуется прогрессирующим течением, при котором происходит медленное нарастание структурных и функциональных изменений зрительной сенсорной системы. На начальных стадиях ГОН протекает бессимптомно и более половины больных не подозревают о своем состоянии [3, 174]. Поэтому к моменту постановки диагноза затормозить дегенеративный процесс не всегда оказывается возможным, так как нейродегенеративные изменения сетчатки при глаукоме носят необратимый характер [31, 124].

В связи с этим ключевое значение приобретает выявление и изучение ранних предикторов прогрессирования ГОН и определение роли каждого из них в развитии заболевания [213].

На протяжении десятилетий наличие функциональных изменений, определяемых с помощью стандартной автоматизированной периметрии (САП), было достаточным для диагностирования глаукомного поражения. Однако, согласно данным литературы, первые клинические изменения полей зрения у больных глаукомой определяются при потере 30–40% зрительных волокон, что ограничивает применение данного метода в препериметрическую стадию заболевания. С наступлением эры оптической когерентной томографии (1991–1994 гг.) [66, 106], стало возможным проводить прижизненную оценку повреждений сетчатки и ДЗН, что позволило структурным изменениям выйти на первый план при постановке диагноза и исследовании скорости прогрессирования ГОН.

Тем не менее в ряде случаев патологические изменения не удается выявить вовремя, что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования существующих методов исследования [31].

### **1.1.1. Стандартная автоматизированная (компьютерная) периметрия как «золотой стандарт» определения прогрессирования ГОН**

Начиная с 1980-х гг. в клиническую практику пришел метод стандартной автоматизированной периметрии (САП, SAP), который позволил выявлять дефекты в полях зрения (ПЗ) и проецировать их на сферическую поверхность [4, 41, 67]. За последние десятилетия методика была значительно усовершенствована. Современные периметры, такие как Octopus (Швейцария) и Humphrey (США), оснащены системой слежения за взглядом пациента (трекер взгляда), что позволяет рассчитать процент ошибки (ложноположительных/ложноотрицательных ответов) при проведении исследования. Кроме того, заложенная в данных приборах база данных, позволяет выявить имеющиеся отклонения в соответствии с возрастной популяционной нормой. Обоснованность данного метода, его эффективность и валидность была изучена в нескольких крупных исследованиях [85]. В рамках исследования Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) было обнаружено, что сужение ПЗ было первым признаком глаукомных изменений в 35 и 60% случаях соответственно [85]. В результате еще одного исследования (Early Manifest Glaucoma Trial) было обнаружено, что изменения ПЗ являлись первым признаком глаукомы в 86% случаях [92].

Стандартная автоматизированная периметрия считается «золотым стандартом» оценки зрительных функций [2]. Однако данная методика обладает рядом недостатков, такими как отсутствие селективности и недостаточная степень чувствительности к ранним глаукомным изменениям [169]. Кроме того, результаты САП сильно варьируются при повторном исследовании, что затрудняет объективную оценку динамических изменений [169].

Основными существующими методиками являются стандартная автоматизированная периметрия, при которой предъявляется стимул белого

(SAP) или сине-желтого цветов (Short-Wavelength Automated Perimetry, SWAP), предложенная E. Marre в 1978 г. [169]. SWAP показала большую чувствительность по сравнению с SAP к раннему выявлению патологических глаукомных изменений с возможностью обнаружения дефектов ПЗ на 3–5 лет раньше [169]. Однако данная методика оказалась более чувствительной и к нарушениям прозрачности хрусталика, что ограничило ее применение у больных с сопутствующей катарактой [19]. Следует также остановиться на технологии удвоения частоты (Frequency-doubling technology perimetry, FDT), основанной на феномене зрительной иллюзии удвоения исходно низкой пространственной частоты синусоидальной решетки при ее предъявлении в условиях противофазного мелькания с высокой временной частотой [37, 65, 117, 118]. Преимуществом FDT в сравнении с SAP и SWAP является ее меньшая вариативность при повторном исследовании и малое время тестирования (5 минут). К тому же данный метод технически прост, экономически доступен [26, 119], имеет более высокую чувствительность к ранним глаукомным изменениям, чем SAP и SWAP [102, 103] и высокий уровень специфичности (88,1–91,4 %) [102, 197]. Таким образом, FDT-периметрия на данный момент превосходит имеющиеся SAP и SWAP в диагностике ранних глаукомных поражений, что делает этот метод наиболее перспективным среди прочих.

Помимо сложности диагностирования ранних проявлений ГОН, наиболее трудным является вопрос оценки прогрессирования заболевания по периметрическим данным, что связано с наличием флюктуаций изменений ПЗ с течением времени как в норме, так и при ГОН [3].

С этой целью была разработана программа, оценивающая возможное прогрессирование глаукомной оптиконейропатии (Guided Progression Analysis, GPA), которая посредством анализа событий и тенденций помогает определить наличие прогрессирования ГОН, а используемый в программе регрессионный анализ оценивает скорость изменения периметрического индекса поля зрения (VFI, Visual Field Index) [104].

Вопрос наличия прогрессирования ГОН имеет первостепенное значение в клинической практике врача, так как от этого зависит выбор тактики лечения и, соответственно, исход заболевания. Для дальнейшего обсуждения прогрессирования ГОН необходимо ввести такой параметр, как скорость прогрессирования (Rate of Progression, ROP), которая может выражаться в дБ/год или в %. Четкой классификации ROP нет, поэтому в клинической практике скорость прогрессирования ГОН можно квалифицировать условно как низкая, средняя и высокая. Так, быстрым прогрессированием ГОН считается увеличение периметрического индекса MD на -1дБ/год, или 16% потери индекса поля зрения (VFI) в год [63]. С целью получения максимально достоверных данных о прогрессировании ГОН период наблюдения должен превышать два года с кратностью тестирования 3 раза в год [64].

Не вызывает сомнений факт, что методы периметрии будут по-прежнему играть важную роль в диагностике и лечении глаукомы. К тому же, перспективным является мультимодальный подход в исследовании, позволяющий существенно повысить информативность и уменьшить вариабельность исследований [41].

### **1.1.2. Роль оптической когерентной томографии в исследовании ГОН**

Начало 90-х гг. прошлого столетия ассоциировано с появлением новых методов визуализации, таких как спектральная оптическая когерентная томография (SD-OCT), которая, благодаря своей высокой разрешающей способности, позволяет «in vivo» оценить топографию дефектов мельчайших структур сетчатки глаза [7, 106, 126]. Принцип ОКТ заключается в том, что световая волна направляется в ткани, где распространяется и отражается или рассеивается от внутренних слоев, которые имеют различные свойства [5]. Накопленная за последнее десятилетие клиническая база позволила получить достоверные данные о том, что с помощью спектральной ОКТ (SD-OCT)

возможно не только распознать ГОН задолго до появления первых дефектов ПЗ [184], но и определить скорость ее прогрессирования [90, 115, 116], что подтверждается многочисленными многоцентровыми исследованиями [135, 198].

В основе анатомии глаукомного процесса лежит поражение ганглиозных клеток сетчатки, аксоны которых принимают участие в формировании пучков слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), входящих впоследствии в ДЗН, при этом нервные волокна имеют четкую ориентацию, располагаясь аркуатно в верхней и нижней гемисферах и имеют максимальную толщину в верхнем и нижнем квадрантах ДЗН.

В связи с этим, объектом исследования при проведении оптической когерентной томографии являются толщина СНВС перипапиллярной области (зона невральное ободка, средняя и измеренная по квадрантам), а также комплекса ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя (GCC+ IPL) [125, 134]. По данным литературы именно эти параметры (RNFL и GCC), коррелируют с периметрическими индексами и появлением дефектов поля зрения [13, 135]. Как уже упоминалось ранее, с помощью спектральной ОКТ можно исследовать состояние слоя нервных волокон, комплекса ганглиозных клеток сетчатки, однако немаловажное значение имеют параметры, которые отражают объем локальных дефектов комплекса ганглиозных клеток сетчатки (Focal Loss Volume, FLV) и его диффузного поражения (Global Loss Volume, GLV), эти параметры внутренних слоев макулярной зоны имеют большую значимость и диагностическую ценность в определении препериметрической стадии ГОН по сравнению с толщиной СНВС (RNFL), что подтверждено рядом исследований [135].

С появлением метода прижизненной визуализации и оценки структур сетчатки стало возможной более точная топическая диагностика поражения нейроретинального ободка и ДЗН, а также измерение таких важных параметров как минимальная ширина невральное ободка (Minimum Rim Width, MRW), которая равна расстоянию от края окончания мембраны Бруха

(Bruch's Membrane Opening, BMO) до внутренней пограничной мембраны в пределах каждого радиального скана вокруг ДЗН [177], и минимальная площадь ободка (BMO-MRA), которые, по мнению ряда исследователей, являются оптимальными для определения границ ДЗН и неврального ободка [46].

Еще одна функция, которая стала доступна с внедрением ОКТ с увеличенной глубиной сканирования (EDI-ОСТ) – это визуализация передней поверхности решетчатой мембраны с оценкой ее топографии и толщины [133]. Однако на данный момент полученные этим методом результаты носят противоречивый характер в силу сложности определения четких границ решетчатой мембраны и интерпретации полученных данных [125]. В связи с этим на настоящий момент данный метод не обладает высокой специфичностью и является лишь перспективным методом, требующим дальнейшего совершенствования.

Несмотря на высокую чувствительность ОКТ (от 60 до 98%) [125, 135] данный метод исследования имеет свои ограничения. В частности, точность полученных результатов во многом зависит от качества изображения (индекса сигнала сканирования, Signal Strength Index, SSI), отсутствия артефактов, нормативной базы диагностического прибора. Кроме того, качество снимка во много зависит от наличия помех, «шума», который может быть вызван как активным дыханием пациента, так и помутнением оптических сред [116].

При интерпретации протоколов важно учитывать наличие сопутствующей патологии: близорукости [152], возрастной макулярной дистрофии [33], помутнений оптических сред. Важно брать во внимание физиологическое истончение слоя нервных волокон, связанное с возрастными изменениями [165]. Так, в норме СНВС истончается в среднем на 0,52 мкм/год, а ГКС – на 0,25/год [165], что важно учитывать при определении наличия прогрессии ГОН. Указание этнической

принадлежности является необходимым аспектом при проведении и интерпретации протоколов ОКТ.

Несмотря на успешное использование ОКТ в ранней диагностике и оценке прогрессирования развитой ГОН [107], применение ОКТ на более поздних стадиях глаукомы вызывает затруднение, так как, по данным многочисленных исследований, на глазах с терминальной глаукомой толщина СНВС не снижается ниже 40-50 мкм ввиду предполагаемого наличия остаточной глиальной ткани, включая кровеносные сосуды [99, 151]. Наличие прогрессирования ГОН в таких случаях оценивают на основании данных периметрии центральной области сетчатки.

### **Оценка прогрессирования ГОН с помощью оптической когерентной томографии**

Особая ценность спектральной оптической когерентной томографии заключается в ее способности посредством анализа прогрессии (Guided Progression Analysis) оценить наличие признаков прогрессирования ГОН. В отличие от САП, для которой оценка прогрессирования ГОН возможна при наличии как минимум 6 последовательных исследований ПЗ, или сканирующей лазерной офтальмоскопии, которая также имеет ряд ограничений [134], ОКТ явилась революционным методом, анализирующим дефекты таких структур как СНВС, ДЗН, комплекс ганглиозных клеток в динамике, отличающимся высокой специфичностью. С помощью анализа событий, применяющегося в спектральном томографе компании Cirrus (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss, Meditec), стало возможным детерминировать прогрессирующее истончение СНВС и неврального ободка ДЗН. Так, Leung и соавт., анализируя скорость прогрессирования ГОН, обнаружили, что средняя скорость истончения СНВС у пациентов с диагностированной глаукомой составляла в среднем 3,3 мкм/год [135], а при сравнительном анализе пациентов с подозрением на глаукому и представителями здоровой

популяции, средняя скорость истончения СНВС составила 0,72 мкм/год и 0,04 мкм/год соответственно [151]. В ряде других исследований было обнаружено, что толщина СНВС у пациентов с прогрессирующей ГОН может колебаться в пределах от 0,67 до 3,72 мкм/год [84], коррелируя при этом с уровнем ВГД [141]. В ходе ОКТ анализа комплекса ганглиозных клеток сетчатки было выявлено, что наиболее перспективным параметром в вопросах оценки прогрессирования ГОН является объём фокальных потерь (FLV), аналогично индексу PSD при периметрии [105]. Также перспективным в оценке скорости прогрессирования ГОН является анализ параметров нейроретинального ободка и экскавации ДЗН [135, 151], однако данные проведенных исследований этой зоны сетчатки носят противоречивый характер. В результате ряда исследований было зафиксировано истончение СНВС в верхнем и нижних сегментах ДЗН [29, 131, 151].

Таким образом, спектральная оптическая когерентная томография на сегодняшний день занимает лидирующие позиции в диагностике и мониторинге имеющейся глаукомной оптиконеуропатии. Однако, как и все современные методы диагностики, ввиду отсутствия долговременных наблюдений, систематизированной нормативной базы, данный метод не является совершенным, что дает повод к дальнейшей его модернизации и проведению многоцентровых исследований.

### **1.1.3. Опыт применения оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-ангиографии) в диагностике и мониторинге ГОН**

Развитие ОКТ привело к появлению ОКТ с функцией ангиографии (ОКТ-А) – принципиально нового метода, в основе которого лежит алгоритм декорреляционной амплитудной ангиографии с разделением спектра (split-spectrum amplitude decorrelation angiography - SSADA), позволяющий неинвазивно определять движение крови в ламинарном и преламинарном

отделах сосудистой системы глаза, и тем самым получать четкое представление о различной патологии сосудов глазного дна [61, 192]. Основным достоинством метода является возможность дифференцировать кровеносные сосуды от окружающих тканей глаза по всей глубине сканирования без использования контрастного вещества, что исключает развитие нежелательных побочных эффектов [22, 55].

Принцип работы ОКТ-А основан на сравнении выполненных последовательно в одной и той же точке В-сканов для обнаружения изменений, которые в значительной степени объясняются движением эритроцитов в перфузируемых сосудистых сетях [77, 204].

ОКТ-А, как и другие методы, имеет ряд недостатков. Во-первых, остается неясным, обеспечивает ли метод дополнительную диагностическую информацию для обнаружения глаукомы по сравнению с измерениями структурной ОКТ. Немногочисленные исследования, сравнивающие измерения ОКТ-А и ОКТ для выявления глаукомы, имеют противоречивые результаты [48, 205]. Также на ангиограммах часто можно наблюдать проекционные артефакты из-за флуктуирующих теней клеток крови во внутренних сосудах сетчатки [68, 212].

Первое исследование с использованием ОКТ-А при ГОН было проведено Jia с соавт. (2014), которые показали, что индекс кровотока ДЗН был ниже на 25% у пациентов с глаукомой по сравнению со здоровыми пациентами ( $p=0,003$ ), а чувствительность и специфичность метода ОКТ-А в исследовании составила 100% [112]. Позже та же группа авторов оценивала индекс кровотока перипапиллярной зоны сетчатки (ППС) и плотность сосудов в перипапиллярной области больных глаукомой по сравнению со здоровыми обследуемыми аналогичного возраста. Оба показателя оказались значимо снижены у больных глаукомой ( $p<0,001$ ). Чувствительность и специфичность для индекса ППС составили 58% и 100%, а для плотности перипапиллярных сосудов – 83% и 91%, соответственно [142]. В более позднем исследовании Chen с соавт. (2016) также продемонстрировали, что

на глазах субъектов с ПОУГ и с подозрением на ПОУГ отмечался значительно более низкий индекс кровотока ППС по сравнению с нормальными глазами ( $p \leq 0,0015$ ). При этом важно, что параметры кровотока ППС значительно коррелировали с индексами ПЗ и структурными изменениями на глаукомных глазах ( $p \leq 0,0123$ ) [48].

Geuyan с соавт. (2017) с помощью ОКТ-А провели анализ 60 глаз с различными стадиями ПОУГ. Авторы наблюдали постепенное снижение плотности капилляров ППС во всех исследуемых областях по мере выраженности стадии заболевания. При этом параметр плотности капилляров ППС продемонстрировал значительные корреляции с морфологическими и функциональными индексами ПЗ [82].

В исследовании Wojikjan с соавт. (2016) на глазах больных глаукомой в преламинарной части ДЗН отмечалось значительное снижение гемодинамики по сравнению с нормальными глазами ( $p < 0,0001$ ). Однофакторный анализ выявил достоверную корреляцию между уровнем кровоснабжения ДЗН, периметрическими индексами и площадью нейроретинального ободка в группах глаукомных глаз ( $p \leq 0,0288$ ). Однако связь между кровоснабжением ДЗН и структурными параметрами была обнаружена только в группе лиц с повышенным внутриглазным давлением, но не в группе лиц с нормальным уровнем ВГД [7, 36].

Еще один важный аспект применения ОКТ-А при глаукоме – это возможность количественной оценки реактивных микроваскулярных изменений в ответ на меняющиеся физиологические условия [70]. Rechauer с соавт. (2015) впервые использовали метод ОКТ-А для оценки реактивных изменений кровотока ППС здорового глаза до и после гипероксии. Авторы выявили снижение индекса кровотока на  $8,87 \pm 3,09\%$  и показателя плотности сосудов на  $2,61 \pm 1,50\%$  в условиях гипероксии при глаукоме [175].

Изучая 98 глаз с первичной ПОУГ с локализованным дефектом толщины слоя нервных волокон сетчатки, Lee с соавт. (2016) обнаружили снижение микроциркуляции перипапиллярной области сетчатки в месте

дефекта СНВС у пациентов с ПОУГ [46]. С другой стороны, Chen с соавт. (2016) не обнаружили существенной разницы в толщине СНВС между группами здоровых людей и больных глаукомой [48].

Также не стоит забывать о роли макулы (область  $\pm 8^{\circ}$  от центра фовеа), поскольку в этой зоне сосредоточено около 50% ганглиозных клеток сетчатки [134]. По данным многочисленных исследований макулярная область вовлекается в патологический процесс уже на ранних этапах заболевания [134], что находит свое отражение в появлении специфических (аркуатных) дефектов полей зрения в  $5^{\circ}$ ,  $10^{\circ}$ ,  $15^{\circ}$  от точки фиксации [134]. Относительно недавно в клинической практике появилось понятие «макулярная зона уязвимости» (macular vulnerability zone, MVZ), которая отражает наиболее повреждаемую при глаукоме часть макулярной зоны. Так, в ряде исследований была продемонстрирована значимость параметров макулы, в том числе толщины макулы как маркера выявления начальной, развитой и далекозашедшей стадий ГОН [146]. Было также показано, что на качество жизни больных глаукомой наиболее значительно влияют очаговые дефекты центрального поля зрения, соответствующие именно макулярной зоне [179].

Ранее было предложено использовать измерение тренд-анализа и анализа событий в виде топографической оценки толщины внутренних слоев макулы для определения прогрессирования глаукомы [135]. Однако недавно Wu и соавт. (2018) показали широкую вариабельность макулярных изменений по мере прогрессирования ГОН (они могут быть локализованы как преимущественно в нижней гемисфере, так и в верхней) и применили метод оценки прогрессирования этих изменений по мере развития глаукомного процесса. Важно, что при этом учитывались как возрастные (т.е. нормальные) потери толщины внутренних слоев сетчатки, так и вариабельность результатов сканирования, свойственных методу ОКТ [210]. Авторы предложили “ручное“ выделение зон интереса и показали преимущества этого подхода перед автоматизированным анализом.

В оценке прогрессирования глаукомы также очень важен анализ состояния микроциркуляторного сосудистого русла. В ряде исследований показано, что прогрессирующее снижение плотности сосудистого поверхностного сплетения на глазах с глаукомой даже при относительно коротком периоде наблюдения было ассоциировано с прогрессированием ГОН [7]. Важно отметить, что значения плотности сосудов носят весьма переменный характер, так как зависят от изменений ВГД, состояния системной перфузии, сосудистой дисрегуляции, уровня оксигенации сетчатки и гиперкапнии на момент измерения [30].

В одном из исследований было показано, что исходно низкие параметры плотности микрососудистого сплетения фовеальной и перипапиллярной зон были ассоциированы с более быстрыми темпами истончения СНВС у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы [158]. Кроме того, эта связь не зависела от исходной толщины СНВС. Результаты проведенных исследований показывают, что ОКТ-А может предоставить дополнительную информацию для оценки риска прогрессирования глаукомы и прогнозирования темпов ухудшения течения заболевания. Данные литературы свидетельствуют о том, что обеднение микрососудистого русла сетчатки коррелирует не только с более быстрыми темпами истончения СНВС [128], но и нарастающими дефектами поля зрения [129], а также более быстрыми темпами потери центрального зрения [114]. Все это показывает очевидную значимость применения ОКТ-ангиографии в оценке прогрессирования ГОН.

Таким образом, неинвазивность, быстрота выполнения процедуры и, самое важное - способность обеспечивать визуализацию архитектуры ткани с разрешением по глубине делает ОКТ-А перспективным методом исследования глазного кровотока при глаукоме [22] с целью ранней диагностики и анализа тенденций для оценки прогрессирования заболевания.

## **1.2. Факторы риска и предикторы прогрессирования ГОН**

### **1.2.1. Значение пола, возраста, артериальной гипертензии, атеросклероза, типа глаукомы в прогрессировании глаукомной оптиконеуропатии**

По мнению Джозефа Фламмера, глаукома – это группа заболеваний, которые, как правило (хотя и не всегда), связаны с повышенным ВГД [69]. Действительно, на сегодняшний день очевидно, что глаукома – это полиэтиологическое заболевание, патогенез которого представляет собой комбинацию патологических механизмов, и факторы риска возникновения ГОН не ограничиваются лишь повышенным уровнем ВГД [62]. Так, различают модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. К последним относятся возраст, пол, этническая принадлежность, параметры состояния роговицы и сетчатки глаза, сосудистые факторы, наследственная предрасположенность, наличие сопутствующих заболеваний и образ жизни [74, 171]. Модифицируемым фактором риска является уровень ВГД [119, 143, 214].

В ряде многоцентровых исследований было показано, что риск возникновения и прогрессирования глаукомы увеличивается с возрастом [130, 186]. По данным литературы, с каждым годом жизни риск прогрессирования возрастает на 1,04 условную единицу риска [47, 71]. Такая связь может быть обусловлена естественными процессами старения трабекулярной сети, смещением иридо-хрусталиковой диафрагмы кпереди в результате возрастных изменений в хрусталике, естественным апоптозом нервных клеток, а также наличием других возрастных заболеваний, таких как возрастная макулярная дегенерация [132, 164], сосудистые патологии [42], наличие сахарного диабета [3]. Однако в литературе имеются работы, в которых было показано отсутствие связи прогрессирования ГОН с возрастом. Так, в Канадском исследовании скорость прогрессирования ГОН среди

возрастных пациентов была низкой и составляла -0,35 дБ/год [44]. Вероятно, эти расхождения можно объяснить индивидуальной толерантностью к уровню ВГД и степенью комплаентности пациентов [73, 149].

Физиологический уровень ВГД одинаков как для мужчин, так и для женщин, однако тип глаукомы находится в прямой зависимости от гендерного фактора [189]. Так, женщины подвергаются более высокому риску развития ПЗУГ ввиду анатомических особенностей, в то время как среди мужчин выше процент возникновения пигментной глаукомы (ПГ). Национальное исследование в Китае показало, что у мужчин больше вероятность возникновения ПОУГ (ОШ 1,36), но меньше шансов на развитие ЗУГ (ОШ 0,53) [195]. Среди лиц женского пола также наблюдается преобладание глаукомы нормального давления, что можно объяснить большей склонностью к вазоспазмам и сосудистой дисрегуляции. Биометрические параметры, такие как переднезадняя ось глаза, также являются фактором риска развития ГОН.

Анализируя влияние сопутствующей патологии на течение ГОН, в ряде исследований было выявлено, что наличие артериальной гипертензии (АГ) является фактором риска прогрессирования заболевания [21]. Так, Mitchell с соавт. (2005) показали, что среднее ВГД линейно увеличивалось с 14,3 мм рт.ст. для систолического АД<110 мм рт.ст. до 17,7 мм рт.ст. для систолического АД>200 мм рт.ст. [157]. Bonomi с соавт. установили, что нижнее значение диастолического перфузионного давления связано с выраженным прогрессирующим увеличением частоты глаукомы [39].

В данном аспекте уместно также сказать о роли системной гипотензивной терапии. Так, в литературе приводится множество фактов отрицательного влияния системной гипотензивной терапии на течение ГОН [148], в частности, фактором риска прогрессирования ГОН является прием блокаторов кальцевых каналов. В исследовании с участием 3842 пациентов среди принимавших блокаторы кальцевых каналов прогрессирование ГОН наблюдалось в 6,5 раз чаще [161]. В то же время анализ литературы

относительно риска прогрессирования ГОН при приеме системных бета-блокаторов носит противоречивый характер. Так, в описанных ранее исследованиях был показан благотворный эффект системного приема бета-блокаторов на течение заболевания, что, по мнению ряда авторов, может быть обусловлено ремоделированием сосудистой стенки под действием длительного приема препаратов данной группы [186].

В ряде исследований также показана связь между распространенностью диабета и ГОН [164, 135]. Gálvez-Rosas с соавт. (2018) обнаружили значительно более частую выявляемость ПОУГ при сахарном диабете ( $p=0,056$ ) [76].

Значимость факторов риска также может варьироваться в зависимости от типа глаукомы. Например, факторы риска развития ЗУГ включают гиперметропию [167], а близорукость – важный предиктор развития офтальмогипертензии и ПОУГ [167].

Некоторые исследователи считают, что атеросклероз в числе прочих факторов является причиной глазного ишемического синдрома, являющегося одним из предикторов глаукомы [14, 111]. Частота развития глаукомных повреждений была значительно выше в группе с симптоматическим атеросклеротическим поражением сосудов в исследовании Güngör с соавт. [86].

Помимо вышеописанных факторов, в разных исследованиях также отмечают и другие предикторы развития ГОН, среди которых расовая принадлежность, проживание в городской местности, наличие в анамнезе аортокоронарного шунтирования или другого кардиохирургического вмешательств, низкий уровень дохода и другие [127].

## **1.2.2. Уровень внутриглазного давления как фактор риска прогрессирования ГОН**

По данным мультицентровых исследований уровень внутриглазного давления по-прежнему играет главную роль в развитии и прогрессировании ГОН, являясь единственным модифицируемым фактором риска [3, 43, 129, 134]. Снижение ВГД составляет основу медикаментозной терапии глаукомы [134], а эффективность направленной на снижение ВГД антиглаукомной терапии была подтверждена многочисленными исследованиями [94, 121]. Согласно так называемой «концепции целевого ВГД» Sihota и соавт., оно составляет 15-17 мм рт.ст. для начальной глаукомы, 12-15 мм рт.ст. для развитой глаукомы и 10-12 мм рт.ст. для далекозашедшей глаукомы [193].

Наличие офтальмогипертензии неоспоримо является риском развития глаукомы, что не должно оставаться незамеченным при ведении таких пациентов. Так, по данным исследования Kass и соавт., применение местного гипотензивного лечения снижает риск развития глаукомы в два раза [121]. Эти данные находят подтверждение и в ряде многоцентровых клинических исследований, таких как: EMGT, OHTS, EGPS, Canadian Glaucoma Study UKGTS. Так, было показано, что снижение ВГД на 1 мм рт.ст. снижало риск развития глаукомы на 10-19% [85, 155]. Особое внимание в данных работах уделялось вопросу влияния уровня ВГД на скорость прогрессирования ГОН (таблица 1). При повышении ВГД мы наблюдаем противоположную картину. В частности, по данным EMGT, скорость прогрессирования глаукомы с высоким ВГД составила 1,3 дБ/год, а при ПЭГ 3,1 дБ/год [133].

Важным вопросом также является наличие так называемых флуктуаций ВГД (колебаний ВГД в течение всего дня и в течение более длительных интервалов времени - нескольких дней или недель) [79, 194]. Иногда флуктуации наблюдаются в течение нескольких месяцев и даже лет [135]. К суточным колебаниям ВГД могут приводить самые разные факторы – положение тела, поза во время сна, массаж, физические упражнения и

другие. Самые низкие значения ВГД фиксируются в сидячем положении тела с прямой шеей без какого-либо сгибания или растяжения [135].

Таблица 1 - Результаты многоцентровых исследований по изучению роли уровня ВГД на прогрессирование ГОН

Исследование	Снижение / повышение риска прогрессирования ГОН	95% ДИ
EMGT [133]	Снижается на 10-13% на каждый мм рт. ст. снижения ВГД	0,90 (0,86-0,94)
ОНТС [121]	Повышается на 10% на каждый мм рт. ст. повышения ВГД	1,11 (1,04-1,17)
EGPS [154]	Повышается на 12% на каждый мм рт. ст. повышения ВГД	1,12 (1,03-1,23)
Canadian Glaucoma Study [46]	Повышается на 19% на каждый мм рт. ст. повышения ВГД	1,19 (1,05-1,36)

Что касается суточных вариаций, то большинство исследований показали, что уровень ВГД имеет тенденцию к максимальным пиковым значениям в утренние часы и снижается в течение дня [196]. Помимо влияния суточных колебаний уровня ВГД в патогенезе глаукомы важное значение имеют пороговые значения флуктуаций [33, 202]. Hong с соавт. (2007) исследовали колебания уровня ВГД у пациентов с ПОУГ или ПЗУГ (n=688), перенесших хирургическое лечение. После трехлетнего периода наблюдения пациенты с суточными колебаниями ВГД более 2 мм рт.ст. имели более значимые дефекты ПЗ, чем пациенты с колебаниями ВГД менее 2 мм рт.ст. [100]. К аналогичным выводам пришли и Nouri-Mahdavi с соавт.: наличие суточных флуктуаций ВГД на 1 мм.рт.ст. и более приводило к увеличению риска прогрессирования глаукомы на 30% (p=0,0013) [165].

Таким образом, можно говорить о том, что в прогрессировании ГОН важная роль принадлежит не только повышенному уровню ВГД, а наличию его колебаний и высоких пиковых значений [176]. В исследование Loukil с соавт. (2013) данные 140 пациентов с глаукомой сравнивали со здоровой группой. Более высокое пиковое ВГД (23,13 мм.рт.ст. против 19,87 мм.рт.ст.) также было связано с прогрессированием заболевания ( $p=0,007$ ) [143]. Кроме того, ряд авторов показали, что у пациентов с ГНД прогрессирование потерь ПЗ было связано с более высоким 24-часовым пиковым значением ВГД и более выраженными флуктуациями ВГД в течение 24 ч. [150]. Проанализировав данные 587 пациентов с прогрессирующей глаукомой, De Moraes с соавт. (2011) обнаружили, что пиковый уровень ВГД является лучшим предиктором прогрессии, чем среднее значение ВГД или флуктуации ВГД (ОШ 1,13;  $p<0,01$ ) [57].

В то время как связь между флуктуациями ВГД и прогрессированием заболевания получает все больше доказательств, лежащий в основе этого явления механизм до сих пор не совсем понятен. Предполагается, что флуктуация ВГД может влиять на механизмы гомеостаза, которые защищают ганглиозные клетки сетчатки, что, в свою очередь, может привести к повреждению ДЗН и глиальной ткани [122].

### **1.2.3. Влияние параметров глазного кровотока на развитие и прогрессирование глаукомы**

На сегодняшний день достоверно выявлено, что у определенной части больных ГОН с характерной глаукомной экскавацией ДЗН и дефектами ПЗ, уровень ВГД остается в пределах общепринятой нормы. Эта глаукома получила название глаукомы нормального давления [17]. И в этом случае прогрессирование заболевания не всегда получается контролировать доступными в настоящее время средствами. Поиск иных факторов риска, помимо повышенного ВГД, привел к признанию того, что пациенты с

системной гипотензией или синдромом обструктивного апноэ подвергаются большому риску развития глаукомы, что предполагает участие сосудистых факторов в развитии и прогрессии заболевания [180]. И в настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении, что глазной кровотоком является не менее значимым фактором развития и прогрессирования глаукомы, чем уровень ВГД [89].

Исследования, сравнивающие глазной кровотоком у пациентов с глаукомой и у здоровых лиц, указывают на тенденцию к аномально низкой пиковой систолической скорости (PSV) и/или конечной диастолической скорости (EDV) кровотока наряду с повышенным индексом резистентности (RI) у глаукомных пациентов [78, 89]. Meng с соавт. (2013) выявили у пациентов с ПОУГ признаки аномально низких значений PSV и EDV и аномально высокого показателя RI в центральной артерии сетчатки и задних цилиарных артериях [153]. Еще в одном исследовании (n=73) у пациентов с ПОУГ были обнаружены более низкие значения PSV и EDV и более высокий RI в центральной артерии сетчатки ( $p < 0,05$ ), а более высокий RI наблюдался в задних ресничных артериях ( $p < 0,05$ ) у лиц с ПОУГ и ГНД. В большинстве исследований не было различий между параметрами глазного кровотока для ГНД и ПОУГ в центральной артерии сетчатки и задних ресничных артериях [189]. Хотя Abegão с соавт. (2012) обнаружили значительную разницу в показателях для задних ресничных артерий, где PSV был ниже у пациентов с ГНД, чем у пациентов с ПОУГ [27].

По данным разных авторов RI может колебаться в пределах от 0,72 до 0,78 [75, 148]. Тот факт, что низкая скорость кровотока и высокий RI в глазных кровеносных сосудах достоверно предсказывают прогрессирование глаукомы отмечают и другие авторы [110, 113].

Meng с соавт. (2013) показали, что, несмотря на эффективное лечение повышенного ВГД, различия в параметрах глазного кровотока все еще наблюдались как в группах с контролируемым ВГД, так и в непролеченных группах, что доказывает, что обнаруженное у пациентов с глаукомой

снижение скорости кровотока не всегда является результатом повышенного уровня ВГД [153].

Лежащие в основе нарушения параметров глазного кровотока механизмы могут быть самыми разными. По одной из гипотез, при возникновении физической активности любого рода организм поддерживает нормальный глазной кровоток за счет увеличения сосудистого сопротивления, тем самым защищая глаз от чрезмерной перфузии [154]. Возможно, у пациентов с глаукомой этот механизм нарушен. Когда оксигенация крови искусственно увеличивается, то различия между пациентами с глаукомой и здоровыми лицами больше не являются значительными, что указывает на то, что возникающие при глаукоме изменения могут быть результатом вазоспазма [65, 104].

Нарушение параметров кровотока у пациентов с дисрегуляцией сосудов может привести к нестабильности кровоснабжения ДЗН [69]. Следовательно, могут возникать периоды ишемии, вызывающие местное воспаление и окислительное повреждение, и периоды, когда перфузия восстанавливается [165]. Нарушенная ауторегуляторная способность глазных кровеносных сосудов может сделать ткани уязвимыми для потенциально вредного повреждения в ходе ишемии-реперфузии [49, 125].

Зрительный нерв подвергается воздействию не только повышенного уровня ВГД, но также и изменениям уровня внутричерепного давления (ВЧД), поскольку в субарахноидальном пространстве он окружен спинномозговой жидкостью (СМЖ). Эта так называемая концепция трансламинарного давления (ТД), которая считается ключевым параметром в физиопатологии оптической нейропатии [116]. Так было обнаружено, что у пациентов с ГНД было более низкое ВЧД, чем у пациентов с ПОУГ и здоровых лиц [188].

Killer с соавт. (2008) продемонстрировали, что нарушение путей оттока СМЖ у пациентов с ГНД приводит к накоплению белков, таких как простагландин D2 синтаза, который, как считается, индуцирует апоптоз

[123], нанося потенциальный ущерб аксонам, митохондриям и астроцита. Таким образом, повреждение зрительного нерва при глаукоме может быть результатом «ретроградной» атрофии [123, 180].

В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что параметры глазного кровотока являются важным фактором риска развития и прогрессирования глаукомы [95, 163]. Несмотря на то, что снижение перфузионного и артериального давления были ассоциированы с глаукомой, нет доказательств, подтверждающих эффективность повышения АД пациента в качестве терапии глаукомы [42].

#### **1.2.4. Биомеханические свойства роговицы (центральная толщина, эластичность, корнеальный гистерезис и другие) и биометрические характеристики глаза как факторы, влияющие на формирование и прогрессирование ГОН**

Биомеханические параметры роговицы, такие как центральная толщина роговицы (ЦТР), корнеальный гистерезис (КГ), фактор резистентности роговицы (ФРР) представляют большой интерес в вопросах развития и течения глаукомной оптиконеуропатии. В первую очередь это связано с влиянием биомеханических свойств роговицы на точность измерения внутриглазного давления. Так как роговица является составляющей частью фиброзной оболочки глаза, соответственно, биомеханические свойства роговицы могут отражать толерантность заднего отрезка фиброзной оболочки глаза - решетчатой пластинки (*lamina cribrosa*) к губительному воздействию ВГД.

Рассмотрим биомеханические процессы, происходящие в роговице. ЦТР – величина статическая и не изменяется под действием силы извне, в то время как корнеальный гистерезис и фактор резистентности – величины динамические и отражают способность роговицы «восстанавливаться» после деформации. Биомеханика роговицы обусловлена двумя ее свойствами:

эластичностью (фактором резистентности) и вязкостью (корнеальным гистерезисом). Оба параметра отражают степень толерантности к повреждению. При этом эластичный материал при устранении воздействия извне возвращается в свое исходное положение по четкой траектории по принципу «прута», в то время как вязкий материал не следует точному пути деформации при восстановлении своей первоначальной формы, причем выраженность деформации зависит от времени и скорости воздействия [189].

Однако измерение этих параметров *in vivo* стало возможным лишь с появлением в 2005 году анализатора биохимических свойств роговицы Ocular Response Analyzer (ORA), принцип работы которого основан на воздействии на роговицу динамической двунаправленной волны, в результате чего регистрируются два независимых аппланационных значения давления ( $P_1$  и  $P_2$ ), которые записываются в течение 20 мкс при первом уплощении роговицы,двигающейся кзади, и при втором уплощении роговицы, возвращающейся к исходной конфигурации. Среднее значение из этих двух показателей давления соответствует показателю ВГД по Гольдману. А разность между этими показателями является корнеальным гистерезисом (рисунок 1), отражающим вязкоэластичные свойства роговицы.

Полученные посредством ORA данные сопоставимы с результатами тонометрии по Гольдману [64].

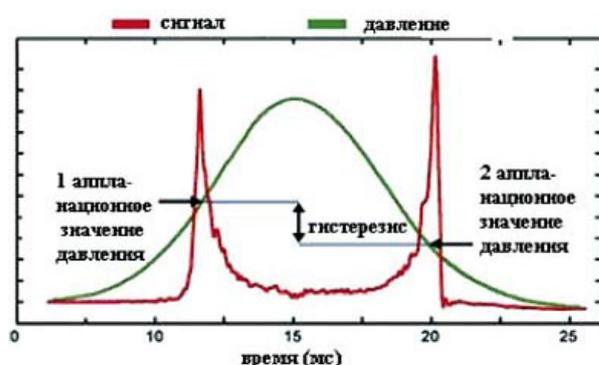


Рисунок 1 - Принцип оценки корнеального гистерезиса с помощью анализатора биомеханических свойств роговицы (ORA)

Средние значения КГ здорового человека варьируются от 9,6 до 10,7 мм рт.ст. При этом наблюдается строгая корреляция между парными глазами. Однако при глаукоме значения КГ значительно снижаются и составляют 8,0-10,0 мм рт.ст. Так, в исследовании Kaushik с соавт. (2012) значения КГ были значительно ниже в группе с ПОУГ и ГНД по сравнению со здоровыми пациентами ( $p=0,034$  и  $p=0,3$ ). ФРР роговицы также был значительно ниже в группе ГНД. Однако при многофакторном анализе ни один из этих факторов не коррелировал с уровнем ВГД [122]. В исследовании Ang с соавт. (2008) наибольшее зарегистрированное ВГД было статистически значимо связано с более низким КГ ( $p=0,01$ ) и более высоким ФРР ( $p=0,02$ ) [32]. В исследовании Аветисова С. Э. с соавт. (2008) снижение ВГД у пациентов с ПОУГ приводило к увеличению КГ до нормальных значений, что сопровождалось стабилизацией ПЗ [1]. В то же время Shin с соавт. (2015) обнаружили, что КГ и ФРР были достоверно связаны с изменениями ВГД у пациентов с ГНД и у здоровых лиц ( $p<0,001$ ), но не у пациентов с ПОУГ [191]. Hirneiss с соавт. (2011) выявили зависимость КГ от уровня ВГД, в то время как для ФРР такой зависимости выявлено не было ( $p<0,001$ ) [91]. Gizzi с соавт. (2018) показали, что КГ был заметно снижен только на глазах с далекозашедшей глаукомой при повышении ВГД ( $p=0,012$ ), тогда как ФРР был повышен и на глазах с начальной ( $p=0,002$ ) и продвинутой стадиями глаукомы ( $p=0,002$ ) [83].

Таким образом, важность параметров биомеханики глаза, таких как корнеальный гистерезис, фактор резистентности роговицы, центральная толщина роговицы очевидна. Однако не стоит забывать о влияющих на данные параметры факторах. Так, центральная толщина роговицы и уровень внутриглазного давления являются двумя важными факторами, которые необходимо учитывать при оценке гистерезиса роговицы. В литературе описана прямая корреляция между КГ и ЦТР как среди здоровых представителей популяции, так и среди больных глаукомой [145], причем у пациентов с толстой роговицей показатели КГ были значительно выше.

Противоположная ситуация наблюдается с влиянием ВГД на КГ: чем выше ВГД, тем ниже КГ. Это можно объяснить тем фактом, что при повышении ВГД уменьшается способность роговицы к ответу на деформацию [170]. Немаловажным фактором является возраст пациента, так как с возрастом роговица теряет исходные вязкоэластичные свойства, что неумолимо приводит к снижению показателей корнеального гистерезиса. По данным литературы, средняя скорость снижения корнеального гистерезиса в норме составляет примерно 0,24 - 0,7 мм рт.ст. за 10 лет [118]. Однако было показано, что такие показатели, как пол, осевая длина, сферический эквивалент, близорукость не оказывают существенного влияния на измерения ОРА [118]. Интерес для дальнейшего изучения представляет тот факт, что при снижении ВГД вследствие применения местной гипотензивной терапии (в частности, аналогов простагландинов), а также селективной лазерной трабекулопластики, хирургического лечения глаукомы значения КГ становятся выше, находясь при этом в обратной зависимости от скорости снижения ВГД [28, 38].

Ранее прогностическая ценность показателя ЦТР считалась неоспоримой, но на сегодняшний день единого мнения по этому вопросу нет [48, 52, 187]. Так, в исследование Insull с соавт. (2010) у больных глаукомой (n=38) ЦТР и КГ были значительно ниже ( $p=0,01$ ) по сравнению с контрольной группой (n=62). ЦТР также обратно коррелировала с площадью головки зрительного нерва ( $p=0,05$ ), однако это корреляция не достигла статистической значимости, когда пациенты с глаукомой и пациенты контрольной группы анализировались отдельно [108]. Мошетьева Л. К. с соавт. (2011) выявили, что средние значения ЦТР примерно одинаковые у больных с ПОУГ и в контрольной здоровой группе. Однако, по данным литературы, число больных ПОУГ с тонкой роговицей находится в прямой зависимости от стадии глаукомы, так же как и величина показателя КГ и ФРР [15]. В исследовании Morita с соавт. (2012) существенной разницы в толщине роговицы между здоровыми глазами и глазами с ГНД ( $p=0,16$ ) выявлено не

было. Однако уровень ВГД рк был значительно выше на глазах с ГНД ( $p=0,01$ ), а ФРР и КГ были значительно ниже ( $p < 0,0001$  каждый), что может указывать на слабость решетчатой пластинки [159].

Что касается связи КГ и структурных изменений ДЗН, это можно объяснить тем, что коллагеновые волокна роговицы и склеры имеют аналогичные компоненты внеклеточного матрикса. Поэтому биомеханические характеристики склеры могут быть связаны с биомеханическими свойствами роговицы и исследование этих параметров может, по мнению экспертов, косвенно отражать компрессию и толерантность к повреждению решетчатой пластинки [91]. Предиктивная роль состояния роговицы у лиц с разными видами глаукомы и офтальмогипертензии изучалась многими исследователями [48, 54]. Несмотря на то, что среди авторов нет единой точки зрения по этому вопросу [16, 146], в большинстве случаев наиболее тесно связанными с глаукомными поражениями параметрами оказываются толщина центральной зоны роговицы (ЦТР), корнеальный гистерезис (КГ) и фактор резистентности роговицы (ФРР) [83, 91]. То, что у пациентов с ГОН более низкие значения ЦТР, КГ и ФРР, показано во многих исследованиях [91].

Так в исследовании Gatzoufas с соавт. (2013) КГ, ФРР и ЦТР были значительно снижены у лиц с врожденной глаукомой ( $p < 0,05$ ). Также была выявлена значительная корреляция между КГ и ФРР с ЦТР ( $p < 0,001$  для КГ и  $p < 0,001$  для ФРР) [80]. Prata с соавт. (2012) отмечают, что у пациентов с ПОУГ наблюдалось истончение роговицы и более низкие значения КГ. КГ к тому же был единственным фактором, существенным образом связанным как со средней глубиной экскавации ДЗН ( $p=0,03$ ), так и с соотношением экскавации ДЗН к площади ДЗН ( $p=0,0$ ) [178].

В литературе также имеются данные о корреляции КГ и функциональных изменений, так именно низкий уровень КГ был ассоциирован с нарастающим сужением полей зрения [53]. Dana с соавт. (2015) отмечают значительную статистическую корреляцию между КГ и

индексом ПЗ как в группе пациентов с ПОУГ ( $p < 0,0001$ ), так и в контрольной группе ( $p < 0,04$ ) [53].

Прогностическую ценность показателя амплитуды деформации роговицы и меньшую эластичность роговицы у больных ПОУГ отмечают Coste с соавт. (2015) [51]. Однако Li с соавт. (2017) в своем анализе ( $n=44$ ) отмечают различия в динамических параметрах ответа роговицы, но не в параметрах ВГД или СНВС между глазами пациентов с ГНД [136].

Прогностическая ценность параметров роговицы в контексте прогрессирования ГОН изучалась и в исследовании Li с соавт. (2018). КГ и ФРР были значительно ниже на глазах с прогрессирующей глаукомой ( $p=0,001$ ,  $p=0,008$ , соответственно) [137]. Площадь экскавации ДЗН, объем экскавации ДЗН, отношение диаметра экскавации к диаметру ДЗН и средняя ТСНВ сетчатки также были значительно ниже на глазах с продвинутыми стадиями глаукомы ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  и  $p=0,001$ ). Более низкий КГ значительно ассоциирован с меньшей площадью ( $p=0,012$ ) и объемом экскавации ( $p=0,028$ ), меньшей ТСНВ ( $p=0,043$ ) вне зависимости от размера диска, толщины роговицы и уровня ВГД. Однако у нормальных субъектов таких закономерностей обнаружено не было [137]. Прогностическая ценность КГ была показана и в исследовании Park с соавт. (2018). Анализ показал, что у пациентов с прогрессирующей ГНД отмечалась более низкая ТСНВ ( $p < 0,01$ ), более низкий КГ ( $p < 0,01$ ), чем на глазах без признаков прогрессирования. КГ достоверно коррелировал с ЦТР ( $p < 0,01$ ) [210]. В исследовании Hong с соавт. (2016) параметры ВГД рк, КГ, ФРР статистически различались в группах с быстрым и медленным прогрессированием ГОН ( $p < 0,007$ ,  $p < 0,017$ ,  $p < 0,413$  соответственно) [101].

Таким образом, значимость изменений параметров роговицы глаза при глаукоме не вызывает сомнений. Однако связь этих параметров с ВГД и предикторная функция изучена недостаточно хорошо. Частично это объясняется многофакторным и не до конца изученным патогенезом

заболевания, а также многообразием методов исследования и зависимостью точности измерений этих параметров от многих факторов.

### **1.2.5. Исследование роли структурных изменений (слоя нервных волокон сетчатки, комплекса ганглиозных клеток сетчатки) в мониторинге ГОН**

В последнее время все большую актуальность приобретают исследования толщины, структуры и функции сетчатки как предикторов развития ГОН [35, 138], так как установлено, что анализируя степень апоптоза ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), можно спрогнозировать развитие ГОН задолго до появления периметрических дефектов и значимой экскавации ДЗН. Также большой интерес представляет параметр толщины СНВС (ТСНВ), диагностическая значимость которого доказана во многих исследованиях [24, 35, 215].

Выявлена обратная корреляционная связь между стадией развития глаукомного процесса и ТСНВ [172]. Курышева с соавт. (2013) выявили, что разница в скорости потери ГКС в «препериметрической» стадии глаукомы составляет 3,6% в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ), и 16,9% в «периметрической» стадии в сравнении с «препериметрической» стадией ( $p < 0,05$ ) [9].

Holló с соавт. (2014) показали, что значения параметров толщины СНВС и ГКС у здоровой группы были значительно выше, чем в группе пациентов с разными типами глаукомы ( $p < 0,001$  для всех сравнений) [98]. Zhang с соавт. (2017) также отмечают, что коэффициент истончения СНВС резко терял свою прогностическую значимость на глазах с развитой глаукомой, в то время как коэффициент гибели ГКС оставался относительно устойчивым и позволял выявлять прогрессирование даже при тяжелых формах заболевания [215].

Выявлена прямая зависимость между стадией развития глаукомного процесса и объемом экскавации диска зрительного нерва. В исследовании Miglior с соавт. (2015) многофакторный анализ показал, что с развитием ПОУГ ассоциированы следующие факторы: большая средняя глубина экскавации (ОР 1,64), отношение площади экскавации к диску (ОР 1,43), линейное соотношение между экскавацией и диском (ОР 1,43), площадь экскавации (ОР 1,33), больший объем экскавации (ОР 1,30), меньший объем невральное ободка (ОР 1,25), большая максимальная глубина экскавации (ОР 1,18) [155].

В исследовании Saarela с соавт. (2014) наибольшая статистическая значимость для корреляции с прогрессией ГОН наблюдалась при изменении объема экскавации и соотношения площадей экскавации и диска ( $p < 0,0005$ ) [190].

Также особый интерес у исследователей вызывает макулярная область, так как от 50% до 80% ганглиозных клеток сетчатки расположено именно здесь [207]. Во многих исследованиях измерения толщины макулярной зоны сетчатки, которую составляли слой нервных волокон, слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой (ВПС) не уступали показателю ТСНВ в качестве предиктора глаукомы [128, 134, 136]. Так, в исследовании Rao с соавт. (2012) глаукомные глаза имели характерную экскавацию ДЗН и изменения макулярной зоны сетчатки, которые коррелировали с дефектами ПЗ [182]. В ряде исследований была продемонстрирована положительная и статистически значимая взаимосвязь между толщиной макулярной области, ГКС и снижением оптической плотности макулярного пигмента [24, 120]. Однако, несмотря на возросший в последнее время интерес к ретинальным изменениям при глаукоме, стадийность структурно-функциональных изменений изучена недостаточно. Тем не менее, предсказательный потенциал параметров сетчатки очень высок и предполагает обнаружение ГОН на самых ранних стадиях заболевания [6].

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Клиническая характеристика материала 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, были отобраны 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. Dublin, CA). Далее с учетом критериев включения/исключения, а также поставленных на каждом из четырех этапов исследования задач, было отобрано 353 пациента с начальной и развитой стадиями глаукомной оптиконейропатии (таблица 2). Остальные 268 пациентов были исключены из исследования по следующим причинам: у 98 пациентов протоколы полей зрения и ОКТ не соответствовали заявленным в исследовании критериям качества, или имели меньшее количество необходимых исследований, 110 пациентов не имели 8 ОКТ-обследований с индексом уровня сигнала (SSI) выше 45 как для ДЗН, так и для ГКС, 43 пациента перенесли факоэмульсификацию катаракты и 17 пациентам была выполнена трабекулэктомия.

Далее с целью решения поставленных задач исследование проводилось в четыре этапа, причем все они, за исключением первого, носили проспективный характер. 353 пациента вошли в группы, сформированные согласно дизайну исследования на каждом отдельном этапе.

Таблица 2 — Объем и структура клинических исследований

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

**Определение скорости прогрессирования ГОН** осуществлялось с учетом функциональных и структурных изменений на основе данных САП и оптической когерентной томографии (ОКТ). Функциональные признаки прогрессирования ГОН оценивались с помощью анализа тенденций и событий поля зрения (ПЗ) (либо по индексу поля зрения VFI, либо по периметрическому индексу MD) [44] посредством программного обеспечения Guided Progression Analysis (GPA) на приборе Humphrey Field Analyzer II (рисунок 2). В исследование были включены пациенты только с 8 протоколами исследования ПЗ. Уровни вероятности считались статистически значимыми, когда значение  $p$  было меньше 0,05 для наклона всей области 24-2. Для расчета средних показателей прогрессии отбирались только достоверные значения. САП проводилась каждые 6 месяцев. Конечная точка, соответствующая заключению “прогрессирование”, определялась, когда-

либо анализ события, либо анализ тенденции указывал на значительную степень прогрессии.

Оценка морфометрического прогрессирования заболевания проводилась на основании анализа тенденций истончения слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и слоя ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) с помощью спектрального томографа RTVue XR Avanti (Optovue, Inc., США). При каждом посещении проводили три сканирования слоя ГКС и ДЗН. Для анализа отбирались только сканы ДЗН и сканы ГКС с индексом уровня сигнала (SSI) выше 45.

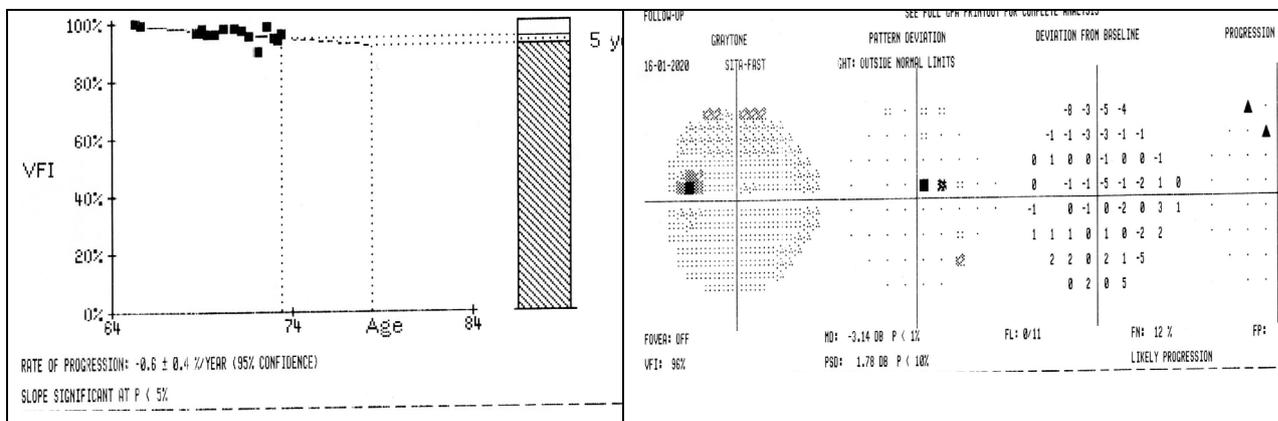


Рисунок 2 - Пример протокола анализа прогрессии ГОН с помощью САП Guided Progression Analysis (GPA): слева – анализ тенденций (trend analysis), справа – анализ событий (event analysis)

С помощью автоматизированного программного обеспечения Optovue получали карту толщины ГКС диаметром 6 мм с центром в области 0,75 мм темпорально от фовеальной области. Толщина СНВС перипапиллярной зоны измерялась с использованием протоколов ONH и 3D Disc (рисунок 3). Программное обеспечение RTVue (версия 6.12) использовалось для оценки следующих измерений, полученных на основе изображений ОКТ: средней толщины слоя ГКС и средней толщины СНВС. Оба эти параметра использовали для отслеживания структурных изменений, по которым судили о прогрессировании ГОН. При каждом посещении анализировали заданный

пул параметров, начиная от исходного и заканчивая текущим посещением. Прогрессирование отмечалось тогда, когда наблюдался значительный ( $p < 0.05$ ) отрицательный наклон графика толщины СНВС или ГКС (тенденция к истончению) (рисунок 4).

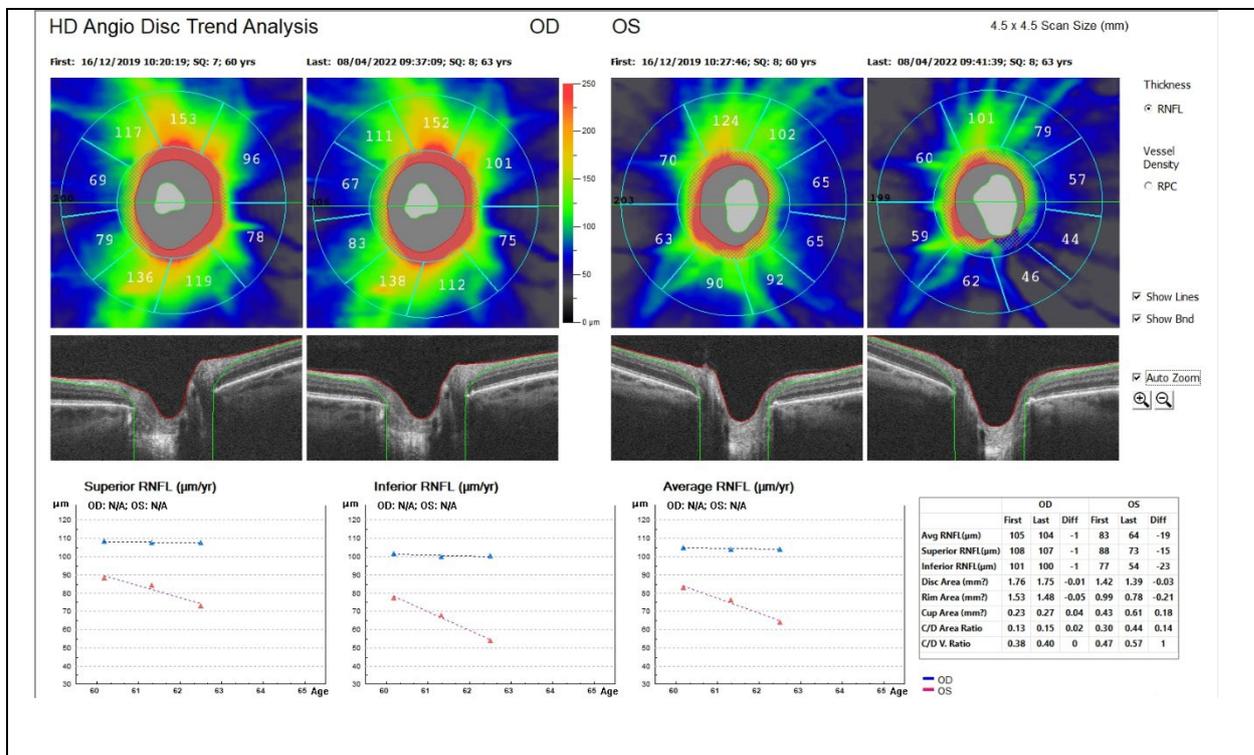


Рисунок 3 - Анализ прогрессирования ГОН по истончению СНВС

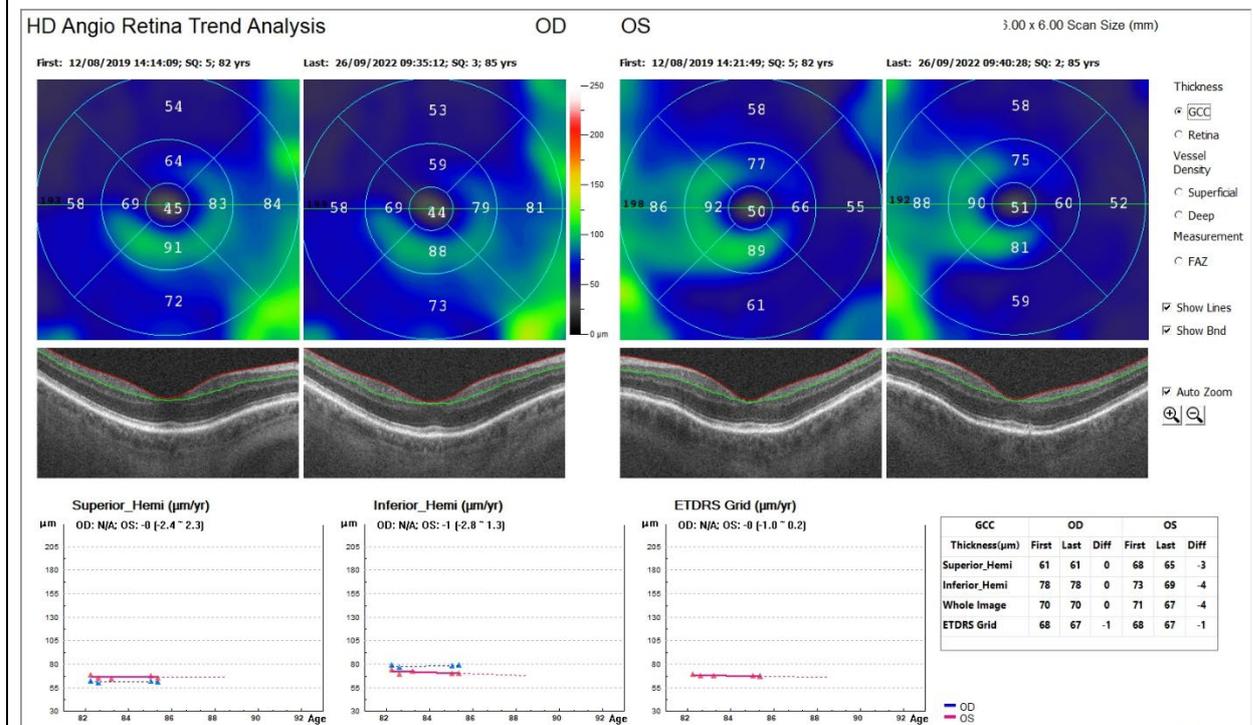


Рисунок 4 - Анализ прогрессирования ГОН по истончению ГКС

Для удобства оценки скорости прогрессирования ГОН нами были введены индикаторы прогрессирования:  $ROP_1$  (MD/год),  $ROP_2$  (CHVC/год) и  $ROP_3$  (ГКС/год, а также FLV/год, GLV/год).

Скорость прогрессирования расценивалась как медленное прогрессирование при  $ROP_1$  0,5 -1дБ/год для  $ROP_2$  и  $ROP_3 < 1$ мкм/год, умеренное прогрессирование при  $ROP_1$  1-2дБ/год для  $ROP_2$  и  $ROP_3$  1-2мкм/год, быстрое прогрессирование - при  $ROP_1 > 2$ дБ/год для  $ROP_2$  и  $ROP_3 > 2$ мкм/год.

*Критериями включения* являлись: впервые выявленная глаукома начальной и развитой стадий [156], аметропия  $\leq 0,5$ , открытый угол передней камеры по данным оптической когерентной томографии переднего отрезка (не менее  $30^\circ$ ) для пациентов с ПОУГ, закрытый угол передней камеры глаза согласно классификации P. Foster (2002) [72] для пациентов с ПЗУГ (если при гониоскопии задняя пигментированная часть трабекулярной сети не просматривалась по меньшей мере на  $180^\circ$  при взгляде больного прямо), 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, сферозэквивалент не более  $\pm 6,0$  дптр., астигматизм не более  $\pm 2,0$  дптр., низкое качество снимка ДЗН, менее 5 протоколов периметрии в анамнезе, хирургические операции на органе зрения в анамнезе, факоэмульсификация катаракты, синустрабекулэктомия, наличие хронических системных аутоиммунных заболеваний, острых сосудистых дисрегуляций, сахарного диабета, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, деменции, требующих приема системных глюкокортикоидов хронических системных заболеваний, а также другой сопутствующей офтальмопатологии (кроме начальной катаракты). Для пациентов, входивших во второй этап исследования, исключался системный прием бета – блокаторов и блокаторов кальциевых каналов.

Диагноз «глаукома» устанавливался на основании наличия экскавации ДЗН, истончения нейроретинального ободка, локальных или диффузных дефектов СНВС, вертикальной асимметрии отношения  $\text{cup/disc} > 0.2$  между глазами (несопряженной с разными размерами ДЗН), определяемой с помощью стереоскопии (Visucam 500, Carl Zeiss, Германия). Для оценки прогрессирования использовались только фотографии надлежащего качества. Функциональные нарушения расценивались как наличие в  $\geq 2$  последовательных или 3 непоследовательных протоколах полей зрения критериев периметрической глаукомы, согласно HFA (Humphrey Field Analyzer) [56]. Результаты поля зрения SAP 24-2 принимали как выходящие за пределы нормы, если параметр стандартного отклонения (PSD) имел значение  $p < 5\%$  или результат глаукомного гемиполярного теста детерминировался как «вне нормальных пределов».

Во время данного исследования не проводилось измерений суточных флуктуаций ВГД, но анализировались выявляемые за период наблюдения минимальные и пиковые его значения с помощью анализатора биомеханических свойств глаза ORA (Ocular Response Analyzer) («Reichert», США).

**Первый этап** носил ретроспективный характер, целью которого было определение скорости прогрессирования ГОН при разных формах открытоугольной глаукомы и влияющих на нее факторов. В рамках первого этапа работы были проанализированы результаты исследований 128 пациентов (128 глаз), средний период наблюдения за которыми составил 10 лет (от 6 до 12) лет. Все пациенты были разделены на две клинические группы: группа с прогрессированием глаукомной оптиконейропатии – 50 пациентов (50 глаз) и группа с отсутствием прогрессирования – 78 пациентов (78 глаз). Определение наличия прогрессирования, осуществлялось на основе программного обеспечения Guided Progression Analysis (GPA) анализатора поля зрения Humphrey II по индексу поля зрения (VFI) или периметрическому индексу MD. Было изучено 67 параметров. В анализ были

включены непарные глаза. Клиническая характеристика пациентов, включенных в I этап исследования, представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Клиническая характеристика больных, включенных в I этап исследования (ретроспективный анализ: определение скорости функциональных и структурных потерь, определение факторов риска прогрессирования ГОН)

Параметры	Среднее значение N=139 (139 глаз)	Стандартное отклонение (СО)
Возраст, годы	68,68 (44,0 – 88,0)	7,65
Экскавация ДЗН, мм	0,60 (0,10 – 0,9)	0,16
MD, дБ	-3,86 (-10,08 – 2,43)	5,25
PSD, дБ	3,51 (-1,96 – 15,7)	3,78
ЦТР, мкр	545,52 (450 -630)	33,1
Фактор резистентности, мм рт. ст.	10,78 (6,5 – 15,4)	2,03
Корнеальный гистерезис, мм рт. ст.	9,8 (4,6 – 13,8)	1,85
ВГД рк исх, мм рт. ст.	21,92 (18,5 – 33,9)	4,14
ПЗО, мм	23,23 (22,65 – 28,3)	1,34
Губина передней камеры, мм	2,88 (2,87 – 3,97)	0,45
Хрусталик, мм	4,66 (2,35 – 4,9)	0,80
СНВС, мкм	90,48 (87,0 – 123,8)	14,57
ГКС, мкм	85,26 (91,79 – 113,9)	11,87
Объем фокальных потерь, %	3,75 (0,001 – 13,9)	5,08
Объем глобальных потерь, %	12,36 (0,46 – 15,48)	10,36
Период наблюдения, годы	10 (4,00 – 12,0)	1,07
Пол%, абс.		
Женский	67,2%(93)	
Мужской	32,8% (46)	
Тип глаукомы, %, абс		
ПОУГ	74,2%(103)	
ПЭГ	25,8%(36)	
Гипотензивные капли %,абс	40% (56)	
Селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ) %, абс	60% (107)	
Артериальная гипертензия %,абс	54% (75)	
Сахарный диабет	25% (35)	
Ишемическая болезнь сердца	19% (26)	

*Примечание:* указаны данные средних значений, в скобках минимальное и максимальное значения параметра, а также стандартное отклонение.

**Второй этап** исследования носил проспективный характер, целью которого стало провести сравнительный анализ эффективности применения

САП и оптической когерентной томографии (ОКТ) в определении прогрессирования первичной глаукомы. В связи с этим был проведен проспективный анализ данных 128 пациентов с начальной стадией первичной глаукомой (128 глаз), которым было выполнено не менее 8 исследований САП и СОКТ. Для определения прогрессирования заболевания проводили анализ событий и тенденций на периметре Humphrey. Также оценивали наличие и скорость истончения слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и ее ганглиозного комплекса (ГКС). Если они имели тенденцию значительного ( $p < 0,05$ ) истончения со временем, то глаз классифицировался, как имеющий ОКТ-прогрессию. Далее анализировали частоту выявления прогрессирования отдельно каждым методом и/или обоими методами. При определении признаков прогрессирования ГОН только методом ОКТ анализ прогрессии (GPA) выполнялся как для ганглиозного комплекса сетчатки, так и для слоя нервных волокон сетчатки. Критерии включения/исключения были аналогичными тем, что описаны выше в главе 2.

Также у ряда пациентов исследуемой группы (50 глаз) была выполнена ОКТ-ангиография не менее трех раз, что позволило провести тренд-анализ плотности капиллярной сети ДЗН, перипапиллярной зоны сетчатки (Whole Image Vessel Density Disc, WI VD Disc) и внутренних слоев макулы в фовеальной и парафовеальной областях с анализом параметров кровотока поверхностного и глубокого сосудистых сплетений. Клиническая характеристика пациентов, включенных во II этап исследования представлена в таблице 4.

Формирование групп осуществлялось на основании наличия/отсутствия прогрессирования ГОН по данным периметрии с определением скорости прогрессирования (ROP, дБ/год) и с учетом морфометрической оценки по данным ОКТ (см. оценка прогрессирования ГОН).

Таблица 4 - Клиническая характеристика больных, включенных во II этап исследования (проспективный анализ: сравнение эффективности САП и ОКТ в выявлении прогрессирования ГОН, определение соответствия морфофункциональных изменений)

Параметры	Прогрессирование выявлено (79 глаз)	Прогрессирование не выявлено (49 глаз)	P-value
Возраст, годы	67,23±6,43	65,33±5,42	0,33
MD исходное, Дб	-1,63±1,01	-1,44±1,13	0,78
PSD исходное, Дб	2,16±1,17	1,18±0,43	0,025
Центральная толщина роговицы, мкм	554,11±27,20	548,24±17,11	0,61
СНВС, мкм	94,37±7,19	93,52±8,33	0,92
ГКС, мкм	85,23±11,13	87,06±8,11	0,32
Объем фокальных потерь, %	2,63±2,14	1,93±1,71	0,024
Объем глобальных потерь, %	11,12±6,24	8,14±5,52	0,05
Переднезадняя ось, мм	23,06±0,77	23,82±0,19	0,85
Исход. ВГДрк, мм рт. ст.	21,14±2,02	21,14±4,53	0,82
ВГДрк мак., мм рт. ст.	22,14±1,16	22,14±2,34	0,71
ВГДрк миним., мм рт. ст.	16,31±1,43	15,61±2,33	0,04

*Примечание:* P – показатель по обобщенному критерию ранговых сумм Уилкоксона-Манна-Уитни и критерию *хи-квадрат Пирсона*.

Целью **третьего этапа** было провести сравнительный анализ скорости прогрессирования и ассоциированных с ним факторов при открытоугольной и закрытоугольной глаукоме. Под наблюдением находилось 110 пациентов: 61 пациент (61 глаз) с диагнозом ПОУГ и 55 пациентов (55 глаз) с ПЗУГ. Период наблюдения составил 6 лет. Во время проведения данного этапа исследования наличие прогрессирования заболевания, а также скорость

прогрессирования оценивались не только методом САП по протоколам GPA (Guided Progression Analysis), но и путем морфометрической оценки по результатам ОКТ (см. оценка прогрессирования ГОН). Клиническая характеристика включенных в III этап исследования пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Клиническая характеристика больных, включенных в III этап исследования

Параметры	ПОУГ	ПЗУГ	P
Возраст, год	69,6 ± 6,55	68,9 ± 5,87	0,255
Длительность наблюдения, месяц	71,58 ± 22,43	75,07 ± 19,08	0,374
Острота зрения с коррекцией	0,91 ± 0,11	0,90 ± 0,13	0,544
Сферический эквивалент, дптр	-0,32 ± 1,18	1,51 ± 1,49	0,000
Центральная толщина роговицы, мкм	541,48 ± 34,37	547,89 ± 33,20	0,314
ПЗО, мм	23,91 ± 0,76	22,55 ± 0,99	0,00
Глубина передней камеры, мм	3,36 ± 0,31	2,64 ± 0,29	0,00
Толщина хрусталика, мм	4,83 ± 0,14	4,89 ± 0,22	0,110
Ср. СНВС, мкм	96,00 ± 9,68	97,71 ± 11,67	0,436
ГКС, мкм	89,93 ± 9,01	90,32 ± 9,56	0,633
MD, дБ	-2,2 ± 2,04	-1,84 ± 2,5	0,118
PSD, дБ	1,48 ± 1,04	1,31 ± 1,78	0,324
Исходное ВГД рк, мм рт. ст.	21,83 ± 2,89	22,71 ± 3,26	0,130
Максимальное ВГДрк, мм рт. ст.	23,69 ± 2,39	23,85 ± 2,83	0,586
Минимальное ВГДрк, мм рт. ст.	16,41 ± 2,83	17,26 ± 2,02	0,086
Пигментация УПК	2,28 ± 0,59	2,35 ± 0,63	0,475
Степень открытия УПК вверху	32,25 ± 5,18	12,68 ± 3,95	0,001
Степень открытия УПК внизу	31,5 ± 5,2	24,36 ± 4,31	0,084
Среднее количество лазерных операций лазерная иридотомия	0	100% (55)	0,000
СЛТ*	26,56% (17)	40% (22)	0,422

Примечание: P – показатель по обобщенному критерию ранговых сумм Уилкоксона-Манна-Уитни и критерию хи-квадрат Пирсона.

**Четвертый этап** исследования носил проспективный характер. С целью определения влияния параметров ретробульбарного кровотока, состояния микроциркуляторного русла сетчатки и зрительного нерва, толщины хориоидеи на прогрессирование заболевания были проанализированы данные 85 пациентов (152 глаза) в соответствии с принятыми критериями включения/исключения. Формирование групп осуществлялось на основании наличия/отсутствия прогрессирования ГОН по

данным периметрии с определением скорости прогрессирования (ROP, дБ/год) и путем морфометрической оценки посредством ОКТ (см оценка прогрессирования ГОН). Клиническая характеристика пациентов, включенных в IV этап исследования, представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Клиническая характеристика больных, включенных в IV этап исследования (проспективный анализ значимых предикторов прогрессирования ГОН и выявление комплекса необходимого минимума клинических биомаркеров-предикторов прогрессирования)

Параметры	Среднее $\pm$ СО	Мин/макс
Возраст, лет	65,06 $\pm$ 7,07	44,00/75,00
МКОЗ	1,0	1,0/1,0
MD, дБ	-6,04 $\pm$ 6,68	-8,1
Корнеальный гистерезис, мм рт.ст.	9,85 $\pm$ 1,43	8,1/13,0
Исходное ВГД рк, мм рт.ст.	20,31 $\pm$ 5,19	34
ЦТР, мкм	549,25 $\pm$ 28,55	500/600
Среднее перфузионное давление, мм рт.ст.	45,23 $\pm$ 7,31	23,29/62,64
Систолическое АД, мм рт.ст.	134,69 $\pm$ 17,02	100/180
Диастолическое АД, мм рт.ст.	84,18 $\pm$ 10,57	60/100
СНВС, мкм	83,37 $\pm$ 15,86	47/105
ГКС, мкм	80,92 $\pm$ 14,34	45,79/100,58
Объем фокальных потерь, %	6,35 $\pm$ 11,33	0/36
Объем глобальных потерь, %	14,81 $\pm$ 13,46	0,04/47
ПЗО, мм	23,28 $\pm$ 1,20	20,65/25,10
Глубина передней камеры, мм	3,00 $\pm$ 0,39	2,22/3,50
Толщина хрусталика, мм	4,58 $\pm$ 0,44	3,32/5,18

Примечание: Р – показатель по обобщенному критерию ранговых сумм Уилкоксона-Манна-Уитни и критерию хи-квадрат Пирсона.

## 2.2. Объем и виды проводимых исследований

С помощью анализатора биохимических свойств роговицы ORA (Reichert, США) измеряли роговично-компенсированное внутриглазного давления (ВГД рк) на протяжении всего периода наблюдения, корнеальный гистерезис (КГ) и фактор резистентности роговицы (ФРР). Также всем пациентам выполнялась авторефрактометрия, визометрия, гониоскопия, пахиметрия (SP-100 Tomey, Германия), биометрия (Lenstar LS 900, Haag-

Streit Diagnostics, Швейцария). Исследование диска зрительного нерва проводили путем его фотографирования (Visucam 500, Carl Zeiss, Германия)

### **Стандартная автоматизированная периметрия**

Всем пациентам выполнялась стандартная автоматизированная периметрия по программе 24-2 SITA Standard на аппарате Humphrey Field Analyzer II (Carl-Zeiss Meditec, Дублин, США). Скорость прогрессирования ГОН (ROP, дБ/год) оценивалась по данным GPA (Glaucoma Progression Analysis) [128], при этом снижение светочувствительности определялось как «возможное прогрессирование» (possible progression) и как «вероятное прогрессирование» (likely progression), а регрессионный анализ осуществлялся на основании как минимум двух имеющихся базовых тестов. Повторные обследования проводились каждые полгода. ROP<sub>1</sub> классифицировалась как низкая ( $\leq 0,5$  дБ/год), средняя (от  $0,5 < \text{дБ/год}$  до 1 дБ/год) и высокая ( $\geq 1$  дБ/год).

Большое внимание при проведении САП уделялось качеству полученных протоколов. Так, исключали протоколы с потерей фиксации более 30%, ложно-отрицательными ошибками, а также при наличии более 15% ложно-положительных результатов.

### **Оптическая когерентная томография**

Структурная оптическая когерентная томография (ОКТ) выполнялась на приборе RTVue-100 (Optovue, Inc., США), включая ОКТ переднего отрезка глаза с определением размеров угла передней камеры (УПК). С целью оценки вовлеченности в глаукомный процесс внутренних слоев сетчатки анализировали ганглиозный слой сетчатки, включая такие его характеристики, как толщина, объем глобальных (GLV) и фокальных потерь (FLV) (рисунок 3). Для исследования параметров головки ДЗН (экскавации, размеров диска, отношения cup/disc) использовались базовые протоколы обследования ONH и 3D Disc, а также анализировалась средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (RNFL), в том числе по секторам (ST, SN, NU, NL, IN, IT, TL, TU) (рисунок 5).

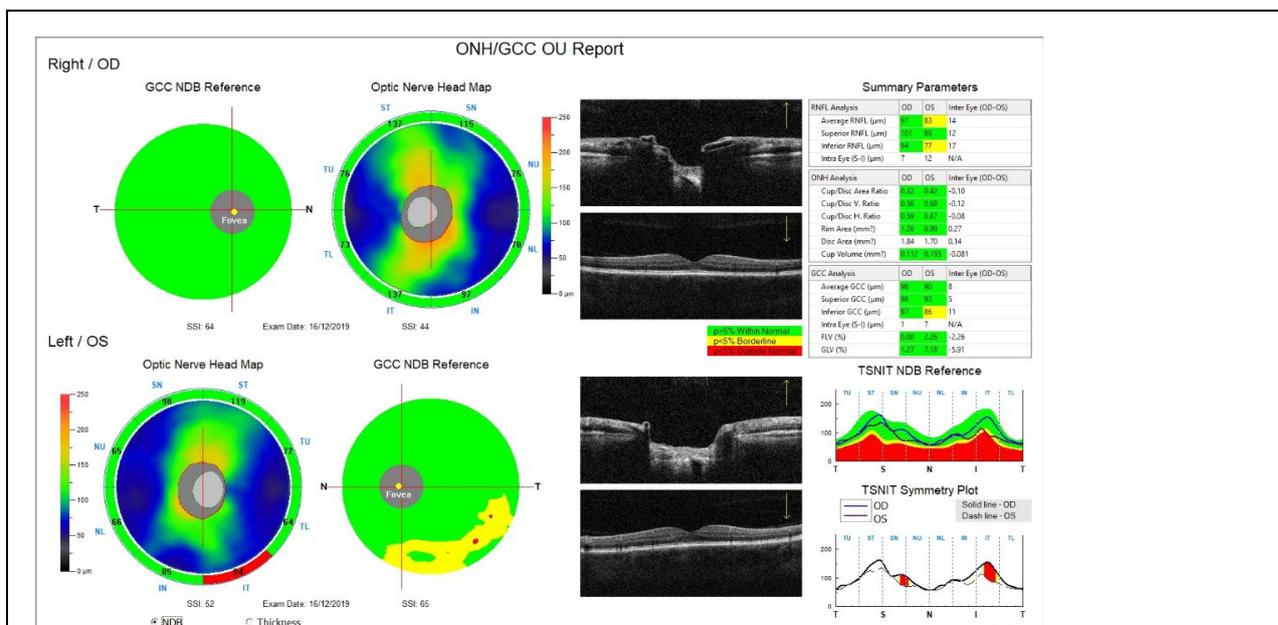


Рисунок 5 - Стандартный протокол исследования слоя нервных волокон сетчатки, измерения толщины ганглиозного комплекса сетчатки (GCC) и его основных характеристик (GLV, FLV)

С целью оценки динамики ГОН использовали протоколы GCC и RNFL в режиме change, который позволяет рассчитать скорость истончения комплекса ганглиозных клеток и СНВС в течение года (рисунок 6 и 7). При анализе протоколов ОКТ большое внимание уделялось качеству снимка, с этой целью отбирались протоколы со значением SSI>45.

Также в работе анализировали влияние на прогрессирование глаукомы таких факторов, как возраст, стадия заболевания и тип глаукомы.

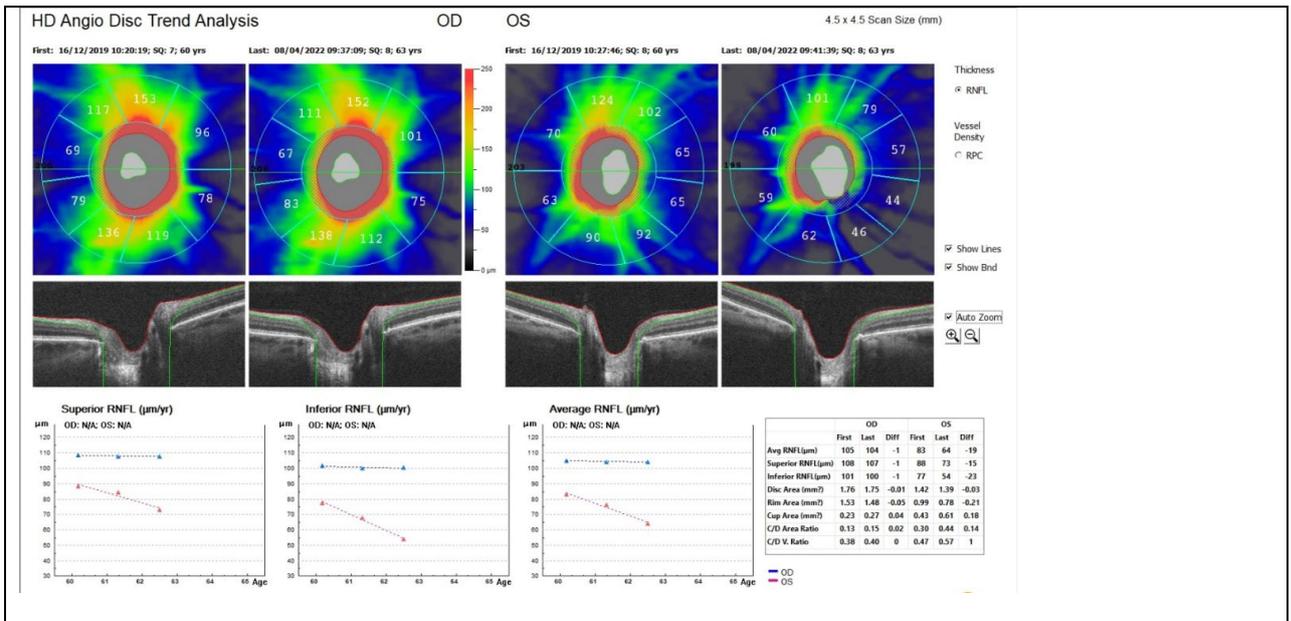


Рисунок 6 - Протокол измерения слоя нервных волокон сетчатки в динамике

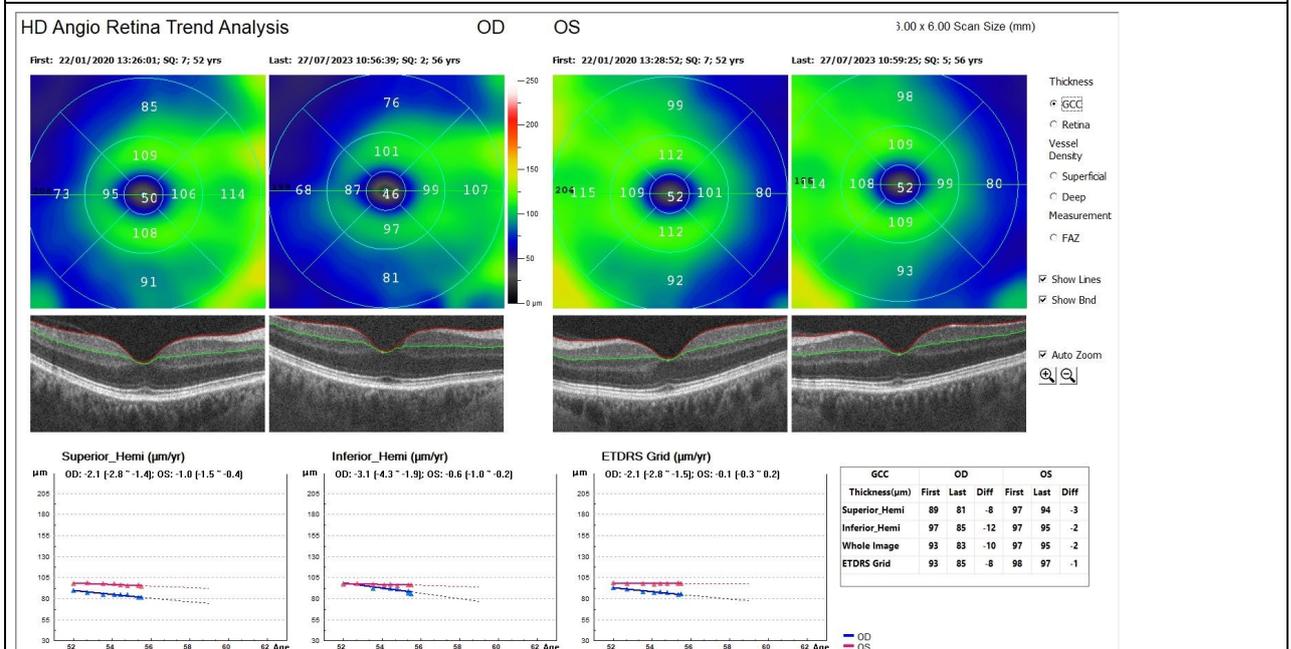


Рисунок 7 - Протокол измерения толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки в динамике

## Оптическая когерентная томография с функцией ангиографии

Изменения микроциркуляторного русла оценивали с помощью прибора RTVue XR Avanti (Optovue, Inc., США) с использованием программного обеспечения AngioVue для ОКТ-ангиографии, использующей алгоритм декорреляционной амплитудной ангиографии с разделением спектра (split-spectrum amplitude decorrelation angiography — SSADA). Объектом

исследования являлись поверхностное (*superficial vascular plexus*) и глубокое (*deep vascular plexus*) сплетения микроциркуляторного русла области ДЗН и перипапиллярной сетчатки. Для исследования параметров перфузии макулы был выбран протокол скана 6х6мм (рисунок 8), который покрывает расположенную в центре фовеолярную зону. В макуле также изучались оба сосудистых сплетения: расположенное в слое нервных волокон сетчатки поверхностное сплетение (начинающееся в 3 мкм ниже поверхности внутренней пограничной мембраны и до уровня 15 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя (ВПС)), и глубокое сплетение, локализованное между 15 и 70 мкм ниже ВПС. Измерения производились в фовеа (центральная зона диаметром 1 мм) и парафовеа (кольцевой зоне вокруг фовеа диаметром 1-3 мм). Парафовеальная область разделялась на 4 сектора по 90 градусов каждый (носовой, нижний, верхний и височный). Основные параметры, которым уделялось внимание, это: Vessel Density Retina – плотность сосудистой сети сетчатки (содержащая сосуды площадь, выраженная в % от общей площади исследуемой зоны), Grid-based Vessel Density Retina – относительная плотность сосудов по квадрантам, Peripapillary Flow Index – индекс кровотока перипапиллярной зоны сетчатки.

Качество изображения оценивалось для всех ОКТ-А сканов. Измерения толщины сетчатки в каждой области были получены автоматически с использованием программного обеспечения Avanti.

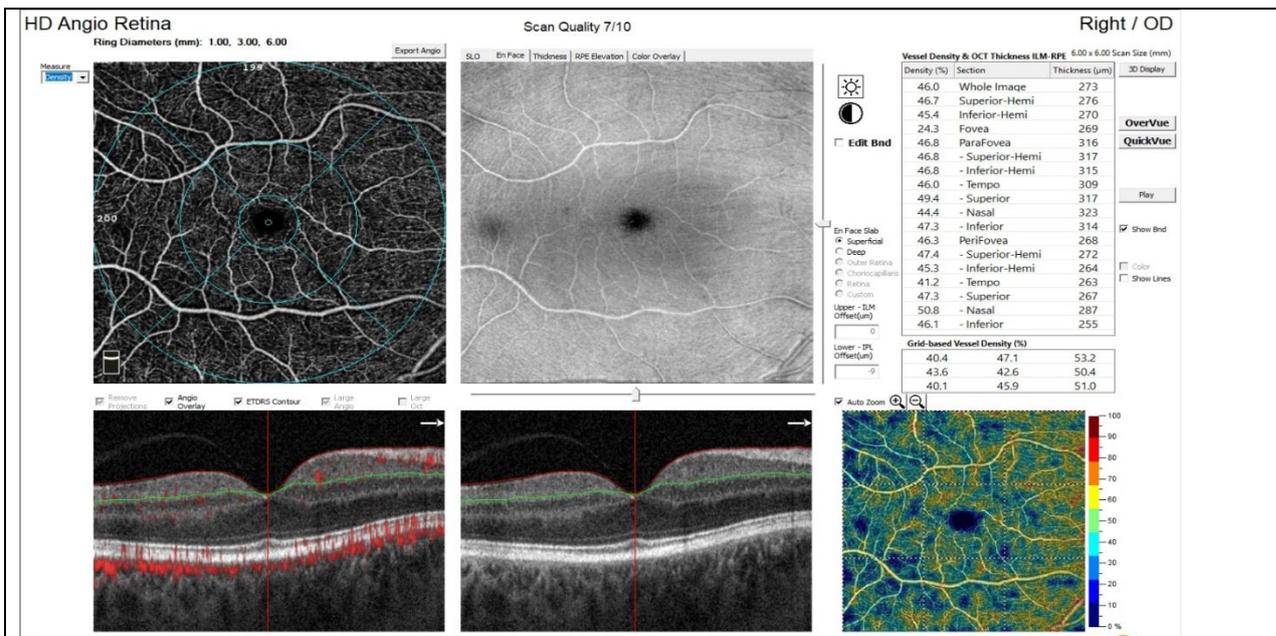


Рисунок 8 - Стандартный протокол исследования микроциркуляторного русла макулярной области (6 x 6 мм)

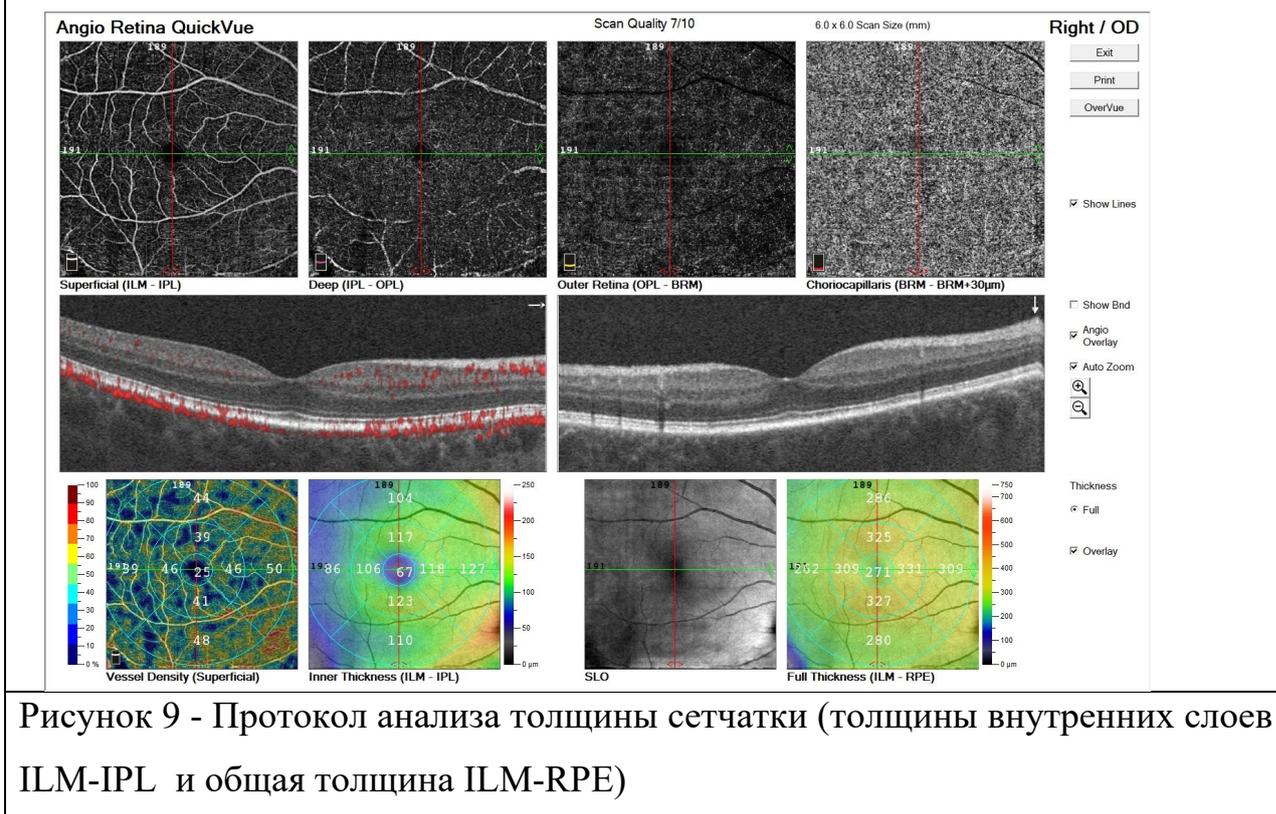


Рисунок 9 - Протокол анализа толщины сетчатки (толщины внутренних слоев ILM-IPL и общая толщина ILM-RPE)

Также производили расчет толщины макулярной области в фовеа, парафовеа (протоколы ILM-IPL, ILM-RPE) и по сегментам: верхний, нижний, носовой и височный (рисунок 9).

Для анализа микроциркуляции ДЗН и перипапиллярной сетчатки

интерес представляла собой занимающая окружность зона в 750 мкм от наружной границы ДЗН в 100 мкм глубиной [214] (рисунок 10) с используемым для анализа ДЗН стандартным протоколом 4,5 x 4,5 мм. Программное обеспечение автоматически подстраивает эллипс к краю диска зрительного нерва (определяется программным обеспечением) и вычисляет среднее значение перфузии в пределах ГЗН (RPC inside disc). Согласно программному обеспечению оптического когерентного томографа перипапиллярная область эллиптического кольца делится на 4 квадранта и 8 секторов, и для каждого из них рассчитывается относительная плотность сосудистого сплетения. Исследовались параметры относительной плотности сосудов микроциркуляторного русла (Peripapillary Vessel Density) по секторам, включая относительную плотность сосудов внутри ДЗН по квадрантам (Grid-based Vessel Density Disc). Кроме того, измеряли общий показатель плотности сосудистой сети: на диске зрительного нерва и в перипапиллярной зоне сетчатки (Whole Image Disc).

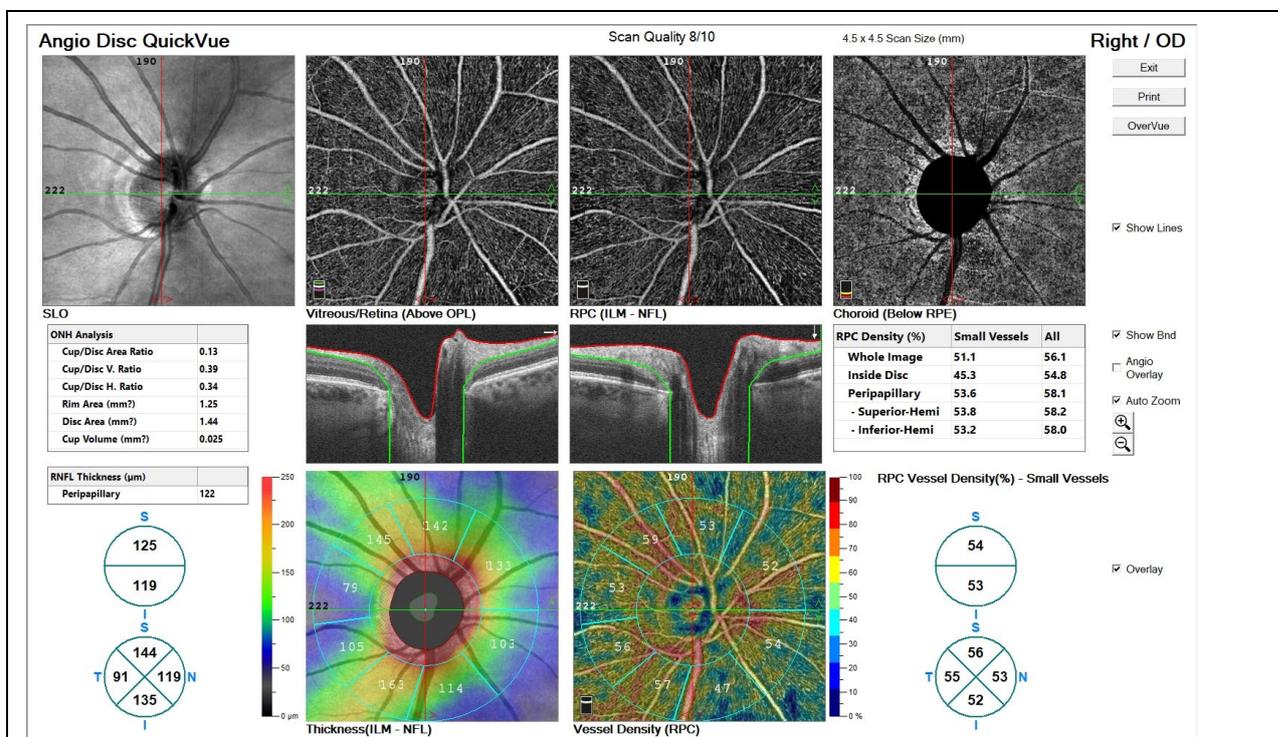


Рисунок 10 - Стандартный протокол исследования ДЗН и перипапиллярной зоны сетчатки (4,5 x 4,5 мм)

## Исследование ретробульбарного кровотока

Всем пациентам проводилось цветное доплеровское картирование сосудов глаза и ретробульбарного пространства. Данный метод основан на анализе частот доплеровского сдвига и отображает различие скоростей в потоке крови [8]. С этой целью был использован многофункциональный ультразвуковой диагностический прибор VOLUSON 730 Pro фирмы «Kretz» с линейным датчиком частотой от 10 до 16 МГц, согласно ранее описанной методике исследования ретробульбарного кровотока [10]. Визуализация сосудов выполнялась согласно анатомической схеме прохождения и наличию направления тока крови. Согласно привычной схеме, поток крови по направлению к датчику обозначался красным цветом, а от датчика – синим цветом. Направление кровотока также определяли по расположению доплеровской волны выше или ниже изолинии. Параметры, определяемые с помощью цветowego доплеровского картирования (ЦДК): конечная диастолическая скорость ( $V_{diast}$ ), пиковая систолическая скорость ( $V_{syst}$ ), индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI). Исследованию подверглись центральная артерия сетчатки (ЦАС), центральная вена сетчатки (ЦВС), задние короткие цилиарные артерии (ЗКЦА), глазная артерия (ГА), а также вортикозные вены (ВВ) (рисунок 11).

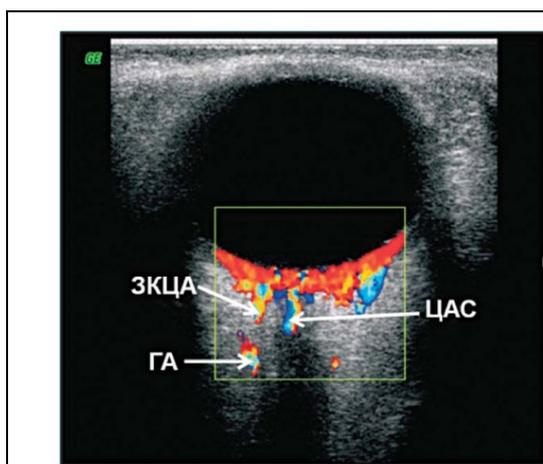


Рисунок 11 – Ультразвуковое изображение сосудов глаза в режиме ЦДК \*ГА — глазная артерия, ЗКЦА — задние короткие цилиарные артерии, ЦАС — центральная артерия сетчатки [10]

## Определение среднего перфузионного давления

В объем диагностических процедур входило измерение артериального давления с последующим расчетом среднего перфузионного давления (СПД) глаза. С этой целью всем пациентам измеряли ВГД и артериальное давление перед проведением ОКТА и ЦДК, а также повторно после 10-минутного отдыха пациента в положении сидя. Артериальное давление измерялось по методу Рива-Роччи. Далее математически рассчитывали значения перфузионного давления (ПД), согласно имеющейся формуле:

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

## Исследование толщины хориоидеи

Исследование толщины хориоидеи проводилось с помощью спектрального томографа ОКТ RTVue-100 (Optovue, Inc., США) в режиме Retina Cross Line по предложенной ранее Курышевой и соавт. методике [8]. Сканирование осуществлялось в черно-белом цвете в режиме трекинга. Толщина хориоидеи измерялась в 13 точках в зоне 6 x 6 мм в горизонтальном и вертикальном сечениях. Хориоидея идентифицировалась как расстояние между зоной гиперрефлективной линии от пигментного эпителия до гипорефлективной линии от склеры (рисунок 12).

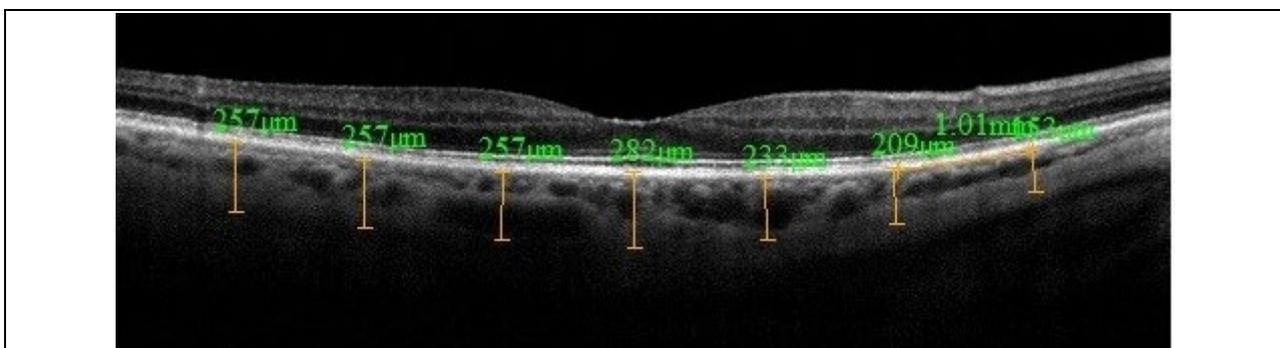


Рисунок 12 - Методика измерения толщины хориоидеи

### 2.3. Методы статистической обработки данных

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 показателей и его ошибку ( $M \pm m$ ). Для оценки значимости различий использовали параметрический критерий - двусторонний критерий Стьюдента. Критический уровня достоверности ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимали равными 0,05 ( $p < 0,05$ ) с учетом оценки возможного  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ .

В первый этап исследования включались непарные глаза. Сравнение качественных переменных производилось с помощью хи-квадрата Пирсона и точного безусловного критерия Барнарда. Также применялось обобщение Rosner, Obuchowski с определением AUC (площади под ROC-кривой). Для вычисления использовались пакеты clustrank, Exact языка R и программа funcs\_clustered ROC.R.

С целью вовлечения максимального пула имеющихся данных на завершающем этапе исследования анализировались парные глаза. В этой связи для построения диагностических моделей был использован метод логистической обобщенной линейной смешанной модели (generalized linear mixed model). Данный метод предпочтителен при анализе парных глаз, а также в случаях работы с малой выборкой [23]. Обобщенная линейная смешанная модель является широко используемой моделью случайных эффектов, которая позволяет данным проявлять корреляционную и непостоянную изменчивость и делает возможным получить ответ от нескольких распределений. Смешанные модели характеризуются включением фиксированных и случайных эффектов в линейный предиктор.

Фиксированные эффекты включали следующие условия: 0 = отсутствие прогрессирования, 1 = прогрессирование. Корреляция между наблюдениями правого и левого глаза была учтена путем подгонки глаза как случайного эффекта в модели. 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 сравнении факторов различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Оценка скорости прогрессирования ГОН и влияющих на нее факторов при разных формах открытоугольной глаукомы

Первый этап исследования носил ретроспективный характер. Его целью явилось определение средней скорости прогрессирования ГОН у пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением, а также выявление влияющих на нее факторов. В данный фрагмент работы вошли пациенты с впервые выявленной открытоугольной глаукомой (139 больных, 139 глаз), находящиеся под наблюдением в течение 10 лет. Из них 103 имели первичную открытоугольную и 36 вторичную открытоугольную псевдоэксфолиативную глаукому. Под скоростью прогрессирования понимали скорость распада зрительных функций, определяемую в ходе тренд-анализа САП (см. раздел материалы и методы), обозначаемую в данном исследовании как  $ROP_1$ , дБ/год. У пациентов, которые были отнесены в группу “без прогрессирования ГОН”, также определялась  $ROP_1$ . Помимо этого оценивали также скорость истончения нервных волокон СНВС/год ( $ROP_2$ , мкм/год) и скорость потери ганглиозных клеток сетчатки ГКС/год ( $ROP_3$ , мкм/год). Полученные в ходе исследования результаты представлены в таблице 7.

На основе факта установленного прогрессирования по данным тренд-анализа САП (см. раздел материалы и методы) пациенты были разделены на две группы. Результаты показали, что у 60 респондентов было зафиксировано прогрессирование, в то время как у 79 отмечалось стабильное течение ГОН. У больных первой группы прогрессирование выявлялось в среднем на 3,5 году наблюдения.

Таблица 7 - Средняя скорость прогрессирования глаукомной оптиконеуропатии в ходе длительного (10 лет) наблюдения по результатам ретроспективного анализа

Средняя скорость прогрессирования	Количество глаз n =139
ROP <sub>1</sub> (MD/год),	0,6 ± 0,7
ROP <sub>2</sub> , (СНВС/год)	0,62 ± 1,09
ROP <sub>3</sub> , (ГКС/год)	0,95 ± 3,28

При этом у 30,5% пациентов наблюдалось прогрессирование ГОН, равное 0,5 дБ/год, у 44,2% - от 0,5 до 1 дБ/год, у 20 % пациентов отмечалась прогрессия от 1 до 2 дБ/год, и лишь в 5,3% случаев прогрессия ГОН была более 2 дБ/год.

Далее оценивалась средняя скорость прогрессирования в сформированных группах. Результаты показали, что в группе с прогрессированием ГОН ROP<sub>1</sub> (MD/год), ROP<sub>2</sub> (СНВС/год) и ROP<sub>3</sub> (ГКС/год), как и ожидалось, достоверно были выше ( $p < 0,0001$ ), чем у пациентов, у которых по данным САП прогрессирование не было установлено (таблица 8).

Таблица 8 - Средняя скорость функциональных и структурных изменений в группах с прогрессированием глаукомной оптиконеуропатии и со стабильным течением заболевания

Скорость прогрессирования	Прогрессирование выявлено	Прогрессирование не выявлено	P-value
	N-60 (60 глаз)	N-79 (79 глаз)	
ROP <sub>1</sub> , MD/год	1,59 ± 0,7	0,59 ± 0,3	<0,0001
ROP <sub>2</sub> , СНВС/год	1,72 ± 0,6	0,16 ± 0,1	<0,0001
ROP <sub>3</sub> , ГКС/год	1,83±0,8	0,8±2,2	0,0003

*Примечание:* p-value вычислялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Таблица 9 - Значимые факторы риска прогрессирования ГОН по данным многолетнего ретроспективного наблюдения

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

*Примечание:* группа<sub>1</sub> и группа<sub>2</sub> – количество наблюдений в группе с прогрессированием и без прогрессирования, в таблице приведены средние значения ± стандартные отклонения в указанных группах; Cutoff – пороговое значение (полу-сумма медиан в группах); AUC – площадь под ROC-кривой ± её стандартное отклонение; *p-value* – фактический уровень значимости между двумя группами.

В ходе данного раздела исследования были определены значимые факторы риска прогрессирования ГОН, а также их пороговые значения. Результаты представлены в таблице 9.

### **3.1.1. Роль уровня внутриглазного давления как фактора риска прогрессирования ГОН**

Несмотря на то, что роль ВГД как главного фактора риска прогрессирования ГОН хорошо известна, его пороговые значения на разных этапах длительного динамического наблюдения в литературе не описаны. Основной целью данного раздела явилось определение пороговых значений роговично-компенсированного внутриглазного давления (ВГДрк) в различные сроки мониторинга с точки зрения риска прогрессирования ГОН.

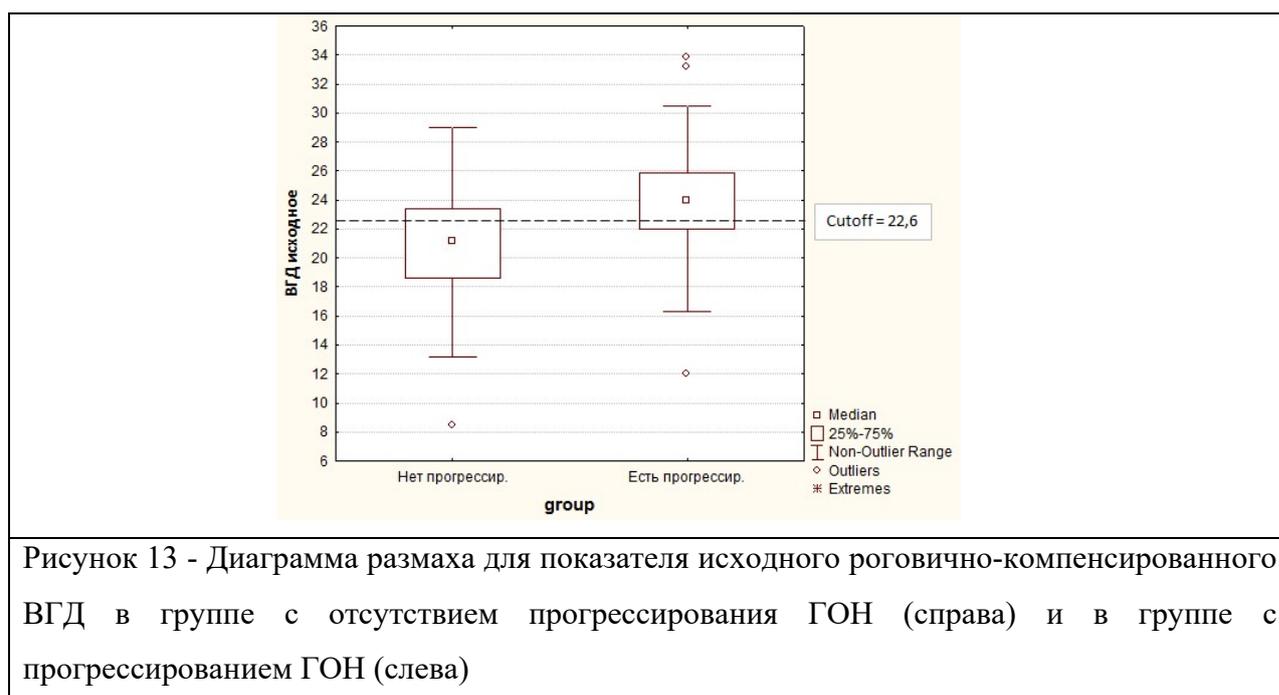
В процессе анализа данных пациентов двух групп было получено, что в группе, где наблюдалась прогрессия глаукомной оптиконейропатии, исходное ВГД рк было достоверно выше ( $p < 0,0001$ ), что согласуется с имеющимися в литературе данными [29]. Так, было получено, что на прогрессирование ГОН влияние оказывает значение исходного роговично-компенсированного ВГД, причем пороговым является исходное ВГД рк  $> 22,6$  мм рт. ст. (AUC 0,7) (рисунок 13). Кроме того, ретроспективный анализ показал повышенные значения ВГД рк в сроки на первый и шестой годы наблюдения, что также было ассоциировано с прогрессированием заболевания (таблица 10).

Примечательно, что при длительном периоде наблюдения мы видим снижение порога допустимого ВГД. Так, если пороговое значение исходного ВГД, выше которого риск прогрессирования ГОН увеличивался, было 22,6 мм рт.ст, (AUC 0,7  $p = 0,0001$ ), то в отдаленном периоде (8 лет) оно составило 18,9 мм рт.ст. (AUC 0,91,  $p < 0,011$ ) (таблица 10).

Таблица 10 - Параметры ВГД рк в течение всего периода наблюдения  
(ретроспективный анализ)

Параметр	Прогрессирование выявлено, n=60	Прогрессирование не выявлено, n=79	AUC	Cutoff	p-value
ВГД рк исходное, мм рт. ст.	24 (12-33,9)	21 (8,5-29)	0,704	22,6	<0,0001
ВГД рк 1 год, мм рт. ст.	20 (15-27,9)	19 (10,1-28,0)	0,853	20,0	0,025
ВГД рк 6 лет, мм рт.ст.	20 (15-25,8)	19 (14-24,2)	0,833	19,8	0,0002
ВГД рк 8 лет, мм рт.ст.	19 (15,8-24,3)	18,9 (2,07-24)	0,91	18,9	0,011

*Примечание:* в таблице указаны средние значения, в скобках – минимальное и максимальное значения параметра; *p-value* – фактический уровень значимости между двумя группами.



### 3.1.2. Анализ возраста, пола и биометрических параметров глаза как факторов риска прогрессирования ГОН

В данном разделе было проанализировано влияние таких факторов, как возраст, пол, биометрические параметры глаза на течение заболевания при долгосрочном наблюдении. Оказалось, что из всех упомянутых параметров достоверные различия между группами были выявлены только по возрасту, причем решающую роль играл возраст на момент начала наблюдения. Так, в группе с прогрессированием ГОН средний исходный возраст превышал таковой в группе с отсутствием прогрессирования ( $p=0,01$ ) (таблица 11). Эти результаты подтверждают имеющиеся в литературе данные о значимости возраста пациента как фактора риска прогрессирования заболевания [29, 45, 148].

Было установлено, что пациенты старше 69,5 лет (AUC 0,6,  $p=0,006$ ) находятся в зоне риска прогрессирующего течения ГОН (рисунок 14). Однако, как видно на диаграмме, полного разделения по возрасту между группами не происходит, поэтому возраст не может являться решающим фактором прогрессирования ГОН.

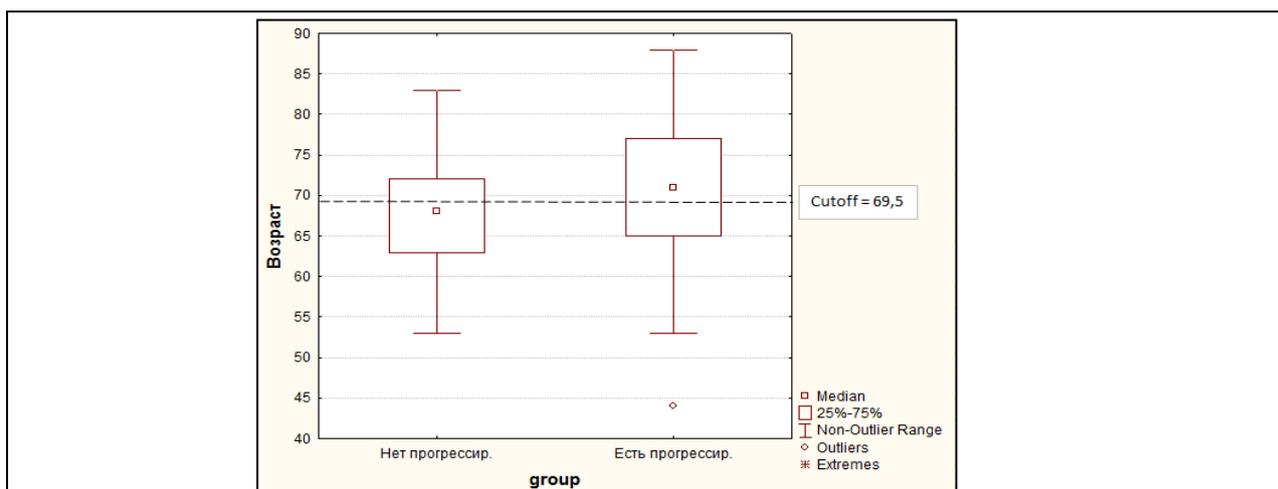


Рисунок 14 - Диаграмма размаха для показателя “возраст” в группе с отсутствием прогрессирования ГОН (справа) и в группе с прогрессированием ГОН (слева)

Таблица 11 - Возраст, пол и биометрические параметры глаза в группах больных с прогрессирующим глаукомой и со стабильным ее течением (ретроспективный анализ)

Параметр	Прогрессирование выявлено, n=60	Прогрессирование не выявлено, n=79	p-value
Возраст, лет	71 (44-88)	67 (53-79)	0,01
ПЗО, мм	22,88 (20,65-27,05)	22,7 (20,65-28,93)	0,8
Глубина передней камеры, мм	2,68 (2,18-3,82)	2,81 (2,07-3,97)	0,3
Толщина хрусталика, мм	4,82 (2,35-5,6)	4,78 (3,32-5,43)	0,3
Пол: абс., %			
Женщины	47 (78%)	55 (69,3%)	0,447
Мужчины	13 (22%)	24 (30,3%)	0,447

*Примечание:* в таблице указаны средние значения, в скобках – минимальное и максимальное значения параметра; *p-value* – фактический уровень значимости между двумя группами.

### 3.1.3. Влияние исходной стадии глаукомной оптиконейропатии на прогрессирующее заболевание

Известно, что стадия глаукомы на момент выявления заболевания играет важную прогностическую роль [3, 64]. Однако для практического врача, имеющего в арсенале возможности структурной визуализации ДЗН, СНВС и ГКС, важна информация о пороговых значениях параметров данных структур с точки зрения выбора тактики лечения. Определение этих пороговых значений явилось целью данного раздела работы. Поскольку на первом этапе исследования распределение пациентов на группы с прогрессирующим и без основывалось на данных ГРА периметрии, то периметрические индексы не были включены в анализ при исследовании предикторов прогрессирования, в то время как морфометрические параметры, также отражающие стадию заболевания, явились предметом анализа в данном фрагменте исследования. Было установлено, что в группе с

прогрессирующим течением ГОН исходная средняя толщина СНВС была достоверно ниже ( $p=0,025$ ), а объем фокальных потерь ГКС в 2 раза превышал таковой в группе с отсутствием прогрессирования (таблица 12).

Таблица 12 - Сравнение структурных и морфометрических параметров в группах с прогрессированием и без прогрессирования ГОН (ретроспективный анализ)

Параметр	Прогрессирование выявлено, n=60	Прогрессирование не выявлено, n=79	AUC	Cutoff	p-value
Ср.СНВС, мкм	89,57 (73-111,68)	93,92 (91-123,84)	0,6	92	0,007
Ср. ГКС, мкм	85,29 (75,9-106,51)	87,09 (87,79-113,93)	0,6	85,7	0,008
Объем фокальных потерь ГКС, %	2,49 (0,04-16,33)	1,2 (0-11,93)	0,62	1,8	0,032

*Примечание:* в таблице указаны средние значения, в скобках – минимальное и максимальное значения параметра; *p-value* – фактический уровень значимости между двумя группами.

Были вычислены пороговые значения структурных параметров, разделяющие группы между собой. Так, снижение толщины СНВС  $< 92$  мкм (AUC 0,6,  $p=0,007$ ) и толщины ГКС  $< 85,7$  мкм (AUC 0,6,  $p=0,008$ ) являлось фактором риска прогрессирования ГОН (таблица 10). Следует также отметить тот факт, что объем фокальных потерь ГКС (AUC 0,62,  $p=0,58$ ) обладал прогностической значимостью наряду с толщиной СНВС (AUC 0,62,  $p=0,007$ ), что подтверждает данные литературы о важности определения объема фокальных потерь ГКС как в первичной диагностике, так и в динамической оценке ГОН [105]. Однако прогностическая значимость этих показателей оказалась не слишком высокой, что может быть связано с ретроспективным характером наблюдения, выполненном в данном фрагменте работы.

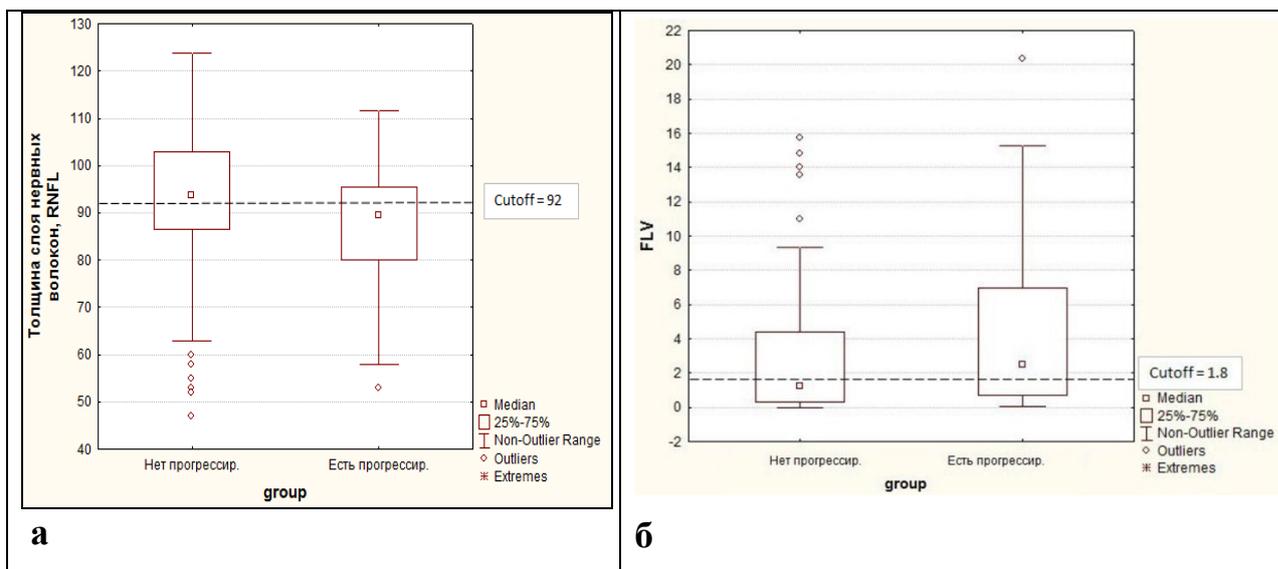


Рисунок 15 - Диаграмма размаха для структурных параметров: а) толщины СНВС; б) объема фокальных потерь ГКС (FLV) в группе с отсутствием прогрессирования ГОН (слева) и в группе с прогрессированием заболевания (справа)

На рисунке 15 показаны наиболее значимые по данным ROC-анализа параметры структурных изменений с прогностической точки зрения.

Таблица 13 - Сравнение скорости прогрессирования между ПОУГ и ПЭГ

Параметр	ПОУГ, n = 103	ПЭГ, n = 36	P-value
ROP1, MD/год			0,021
До 0,5 дБ/год	30,5%	9,1%	
0,5 - 1 дБ /год	44,2%	9,1%	
1 - 2 дБ /год	20%	54,5%	
Более 2 дБ/год	5,3%	27,3%	
ROP2, СНВС/год			0,038
До 1 мкм/год	73,7%	39,4%	
Более 1 мкм/год	26,3%	60,6%	

*Примечание:* n – размеры независимых выборок (по одному глазу); *p-value* – фактический уровень значимости критерия хи-квадрат отличия групп ПОУГ и ПЭГ по указанным в таблице категориям параметров ROP<sub>1</sub> и ROP<sub>2</sub>

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 ПЭГ, что подтверждает данные литературы [155] и позволяет отнести наличие псевдоэксфолиаций к фактору риска прогрессирующего течения ГОН (таблица 13).

Таким образом, полученные данные указывают на важную роль оценки исходных структурных изменений, определяющих стадию ГОН на момент выявления заболевания. Однако полного разделения групп по данным признакам не происходит, что следует учитывать в мониторинге больных глаукомой, а полученные пороговые значения в этом смысле можно использовать как вспомогательные.

### **3.2. Результаты сравнительного анализа выявления прогрессирования методами стандартной автоматизированной периметрии и оптической когерентной томографии**

Эффективность применения функциональных или структурных методов диагностики в выявлении глаукомы зависит от стадии заболевания. Как известно, на начальной стадии преимущество имеет определение структурных изменений ввиду большого процента ложноположительных результатов САП на начальных стадиях заболевания [215]. В этой связи в выявлении прогрессирования на ранних этапах важную роль приобретает спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ), которая несет важную информацию о прогрессирующей потере аксонов ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Согласно данным литературы, высокой чувствительностью при мониторинге ГОН обладают параметры ганглиозного слоя макулярной зоны и скорость истончения слоя нервных волокон (СНВС) перипапиллярной сетчатки [64]. В плане мониторинга глаукомы и сохранения зрительных функций в отдаленном периоде представляется

актуальным раннее выявление прогрессирования уже на начальной стадии глаукомы. В связи с тем, что метод структурной ОКТ не лишен ряда ограничений, характеризуясь возможностью артефактов, наличия ложноположительных ответов, а также зависимостью от рефракции глаза [197], основной целью данного этапа исследования явилось сравнить эффективность двух диагностических методов (САП и ОКТ) с учетом того факта, что сама по себе ОКТ также неоднородна и включает в себя определение структурных потерь как в макулярной зоне (слое ганглиозных клеток), так и в перипапиллярной сетчатке.

В ходе проспективного исследования из числа больных, наблюдавшихся в КДО с 2016 по 2019 гг. было отобрано 128 пациентов с начальной стадией первичной глаукомы (128 глаз), которым было выполнено не менее 5 исследований САП и ОКТ за указанный период. Клиническая характеристика группы представлена в таблице 4 (II этап исследования). Для определения прогрессирования заболевания проводили анализ событий и тенденции на периметре Humphrey. Оценивали факт и скорость истончения слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и ее ганглиозного комплекса (ГКС). Если они имели тенденцию значительного ( $p < 0.05$ ) истончения со временем, то глаз классифицировался как имеющий ОКТ-прогрессию. Прогрессирование глаукомы было выявлено на 79 глазах из 128.

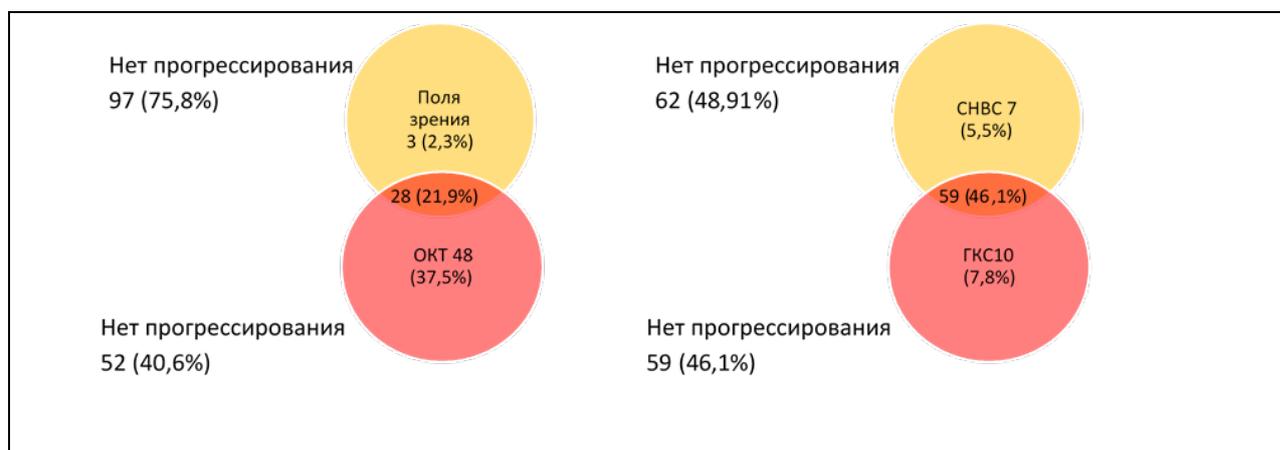


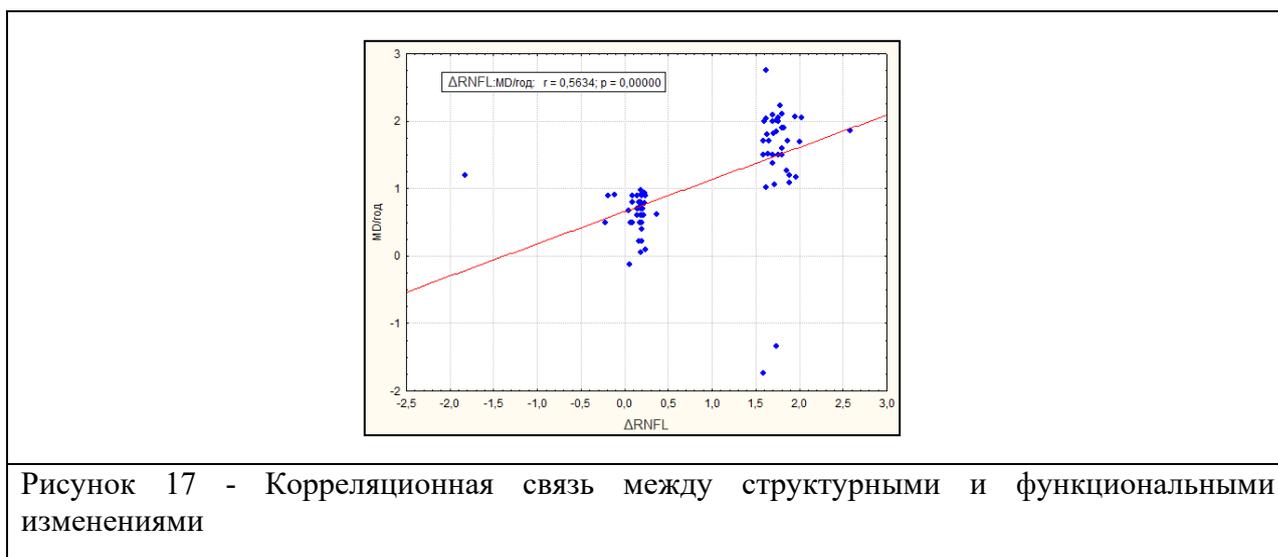
Рисунок 16 - Диаграмма Венна, демонстрирующая распределение количества случаев выявления прогрессирования глаукомной оптиконеуропатии по данным САП и ОКТ (слева) и отдельно по ОКТ- анализу СНВС и ГКС (справа)

Изолированное применение САП позволяло выявить прогрессирование только в 2,3% случаев, ОКТ – в 37,5%, из них изолированная оценка ГКС – в 7,8%, а СНВС – в 5,5% случаев. Сочетанная морфофункциональная оценка в динамике повышала возможность выявления прогрессии до 61,7% (рисунок 16). Эти данные совпадают с литературными, согласно которым ОКТ позволяет раньше и точнее определить прогрессирование глаукомы на начальной стадии заболевания по сравнению с периметрией, а сочетанное применение методов функциональной и структурной оценки повышает шанс выявления прогрессирования [184]. Следует обратить внимание на тот факт, что в оценке прогрессирования методом ОКТ используются несколько структурных характеристик, главными из которых являются средняя толщина СНВС и слоя ганглиозных клеток сетчатки (в настоящем исследовании под последним понимали комплекс, состоящий из тел ганглиозных клеток, их аксонов и дендритов). Согласно литературным данным, прогрессирование истончения слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя предшествует прогрессированию истончения перипапиллярного СНВС у пациентов с глаукомой низкого давления, тогда как у пациентов с более высоким исходным ВГД первоочередно отмечалось прогрессирование в виде истончения перипапиллярного СНВС. В то же время во многих исследованиях сообщалось, что ранние повреждения перипапиллярного СНВС в нижнем и верхнем квадрантах часто ассоциированы с начальными изменениями слоя ГКС, находящимися преимущественно в нижневисочном и верхневисочном секторах макулы [162]. Принято считать, что ОКТ может быть полезной только при препериметрической глаукоме, когда толщина СНВС имеет большую чувствительность, чем анализ поля зрения, но это не относится к более продвинутым стадиям заболевания [64].

Результаты настоящего исследования показали, что при сравнении групп с выявленным по данным САП и ОКТ прогрессированием глаукомы и

без выявленного прогрессирования, показатели скорости структурных потерь по данным ОКТ между этими двумя группами достоверно отличались независимо от того, характеризовали они скорость истончения СНВС или ГКС (таблица 4), что подчеркивает важность комплексного подхода в использовании ОКТ при оценке прогрессирования начальной стадии глаукомы. Вместе с тем обращает на себя внимание особенно значительная скорость истончения СНВС в нижней гемисфере как наиболее чувствительной к глаукомному поражению и его прогрессированию (таблица 14).

С целью выявления морфофункциональных связей по мере прогрессирования ГОН был выполнен линейный регрессионный анализ, который показал, что увеличение MD/год в среднем на единицу приводит к уменьшению параметра толщины RNFL на 3,9 мкм/год (рисунок 17).



Также у ряда пациентов исследуемой группы II этап исследования, (50 глаз) выполнялась ОКТ-ангиография не менее пяти за период наблюдения, что позволило провести тренд-анализ плотности капиллярной сети ДЗН и перипапиллярной сетчатки (Whole Image Vessel Density Disc, WI VD Disc), а также поверхностного и глубокого сосудистых сплетений сетчатки фовеальной и парафовеальной зон. Результаты показали различие в скорости потери плотности капиллярной сети (VD) у больных с прогрессирующим и

стабильным течением (таблица 14). Впервые было показано, что в группе с прогрессированием ГОН скорость потери капилляров в области ДЗН и перипапиллярной сетчатки более чем в 3 раза превосходит таковую у пациентов со стабильным течением заболевания, и составляет  $-5,1 \pm 0,8$  %/год и  $-1,3 \pm 1,1$  %/год соответственно.

Таблица 14 - Скорость изменения структурных параметров в группах с прогрессированием ГОН и без прогрессирования (проспективный анализ)

Параметры	Прогрессирование выявлено	Прогрессирование не выявлено	p-value
ROP <sub>2</sub> , мкм/год	$-2,28 \pm 1,2$	$0,48 \pm 0,3$	0,003
ROP <sub>3</sub> , мкм/год	$-6,4 \pm 1,1$	$-0,83 \pm 0,9$	0,004
ROP <sub>4</sub> , мкм/год	$-3,9 \pm 0,6$	$-0,6 \pm 0,3$	0,0009
wiVD Disc (%/год)	$-5,1 \pm 0,8$	$-1,3 \pm 1,1$	0,03
wiVD retina (%/год)	$1,85 \pm 1,2$	$1,03 \pm 0,7$	0,04

*Примечание:* ROP<sub>2</sub> – rate of progression (скорость прогрессирования (истончения) СНВС/год), ROP<sub>3</sub> – rate of progression (скорость прогрессирования (истончения) ГКС/год), ROP<sub>4</sub> – rate of progression infer - hemi (скорость истончения слоя нервных волокон в нижней гемисфере) в мкм/год, 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.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало важную роль ОКТ в выявлении прогрессирования глаукомы и показало, что сочетанная морфофункциональная оценка в динамике повышает информативность диагностики прогрессирования ГОН более чем на 50%.

### 3.3. Сравнительный анализ факторов риска и скорости прогрессирования ГОН при открытоугольной и закрытоугольной глаукоме

Целью третьего этапа исследования явилось сравнение скорости прогрессирования ГОН при открытоугольной и закрытоугольной глаукоме, а также выявление ассоциированных с ней факторов.

Исследуемые группы достоверно различались только по размерам переднезадней оси глаза, сферическому эквиваленту, глубине передней камеры и степени открытия УПК в верхнем секторе. Клиническая характеристика больных приведена в таблице 5.

Таблица 15- Сравнение скорости прогрессирования ГОН при ПЗУГ и ПОУГ

ROP	ПЗУГ	ПОУГ	p
ROP 1 (MD, дБ/год)	0,11±0,49	0,04±0,44	0,027
ROP <sub>2</sub> (CHVC, 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: p - показатель достоверности по Уилкоксоу-Манну-Уитни

Таблица 16 - Диагностическая значимость параметров, позволяющих дифференцировать пациентов с прогрессированием и без прогрессирования ГОН при ПЗУГ

Параметр	AUC+/- SE	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	0,83 ±0,06	≤5,7	0,001
Вортикозные вены, индекс резистентности	0,801±0,09	>0,33	0,000
ВГД макс, мм рт.ст.	0,713±0,07	>24,2	0,005
Показатель толщины перипапиллярной хориоидеи, мкм	0,798±0,08	>281	0,003
Показатель субфовеальной толщины хориоидеи, мкм	0,801±0,08	>327	0,001

Примечания. Cutoff— пороговое значение для разделения групп по данному параметру, равное  $(Med_1 + Med_2) / 2$ , где  $Med_1$  и  $Med_2$  – выборочные медианы параметра в группах 1 и 2 соответственно; AUC – оценка площади под ROC-кривой ± стандартное отклонение AUC; SE — стандартная ошибка; p-value – фактический уровень значимости U -критерия Манна – Уитни

Несмотря на то, что число случаев с прогрессированием ГОН достоверно не отличалось между группами, скорость прогрессирования была выше при ПЗУГ по сравнению с ПОУГ (таблица 15).

Из таблицы 16 и 17 видно, что значимыми факторами прогрессирования ГОН при обеих формах глаукомы явились макс. уровень ВГД и возраст больных на момент начала наблюдения. При ПЗУГ значимым фактором также был размер хрусталика (таблица 16), а при ПОУГ — исходная толщина СНВС (таблица 17). При ПЗУГ фактором, наиболее ассоциированным с прогрессированием ГОН, явился показатель венозного кровотока (таблица 17), в то время как при ПОУГ наибольшую роль играли показатели артериального ретробульбарного кровотока (таблица 17).

Таблица 17 – Диагностическая значимость параметров, позволяющих дифференцировать больных с прогрессированием ГОН и без прогрессирования при ПОУГ

Параметр	AUC+/- SE	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, %	0,798±0,11	>0,74	0,046
Медиальные ЗКЦА, индекс резистентности	0,801±0,12	>0,6	0,025
ВГД макс, мм рт.ст.	0,764±0,07	>23,8	0,002
Показатель толщины перипапиллярной хориоидеи, мкм	0,672±0,08	≤282	0,02
Показатель субфовеальной толщины хориоидеи, мкм	0,740±0,09	≤222	0,012
СНВС, мкм	0,687±0,08	≤82	0,018

*Примечания.* Cutoff— пороговое значение для разделения групп по данному параметру, равное  $(Med_1 + Med_2) / 2$ , где  $Med_1$  и  $Med_2$  – выборочные медианы параметра в группах 1 и 2 соответственно; AUC – оценка площади под ROC-кривой ± стандартное отклонение AUC; SE — стандартная ошибка; *p-value* – фактический уровень значимости U -критерия Манна – Уитни.

Примечательно, что при обеих формах глаукомы прогрессирование было связано с толщиной хориоидеи, однако если при ПЗУГ оно ассоциировалось с более толстой хориоидеей (таблица 16, рисунок 18 А и Б), то при ПОУГ, наоборот, тонкая хориоидея была фактором риска прогрессирования заболевания (таблица 18, рис. 18 В и Г). При той и другой формах глаукомы одинаково значимыми были параметры толщины как субфовеальной, так и перипапиллярной хориоидеи.

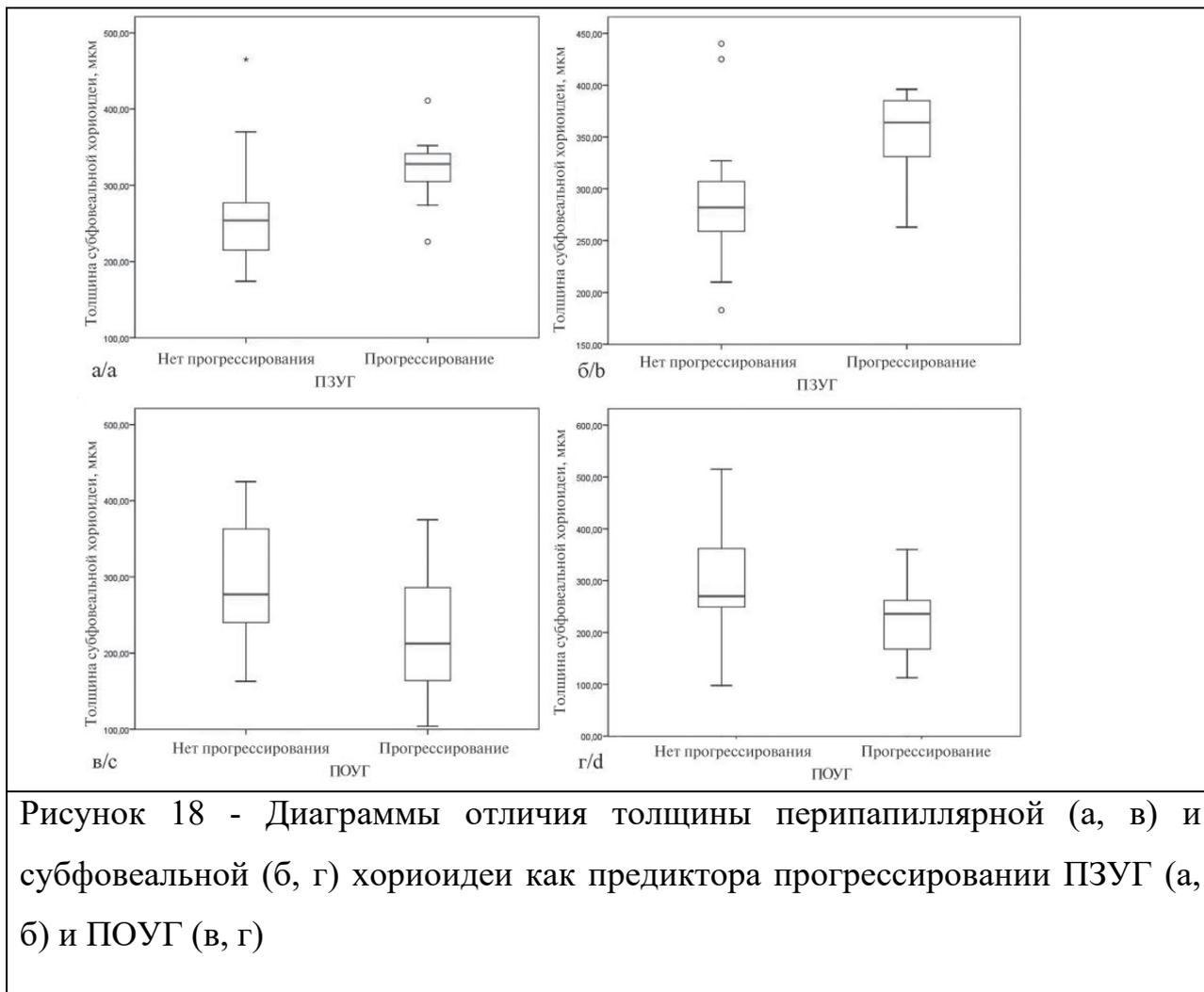


Рисунок 18 - Диаграммы отличия толщины перипапиллярной (а, в) и субфовеальной (б, г) хориоидеи как предиктора прогрессировании ПЗУГ (а, б) и ПОУГ (в, г)

Согласно результатам настоящей работы, при ПЗУГ имеются отличные от ПОУГ факторы прогрессирования заболевания, такие как бóльший объем хрусталика, утолщение хориоидеи, а также нарушение венозного оттока из глаза (таблица 16, 17). 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.

### **3.4. Результаты проспективного анализа определения предикторов прогрессирования ГОН**

В предшествующих разделах данного исследования нами был осуществлен поиск факторов риска прогрессирования ГОН. Целью данного (четвертого) этапа был поиск значимых предикторов прогрессирования ГОН. Для этого было проведено проспективное исследование, для которого было отобрано 85 пациентов, соответствующих критериям включения/исключения, аналогичным тем, что описаны в главе 2, которые были разделены на группы с прогрессированием ГОН (26 глаз) и без прогрессии (98 глаз) на основании результатов GPA (Glaucoma Progression Analysis) САП. Клиническая характеристика группы представлена в таблице 6.

Результаты показали, что снижение параметров кровообращения, включая ретинальную микроциркуляцию и ретробульбарный кровоток, было связано с прогрессированием глаукомы. В таблице 18 представлены клинические переменные со статистически значимой AUC для различения глаз с прогрессированием и отсутствием прогрессирования ГОН. Таблица 18 демонстрирует выбранные предикторы согласно обобщенным линейным смешанным моделям.

На данном этапе исследования мы определяли прогрессирование не только по функциональным изменениям согласно результатам анализа событий поля зрения с помощью направленного анализа прогрессии (GPA) и анализа тенденций поля зрения, но и по морфологическим: анализу тенденций к истончению комплекса ганглиозных клеток и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки по ОКТ

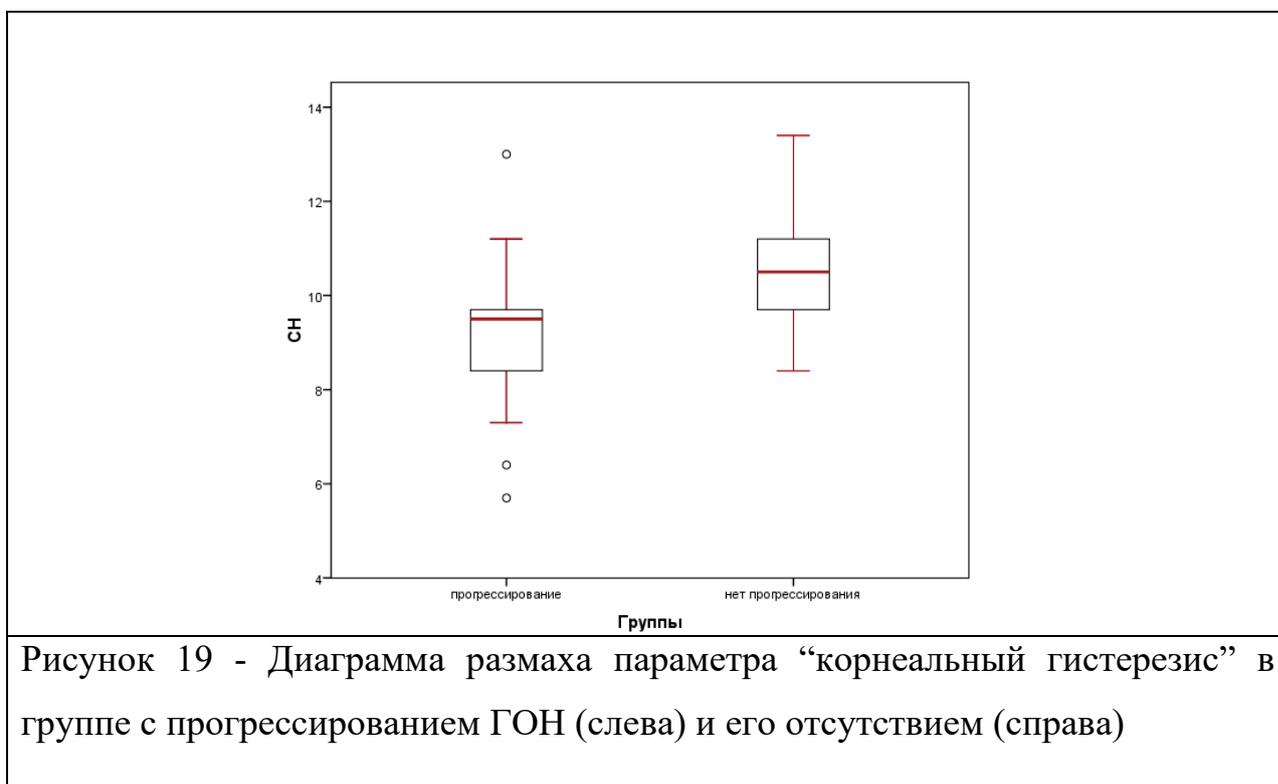
Таблица 18 - Пороговые значения выявленных предикторов прогрессирования ГОН (проспективный анализ)

Переменные	Прогрессирование, выявленное методом периметрии			Прогрессирование, выявленное методом ОКТ (СНВС+ГКС)		
	AUC ± CO 95% ДИ	p	Cutoff	AUC ± CO 95% ДИ	p	Cutoff
MD, дБ	0,677±0,07	<b>0,017</b>	≤ -2,73	0,666±0,07	<b>0,029</b>	≤ -2,73
	(0,539 – 0,814)			(0,524 – 0,808)		
PSD, дБ	0,633±0,06	0,049	>1,62	0,651±0,07	0,048	>2,85
	(0,510 – 0,757)			(0,510 – 0,757)		
ЗКЦА, индекс резистентности, %	0,801±0,12	<b>0,025</b>	> 0,6	0,517±0,07	0,82	> 0,6
	(0,557 – 0,946)			(0,382 – 0,650)		
ЗКЦА(вис), диаст, см/с	0,606±0,08	0,232	≤ 11,1	0,690±0,07	<b>0,0084</b>	≤ 11,4
	(0,454 – 0,744)			(0,554 – 0,806)		
ЦАС, диаст., см/с	0,552±0,08	0,599	≤ 9,7	0,520±0,07	<b>0,005</b>	≤ 10
	(0,400 – 0,697)			(0,557 – 0,810)		
ЦАС, сист., см/с	0,715±0,11	<b>0,008</b>	≤ 2,5	0,712±0,06	<b>0,0018</b>	≤ 3,5
	(0,508 – 0,876)			(0,578 – 0,823)		
Пиковое ВГД рк, мм рт.ст	0,768±0,07	<b>0,0002</b>	> 23,8	0,741±0,06	<b>0,0002</b>	≤22,1
	(0,631 – 0,905)			(0,612 – 0,848)		
Исходное ВГД рк, мм рт.ст	0,583±0,08	0,328	>16	0,714±0,06	<b>0,001</b>	>20
	(0,432 – 0,724)			(0,582 – 0,823)		
Корнеальный гистерезис, мм рт.ст	0,755±0,07	<b>0,0001</b>	≤ 9,6	0,623±0,07	0,09	≤ 9,7
	(0,606 – 0,870)			(0,486 – 0,747)		
Толщина перипапиллярной хориоидеи, мкм	0,752±0,09	<b>0,01</b>	≤ 235	0,597±0,08	0,221	≤ 313
	(0,574 – 0,885)			(0,439 – 0,756)		
Толщина фовеолярной хориоидеи, мкм	0,740±0,09	<b>0,012</b>	≤ 222	0,579±0,08	0,338	≤ 256
	(0,587 – 0,893)			(0,436 – 0,712)		
Толщина макулы, в нижней гемисфере, мкм	<b>0,754±0,07</b> (0,607 – 0,901)	<b>0,004</b>	≤ 105	<b>0,748±0,06</b> (0,611 – 0,856)	<b>0,0004</b>	≤105
Толщина макулы, в верхней гемисфере, мкм	0,684±0,08 (0,532 – 0,812)	<b>0,022</b>	≤ 109	<b>0,759±0,07</b> (0,623 – 0,865)	<b>0,0002</b>	≤ 109
Толщина парафовеа, мкм	<b>0,745±0,07</b> (0,595 – 0,890)	<b>0,007</b>	≤ 111	<b>0,751±0,06</b> (0,615 – 0,859)	<b>0,0003</b>	≤ 107
wiVD Disc, %	<b>0,715±0,07</b> (0,566 – 0,865)	<b>0,001</b>	≤ 45,2	0,622±0,07 (0,481 – 0,749)	0,116	≤ 47,15
Относительная плотность сосудов поверхностного слоя, парафовеа, %	<b>0,752±0,07</b> (0,609 – 0,895)	<b>0,0004</b>	≤ 45	<b>0,776±0,07</b> (0,593 – 0,835)	<b>0,0008</b>	≤ 44
Avg. RNFL, мкм	0,654±0,08	<b>0,02</b>	≤ 93,28	0,613±0,07	0,122	≤ 72
	(0,555 – 0,627)			(0,479 – 0,736)		
Avg. GCC, мкм	0,658±0,08	<b>0,015</b>	≤ 92,51	<b>0,705±0,06</b>	<b>0,0024</b>	≤ 82,52
	(0,527 – 0,698)			(0,573 – 0,815)		
FLV, %	0,636±0,08	<b>0,022</b>	>1,769	0,626±0,07	<b>0,019</b>	>0,854
	(0,540 – 0,726)			(0,491 – 0,747)		
GLV, %	0,622±0,08	<b>0,028</b>	> 13,22	0,665±0,07	0,091	>13,32
	(0,525 – 0,712)			(0,532 – 0,782)		

Примечание: Cutoff— пороговое значение для разделения групп по данному параметру, равное  $(Med_1 + Med_2) / 2$ , где  $Med_1$  и  $Med_2$  – выборочные медианы параметра в группах 1 и 2 соответственно; AUC – оценка площади под ROC-кривой ± стандартное отклонение AUC; SE — стандартная ошибка; *p-value* – фактический уровень значимости U-критерия Манна – Уитни.

Таким образом, в ходе данного исследования наиболее важным предиктором прогрессирования ГОН явился корнеальный гистерезис, прогностическая значимость которого была практически сопоставима с уровнем ВГД и не уступала по информативности параметрам ретробульбарного кровотока (таблица 18). Также была выявлена обратная зависимость между параметрами КГ и прогрессированием ГОН (таблица 18).

При этом пороговые значения КГ, как видно на рисунке 19, были определены на уровне 9,6 мм рт. ст. (AUC 0,7). Следует отметить тот факт, что ни центральная толщина роговицы (ЦТР), ни фактор резистентности роговицы (ФРР) не вошли в список достоверных предикторов прогрессирования ГОН.



Также в ходе исследования была выявлена высокая специфичность и чувствительность корнеального гистерезиса в качестве предиктора прогрессирования ГОН (рисунок 20).

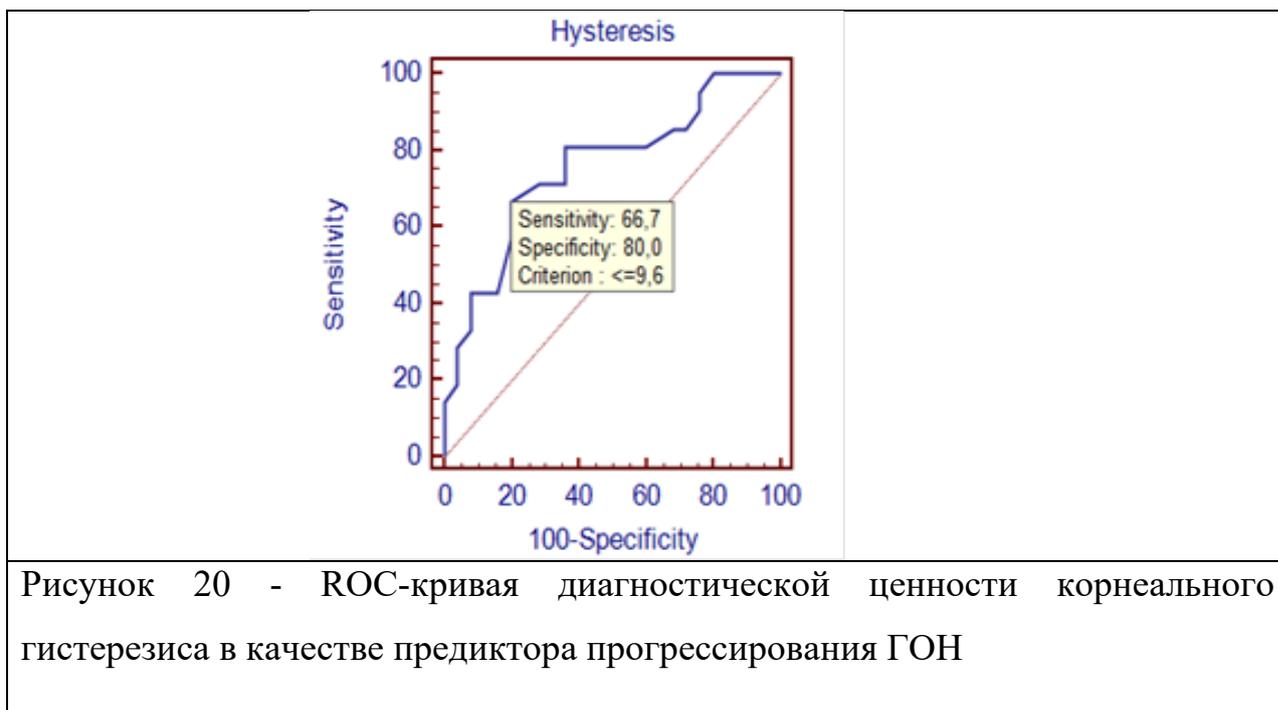


Рисунок 20 - ROC-кривая диагностической ценности корнеального гистерезиса в качестве предиктора прогрессирования ГОН

Примечательно, что при анализе значимых корреляционных связей в ходе исследования была выявлена положительная корреляция между параметрами корнеального гистерезиса и относительной плотностью сосудистой сети поверхностного сплетения парафовеолярной зоны (Parafovea Vessel Density Superficial) ( $r=0,34$ ,  $p=0,01$ ) (рисунок 21). Данный результат все еще трудно объяснить. Можно предположить, что выявленное отношение неслучайно. Действительно, вязкоупругие свойства роговицы определяются особенностями внеклеточного матрикса, на которые влияют матриксные металлопротеиназы (ММП) [207]. Было описано, что ММП, а именно ММП-2, ММП-3 и ММП-9, участвуют в процессе преобразования внеклеточных матричных компонентов, таких как коллаген трабекулярной сети и, следовательно, в регулировании ВГД. Интересно, что те же самые ММП играют роль в регуляции и формировании эндотелия, гладкомышечных клеток и адвентициальной оболочки [207].

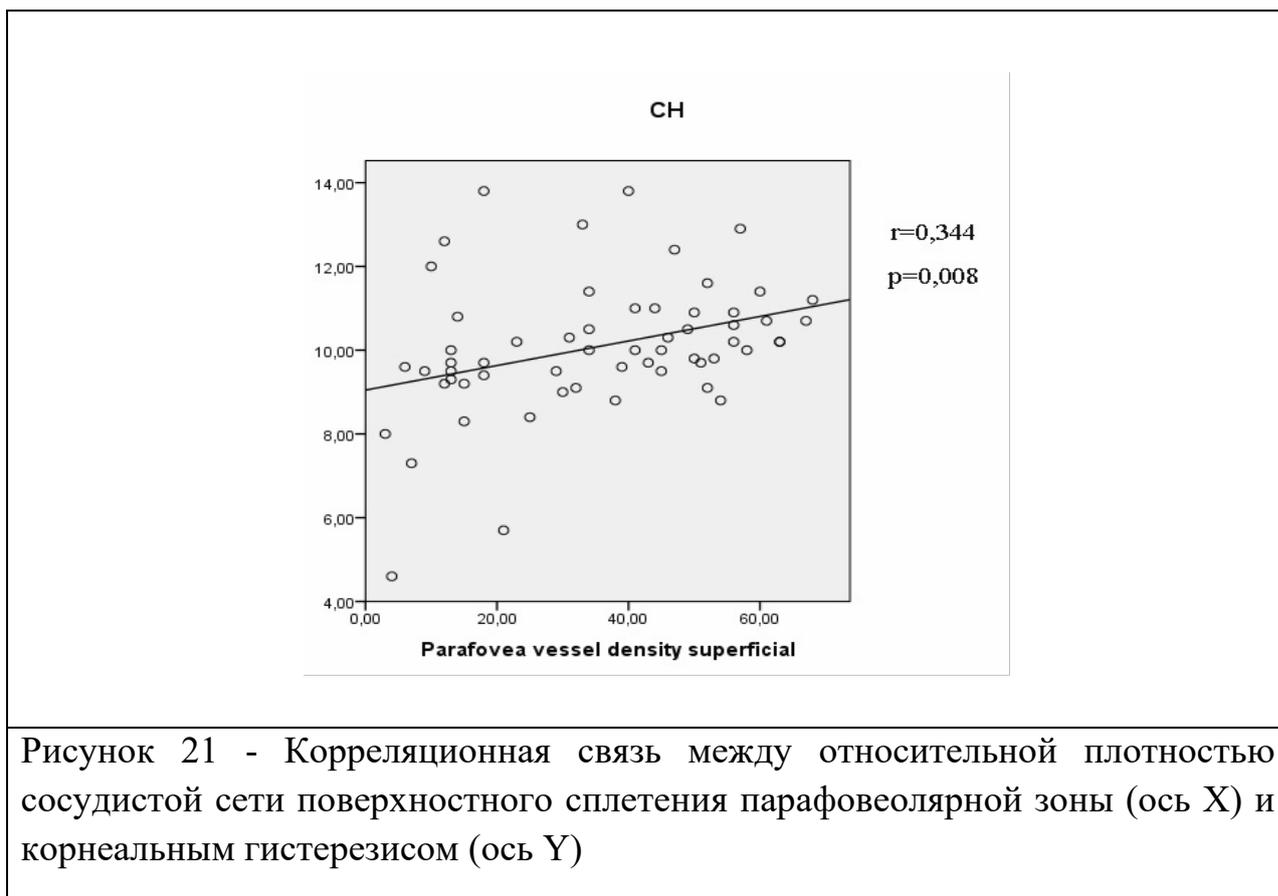


Рисунок 21 - Корреляционная связь между относительной плотностью сосудистой сети поверхностного сплетения парафовеолярной зоны (ось X) и корнеальным гистерезисом (ось Y)

Известно, что КГ коррелирует с глубиной экскавации диска зрительного нерва и степенью изменения его формы в условиях колебания ВГД [178], что объясняется единой природой обоих явлений, а именно изменениями в глазной биомеханике при глаукоме. В итоге вязкоупругие свойства роговицы могут служить буферным механизмом, которые защищают глаз от флуктуаций ВГД и помогают роговице выдерживать деформацию [116]. Чем ниже колебания ВГД, тем более стабильным является глазное перфузионное давление.

Значимым параметром в ходе проведенного исследования стало максимальное (пиковое) за период наблюдения роговично-компенсированное ВГД (таблица 18), а повышение пикового ВГД  $p_k > 23,8$  мм рт. ст. (AUC 0,76) ассоциировано с риском дальнейшего прогрессирования заболевания (рисунок 22).

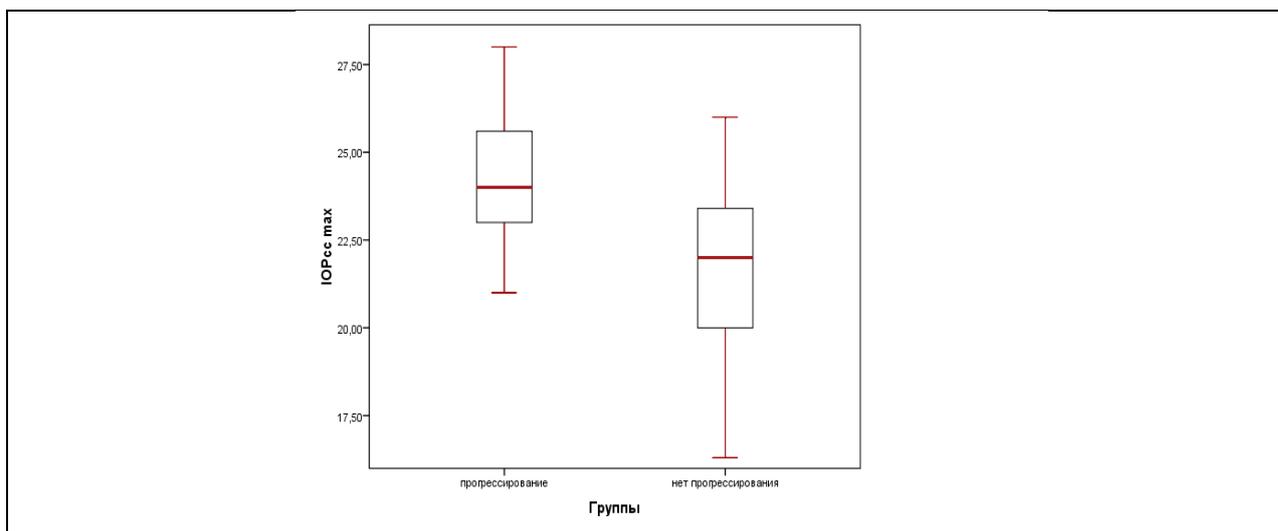


Рисунок 22 - Диаграмма размаха максимального роговично-компенсированного ВГД в группе с прогрессированием ГОН (слева) и отсутствием прогрессирования ГОН (справа)

Таким образом, 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 уровень исходного ВГД, а показатель корнеального гистерезиса, а также максимальный уровень ВГД, зарегистрированный в ходе динамического наблюдения (таблица 18).

Анализируя параметры ретробульбарного кровотока, была также установлена высокая диагностическая значимость диастолической скорости кровотока в ЦАС, систолической скорости кровотока в ЦВС, а также диастолической скорости кровотока в височных ЗКЦА (таблица 18). Также, оценивая параметры кровотока, было выявлено, что наиболее значимым в качестве предиктора является диастолическая скорость кровотока в центральной артерии сетчатки (ЦАС, КДС), пороговые значения которой равны 2,5 см/сек (AUC 0,7) (таблица 19). Пороговое значение для индекса резистентности задней короткой цилиарной артерии составило  $> 0,6$  см/сек (AUC 0,8), что делает этот параметр не менее прогностически значимым в сравнении с другими (таблица 18). Вместе с тем, наши результаты показали,

что глаукомное повреждение ДЗН связано с глазным перфузионным давлением (таблица 19), пороговые значения которого составили 40 мм рт. ст. (таблица 18).

Таблица 19 - 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 p=0,01	r=0,35 p=0,01	r=-0,4 p=0,01	r=-0,39 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 микрциркуляторного русла сетчатки (МЦС). Результаты показали, что пороговые значения относительной плотности сосудов поверхностного сплетения парафовеолярной области составляют 45% (AUC 0,7) (таблица 18).

Также большую прогностическую ценность продемонстрировал кровоток в зоне перипапиллярной сетчатки. Было выявлено, что пороговые значения для средней относительной плотности сосудов ДЗН и в перипапиллярной зоне сетчатки были детерминированы как < 45% (AUC 0,7) (таблица 18).

Наши результаты подтвердили раннюю вовлеченность макулярной области в глаукомный процесс и роль микроциркуляторных изменений в ней по мере прогрессирования заболевания [135]. Так, при анализе толщины сетчатки было установлены пороговые значения для толщины макулы, которые составили 111 мкм (AUC 0,7) и 105 мкм (AUC 0,6) для нижней и верхней гемисферы соответственно (рисунок 23).

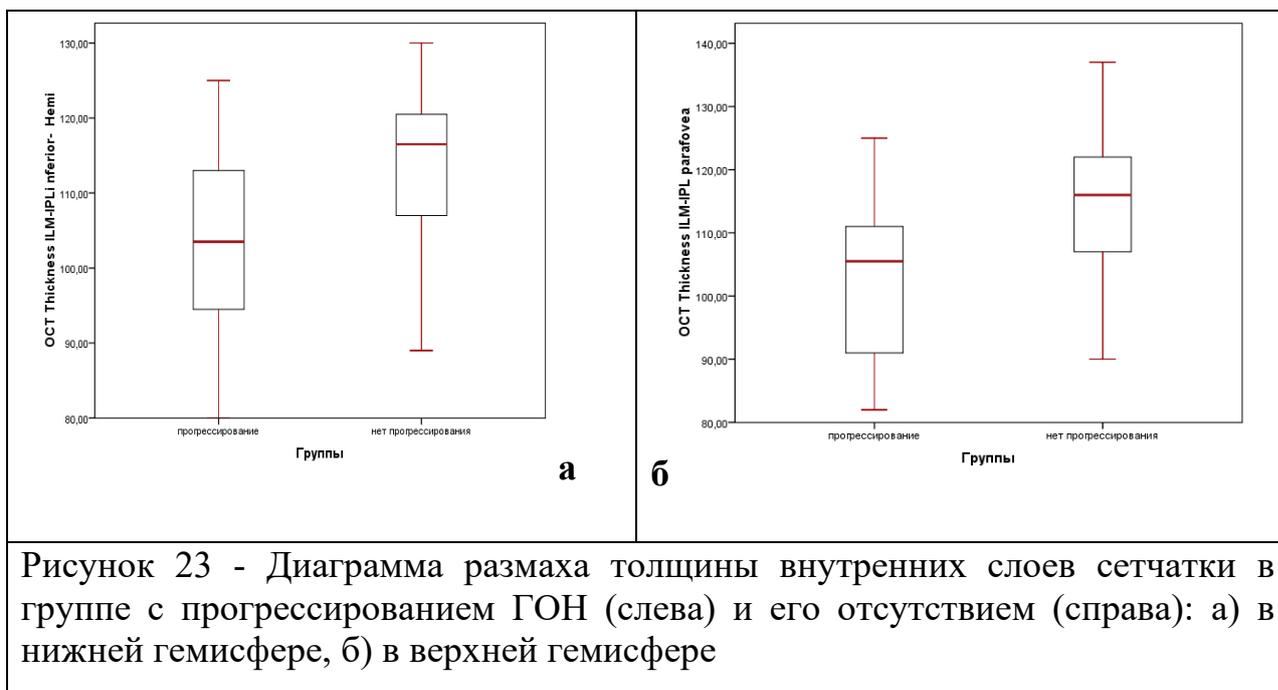


Рисунок 23 - Диаграмма размаха толщины внутренних слоев сетчатки в группе с прогрессированием ГОН (слева) и его отсутствием (справа): а) в нижней гемисфере, б) в верхней гемисфере

По нашим данным, снижение показателей толщины хориоидеи в перипапиллярной и фовеолярной зонах ниже 235 (AUC 0,7) и 222 мкм (AUC 0,7) соответственно ассоциировалось с риском прогрессирования заболевания (таблица 18).

Анализ значимых корреляций показал, что скорость потери зрительных функций напрямую зависит от скорости истончения СНВС ( $r=0,5$ ,  $p=0,000$ ) (таблица 20).

Таблица 20 - Значимые корреляции  $ROP_1$  (дБ/год) и  $ROP_2$  (мкм/год)

Параметр	ЦВС, КСС	ЗКЦА мед, СР	ЗКЦА мед, КДС	$ROP_1$	ВГД рк исход.	ВГДрк макс.
$ROP_1$ дБ/год					$r=0,22$ $p=0,01$	$r=0,23$ $p=0,01$
$ROP_2$ , мкм/год	$r=-0,28$ $p=0,01$	$r=-0,24$ $p=0,01$	$r=-0,23$ $p=0,03$	$r=0,5$ $p=0,00$	$r=0,23$ $p=0,01$	

Также в ходе исследования была выявлена слабая отрицательная связь между скоростью истончения слоя нервных волокон сетчатки ( $ROP_2$ ) и параметрами ретробульбарного кровотока (таблица 20): диастолической скоростью кровотока в центральной вене сетчатки ( $r=-0,28$ ,  $p=0,01$ ) и задних коротких медиальных артериях ( $r=-0,23$ ,  $p=0,01$ ), а также параметрами

средней скорости кровотока в задних коротких медиальных артериях ( $r=-0,24, p=0,01$ ).

### **3.5. Определение комплекса структурных, функциональных и циркуляторных предикторов прогрессирования ГОН в ходе проспективного регрессионного анализа**

Ранее в нашем исследовании мы обозначили достаточно широкий список предикторов прогрессирования ГОН, однако с целью практического применения целесообразно определить их необходимый минимум. Так, изучаемые переменные относились к предикторам, если прогрессирование выявлялось посредством функционального и/или структурного ухудшения. Однако окончательное решение о связи показателя с предиктором принималась, если показатель был значимым для различения глаз с прогрессированием и без прогрессирования с использованием как AUC (расчета площади под ROC-кривой), так и логистической обобщенной линейной смешанной модели. В случае, если прогрессирование выявлялось на основе как структурных, так и функциональных ухудшений, то показатель относили к «предикторам» прогрессирования глаукомы.

В ходе проведенного исследования прогрессирование глаукомы, подтвержденное как периметрией, так и ОКТ, обнаружено на 50 глазах (33%) в течение периода наблюдения 2 года. Предикторы прогрессирования глаукомы, их прогностическая значимость и пороговые значения, выявленные в данном исследовании, представлены в таблице 20.

Полученные результаты демонстрируют, что показатели кровообращения, такие как кровоток в ЦАС, а также плотность сосудов парафовеальной зоны, измеренная методом ОКТ-А, имеют самые высокие AUC характеристики, что позволяет рассматривать их как предикторов прогрессии глаукомы при анализе многоуровневых моделей смешанных эффектов (таблица 21).

Таблица 21 - 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	$\beta$	95% ДИ	ОР	p	Тест Вальда	$\beta$	95% ДИ	ОР	p
Относительная плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении в парафовеа, %	12,5	-0,6	-1,2	0,55	<b>0,0001</b>	7,43	-0,42	-0,859	0,65	<b>0,006</b>
wiVD Disc,%	8,1	-0,11	-0,16	0,89	<b>0,004</b>	1,88	-0,06	-0,156 0,02	0,94	0,17
ЦАС, диаст, см/с	6	-0,25	-0,44	0,78	<b>0,02</b>	6,29	-0,228	-0,456	0,8	<b>0,012</b>
ЗКЦА, диаст, см/с	7,6	-0,26	-0,55	0,77	<b>0,005</b>	2,72	-0,1	-0,452	0,9	0,385
ЗКЦА, сист, см/с	1,17	-0,314	-0,88 - 0,5	0,73	0,279	5,77	-0,163	-0,327	0,85	0,016
Ср. глазное перфуз. давление, мм рт.ст.	5,6	-0,15	-0,3	0,85	<b>0,018</b>	5,54	-0,109	-0,217	0,89	<b>0,019</b>
Корнеальный гистерезис, мм рт.ст	9	-0,12	-0,24	0,88	<b>0,003</b>	1,09	-0,04	-0,155	0,96	0,295
Пиковое ВГД рк, мм рт.ст	9,3	0,1	0,03 - 0,15	1,18	<b>0,002</b>	7,81	0,09	0,03 -0,16	1,09	<b>0,005</b>
Исходное ВГД рк, мм рт.ст	2,69	0,12	-0,29	1,12	0,1	7,38	0,18	0,05-0,31	1,18	<b>0,007</b>
CHVC нижн., мкм	6,7	-0,16	-0,31	0,85	<b>0,011</b>	3,89	-0,14	-0,29	0,86	0,049
Agv. RNFL, мкм	5,7	-0,11	-0,33	0,89	<b>0,015</b>	2,55	-0,07	-0,18	0,93	0,111
Agv. GCC, мкм	4,7	-0,08	-0,43	0,92	<b>0,03</b>	4,10	-0,102	-0,203	0,9	0,045
FLV, %	5	0,5	0,08 -1,26	1,64	<b>0,028</b>	2,08	0,43	-1,16	1,53	<b>0,028</b>
GLV, %	4,5	0,34	0,05 -1,28	1,4	0,036	5,3	0,47	0,06 -1,16	1,59	0,149
Перипапилляр. толщина хориоидеи, мкм	5,4	-0,21	-0,4	0,81	<b>0,012</b>	3,2	-0,15	-0,323	0,86	0,72
Толщина макулы, в нижней гемисфере (ILM-IPL), мкм	12,8	-0,13	-0,25	0,86	<b>0,0001</b>	8,97	-0,109	-0,142	0,89	<b>0,003</b>
Толщина парафовеа (ILM-IPL), мкм	10,8	-0,12	-0,23	0,88	<b>0,0001</b>	8,5	-0,107	-0,214	0,9	<b>0,004</b>
ГКС нижн.,мкм	6,45	-0,12	-0,23	0,88	0,011	4,71	-0,11	-0,22	0,89	<b>0,03</b>
ГКС, верхн.,мкм	2,13	-0,06	-0,016 0,02	0,94	0,144	4,37	-0,12	-0,283	0,86	<b>0,038</b>
Толщина макулы, в нижней гемисфере (ILM-IPL), мкм	6,5	-0,11	-0,21	0,89	<b>0,011</b>	6,44	-0,106	-0,212	0,89	<b>0,011</b>

*Примечание:* Критерий Теста Вальда критерия согласия Пирсона характеризует, что независимые переменные в модели значимы. Коэффициент  $\beta$  - коэффициент регрессии, отрицательный коэффициент означает, что увеличение значения определенной переменной будет уменьшать прогрессирование глаукомы. ДИ - доверительный интервал. ОР - отношение рисков, представляющее постоянное влияние прогностического фактора на вероятность прогрессирования глаукомы. ОР представлено в скобках в процентах, p указывает на свидетельство о нулевой гипотезе.

Так, по данным многоуровневого анализа моделей смешанных эффектов были определены только **четыре предиктора**: относительная плотность сосудов поверхностного сплетения параfoвеа ( $z = -4,77$ ), конечная диастолическая скорость центральной артерии сетчатки ( $z = -3,08$ ), объем фокальных потерь комплекса ганглиозных клеток ( $z = 3,53$ ) и пиковое роговично-компенсированное ВГД ( $z = 3,20$ ) (таблица 22).

Таблица 22 - Предикторы прогрессирования глаукомы согласно многоуровневым моделям смешанных эффектов

Параметры	Коэффициент регрессии	CO	Z	P (z)	95% ДИ	
Относительная плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении в параfoвеа, %	-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

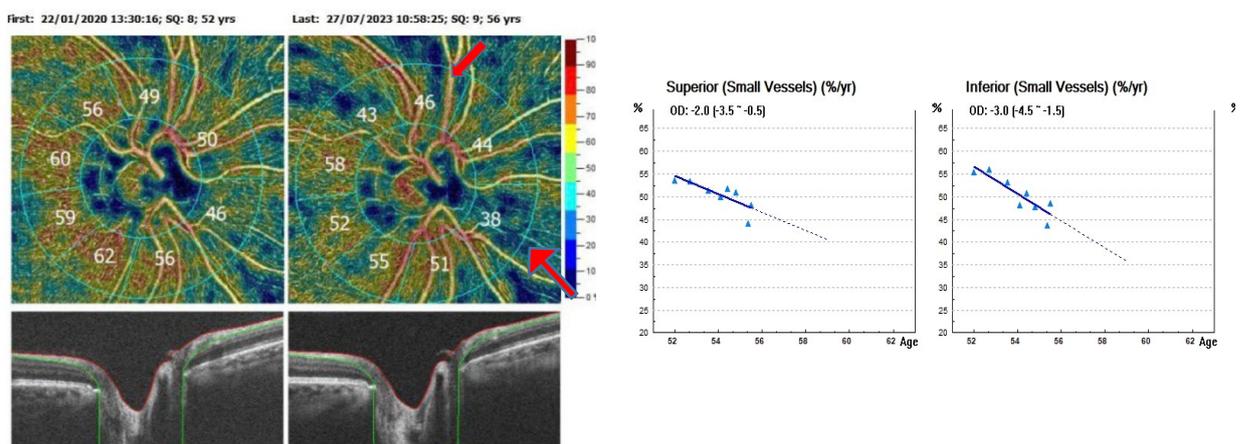
Наше исследование показало, что структурные и микроциркуляционные параметры сопоставимы в соответствии с анализом AUC. То же самое можно сказать и о результатах регрессионного анализа. Согласно ОР (относительным рискам), риск развития глаукомы в равной степени определяется как дефицитом кровоснабжения параfoвеальной зоны, так и СНВС. Кроме того, результаты данного исследования показали, что исходно низкая толщина СНВС также связана с прогрессией, и может быть фактором риска развития прогрессии ГОН. Однако, согласно многоуровневому анализу моделей смешанных эффектов, только объем фокальных потерь комплекса ганглиозных клеток среди всех других структурных параметров был наиболее значимым прогностическим фактором (таблица 22).

Таким образом, в данном исследовании выявлены четыре значимых предиктора прогрессирования ГОН, что имеет важное клиническое значение и может быть применено в клинической практике врача.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

**ПРИМЕР № 1.** Пациент Б., 56 лет, наблюдается с 2020 года с диагнозом первичная открытоугольная глаукома правого глаза. Из анамнеза: СЛТ OD в 2021 году, ре-СЛТ в 2023 году. Соматический статус – не отягощен. Гипотензивный режим (на настоящее время) симбринза 2 раза в день ежедневно. Исходное ВГД рк 21,4 мм рт.ст., максимальное ВГД рк 27,5 мм рт.ст., среднее за период наблюдения ВГД составило 21,7 мм рт.ст. МКОЗ OD 1,0. Корнеальный гистерезис 12,0 мм рт.ст. Период наблюдения составил 3 года. Данные ОКТ и ОКТ-А за период с января 2020 по июль 2023г. демонстрируют достоверные признаки нарастающей гипоперфузии ДЗН (рисунок 24) и прогрессирующую потерю капиллярной сети в поверхностном сосудистом сплетении фовеа и парафовеа (рисунок 25).

Данные ОКТ, выполненные в период с января 2020 г. по июль 2023г., демонстрируют прогрессирующее истончение ганглиозного комплекса сетчатки и слоя нервных волокон сетчатки (рисунок 26). Однако согласно результатам анализа трендов и событий САП данных за достоверное прогрессирование ГОН выявлено не было (рисунок 27).



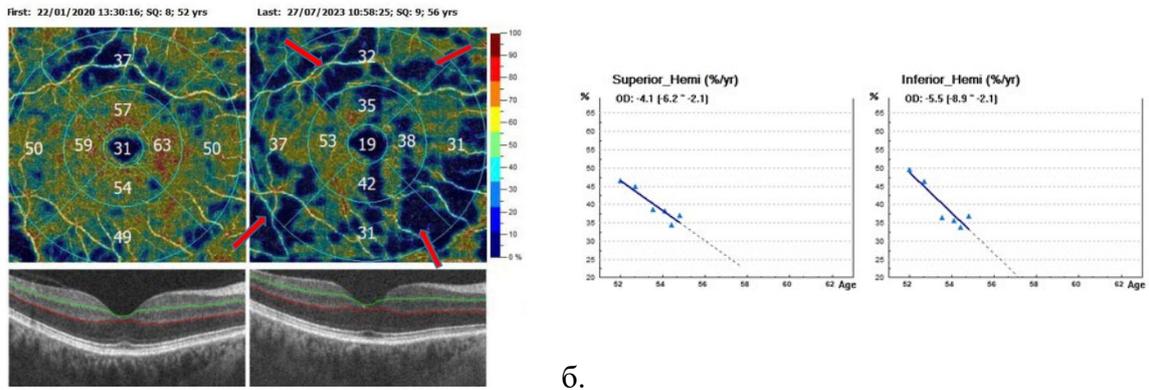
а.

б.

Рисунок 24 - Данные ОКТ-ангиографии ДЗН и перипапиллярной сетчатке в динамике (протокол HD Angio Disc Trend Analysis 4,5x4,5 мм):

а. - карта плотности капиллярной сети в динамике, б. – данные тренд-анализа, показывающие потерю капиллярной сети OD в верхней гемисфере перипапиллярной сетчатки (-2,0%/год.) и в нижней гемисфере – 3,0%/год.)

\*Стрелками отмечены дефекты плотности сосудов, увеличивающиеся в динамике..



а.

Рисунок 25 – Данные ОКТ-ангиографии поверхностного сосудистого сплетения фовеа и парафовеа в динамике (протокол HD Angio Retina Trend Analysis 6x6 мм):

а. - карта плотности капиллярной сети в динамике, б. – данные тренд-анализа, показывающие потерю капиллярной сети в верхней гемисфере (-4,1%/год.) и в нижней гемисфере – 5,5%/год)

\*Стрелками отмечены дефекты плотности сосудов на ОКТ-ангиографии, нарастающие в динамике.

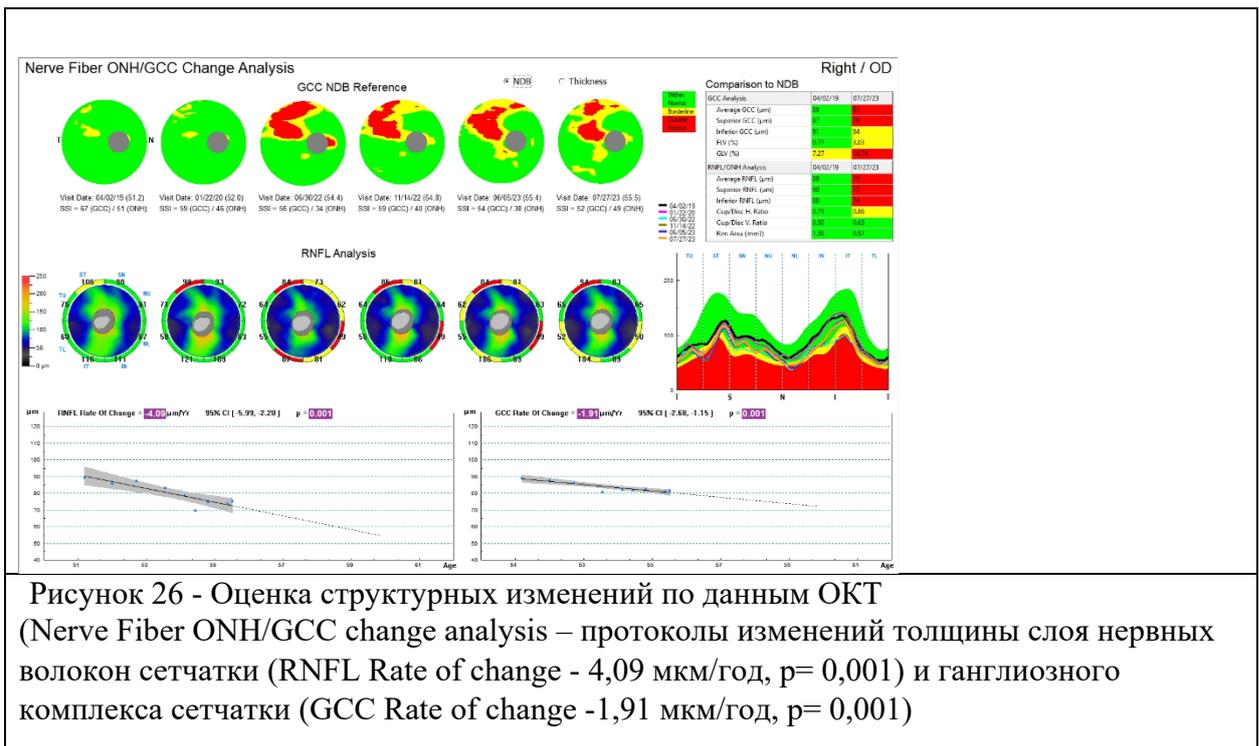


Рисунок 26 - Оценка структурных изменений по данным ОКТ (Nerve Fiber ONH/GCC change analysis – протоколы изменений толщины слоя нервных волокон сетчатки (RNFL Rate of change - 4,09 мкм/год, p= 0,001) и ганглиозного комплекса сетчатки (GCC Rate of change -1,91 мкм/год, p= 0,001)

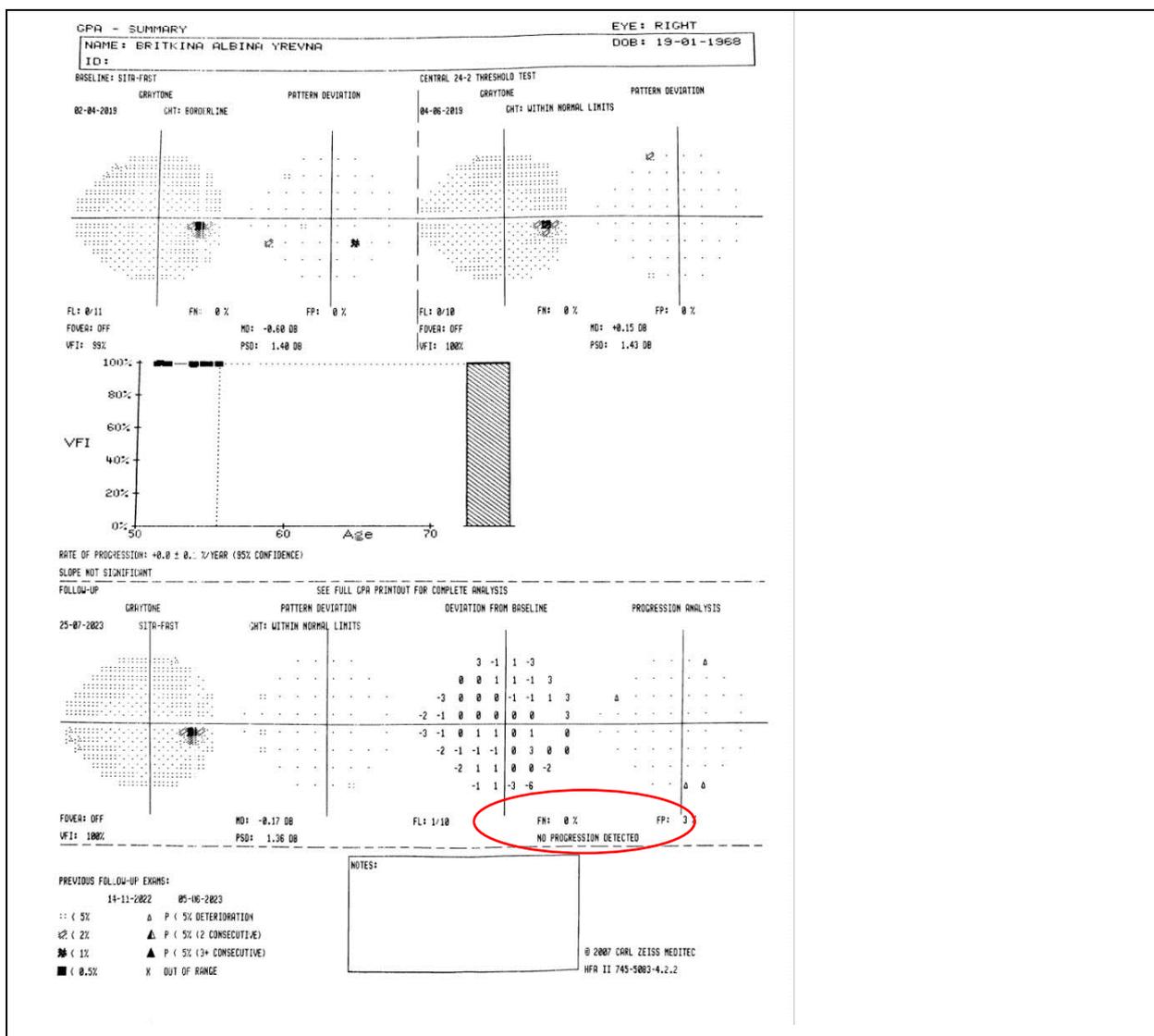


Рисунок 27 – Оценка прогрессирования ГОН на основе данных стандартной автоматизированной периметрии (протоколы GPA Humhrey – анализ событий и тренда)

При первичном обращении пациента в 2020 году было назначено гипотензивное лечение, при котором было достигнуто давление цели с отсутствием признаков прогрессирования ГОН по результатам ОКТ и САП. Однако в 2021 году на плановом осмотре была выявлена отрицательная динамика несмотря на нормальные значения ВГД. Согласно данным мультимодальной диагностики были выявлены достоверные признаки прогрессирования ГОН, по данным ОКТ и ОКТ – ангиографии, в связи с чем было принято решение о проведении ре-СЛТ ОД. В ходе проведенного лечения ВГД снизилось до 19,6 мм рт.ст. и сохраняется по настоящее время.

Объяснение в тексте.

**ПРИМЕР № 2.** Пациент Р., 60 лет, наблюдается с 2014 года с диагнозом первичная открытоугольная глаукома обоих глаз. Соматический статус неотягощен. За период наблюдения пациент получал различные антиглаукомные препараты, включая аналоги простагландинов (в настоящее время Дорзопрост по 1 капле на ночь ежедневно). Исходное ВГД рк 26,1 мм рт. ст., максимальное ВГД рк 28,9 мм рт. ст. МКОЗ (максимальная коррегированная острота зрения) OD – 0,9; OS – 1,0. Среднее ВГД рк за весь период 22,6 мм рт. ст. Корнеальный гистерезис 9,4 мм рт. ст.

В период с 2015 года по 2019 год пациенту неоднократно выполнялось лазерной и хирургическое лечение с целью остановки прогрессирования ГОН (2015 г.- OU СЛТ, 2016г. – непроникающая глубокая склерэктомия OS, 2017г. – OU ре – СЛТ, в 2019г. микроимпульсная циклофотокоагуляция OS). Согласно данным анализа событий и тренда GРА САП от сентября 2022г. выявлено прогрессирование ГОН в обоих глазах: в правом – по данным анализа событий, в левом – в ходе тренд-анализа (рисунок 28). Результаты ОКТ-А в период с ноября 2019 г. по август 2023г., демонстрируют признаки незначительного расширения зоны гипоперфузии ДЗН в ниже-височном секторе левого глаза (рисунок 29) и прогрессирующую потерю капиллярной сети в поверхностном сосудистом сплетении парафовеа правого глаза (рисунок 30). Данные ОКТ, в свою очередь, свидетельствуют о прогрессирующем истончении комплекса ганглиозных клеток сетчатки правого глаза и относительно стабильном состоянии толщины слоя нервных волокон сетчатки в нем. Отсутствие структурных изменений в левом глазу может быть расценено как наступивший “floor effect” (рисунок 31).

Учитывая прогрессирующее течение ГОН по данным САП (OS), ОКТ (OD) и признакам нарастающей гипоперфузии по ОКТА, пациенту в 2023 году была проведена ре - СЛТ OU, что привело к снижению офтальмотонуса до 16 мм рт.ст. в обоих глазах.

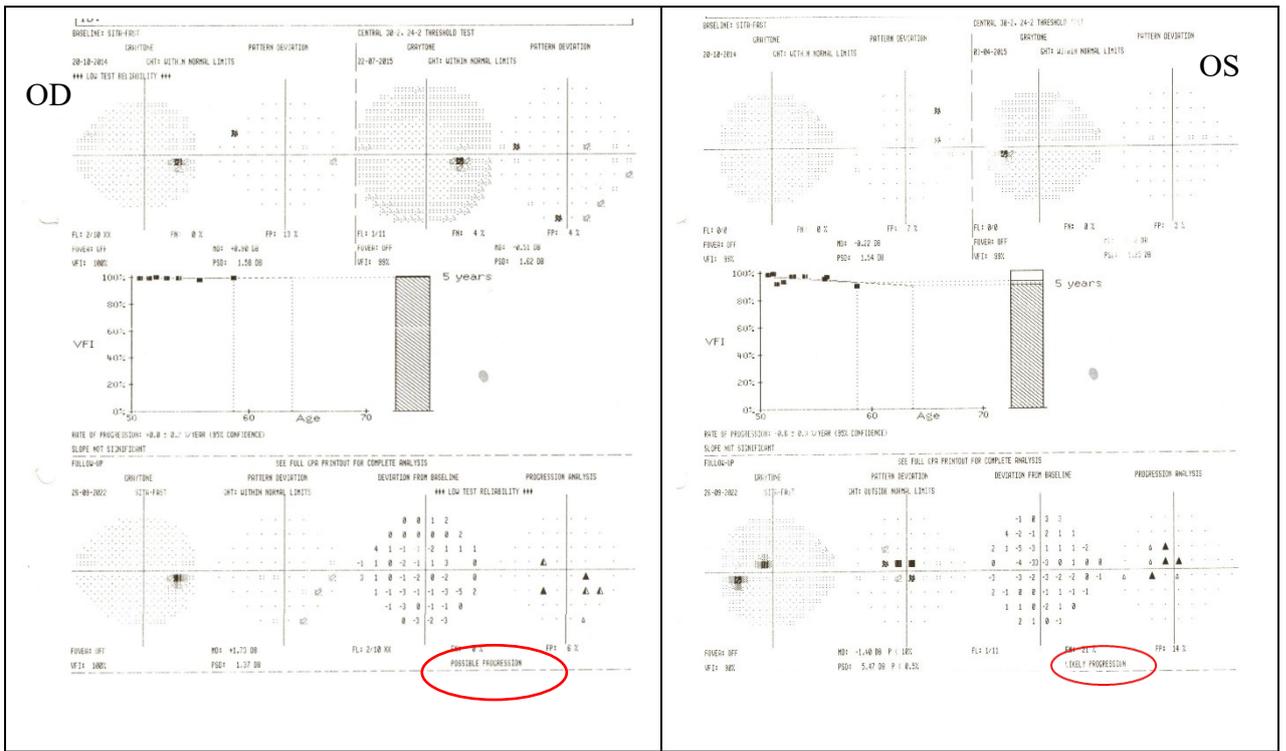


Рисунок 28 – Оценка прогрессирования ГОН по САП (протоколы GPA Humhrey – анализ событий и тренда)

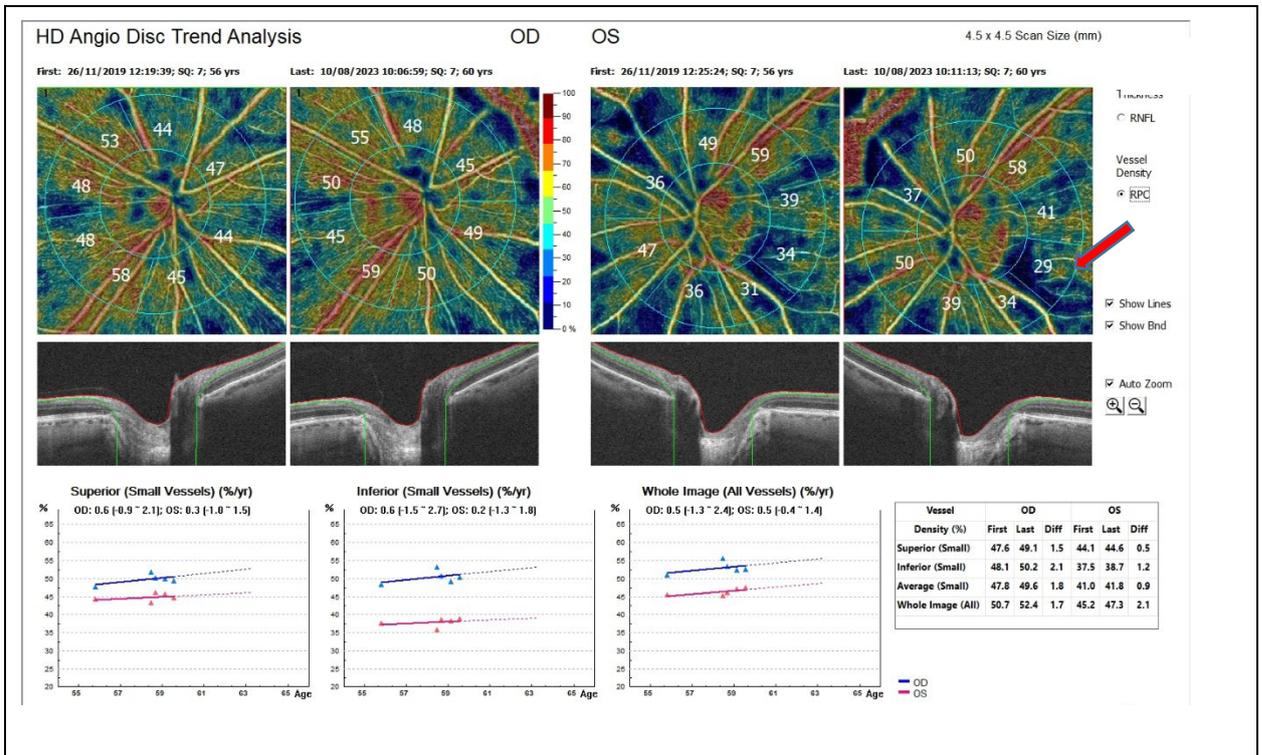


Рисунок 29 - Карта плотности капиллярной сети в ДЗН и перипапиллярной сетчатке в динамике (протокол HD Angio Disc Trend Analysis 4,5x4,5 мм).

А. - карта плотности капиллярной сети в динамике, Б. – данные тренд-анализа, показывающие потерю капиллярной сети OS в верхней гемисфере (-2,5%/yr.) и в нижней гемисфере – 1,7%/yr.)

\*Стрелкой отмечены дефекты плотности сосудов на ОКТ-А

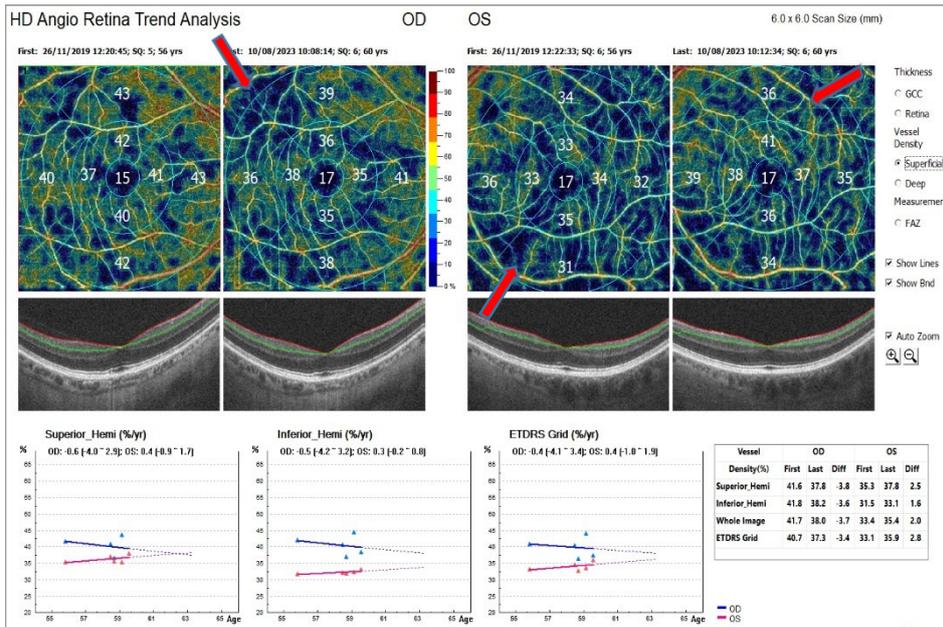
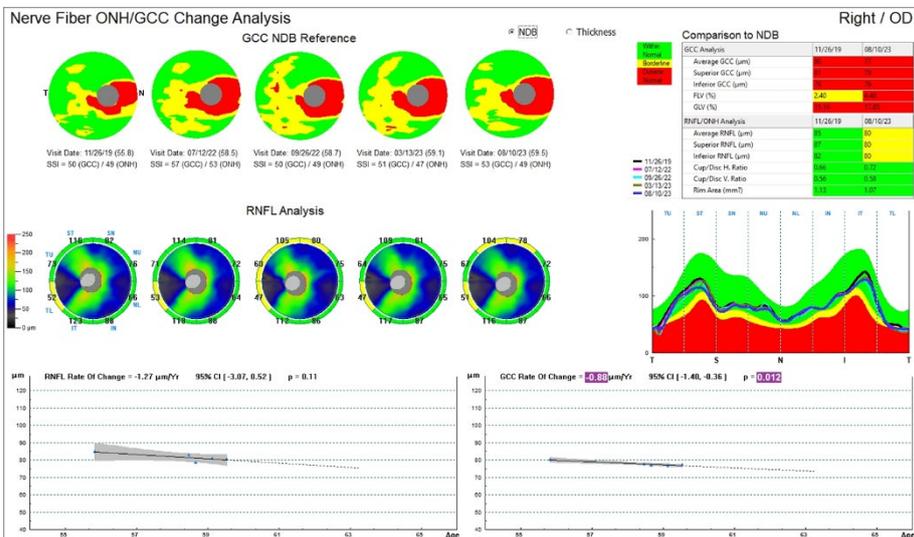
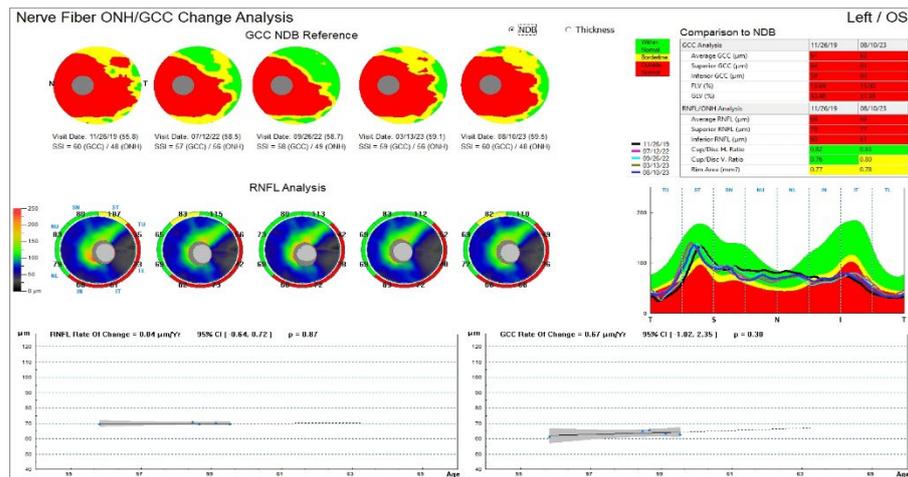


Рисунок 30 – Карта плотности капиллярной сети в фовеа и парафовеа в динамике для поверхностного (superficial) сосудистого сплетения (протокол HD Angio Retina Trend Analysis 6x6 мм). Наблюдается нарастающая гипоперфузия в поверхностном (superficial) сосудистом сплетении правого глаза: в верхней гемисфере -0,6%/yr., и в нижней гемисфере – 0,5%/yr.

\*Стрелками отмечены дефекты плотности сосудов на ОКТ-А



a.



б.

Рисунок 31 - Оценка структурных изменений по данным ОКТ

Протоколы изменений толщины СНВС и ГКС (Nerve Fiber ONH/GCC change analysis):

а.- правого глаза: слоя нервных волокон сетчатки (RNFL: Rate of change -1,27 мкм/год,  $p=0,11$ ) и ганглиозного комплекса сетчатки (GCC: Rate of change -0,88 мкм/год,  $p=0,012$ )

б.- левого глаза : слоя нервных волокон сетчатки (RNFL: Rate of change -0,04 мкм/год, ( $p=0,87$ ) и ганглиозного комплекса сетчатки (GCC: Rate of change -0,67 мкм/год,  $p=0,30$ ).

Объяснение в тексте.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глаукома – социально значимое заболевание, приводящее к двусторонней слепоте. Главным признанным фактором прогрессирования глаукомной оптиконеуропатии (ГОН), независимо от ее формы и стадии, принято считать повышенное ВГД [29, 134, 155]. Однако все больший интерес вызывает влияние других факторов на течение ГОН, так как известно, что заболевание может прогрессировать и при нормальном уровне ВГД [58, 63, 160]. Среди факторов, не связанных с ВГД или его флуктуациями, были отмечены: тонкая роговица [94, 134, 151], низкий корнеальный гистерезис [58], наличие геморрагий на ДЗН [45] и перипапиллярной атрофии хориоидеи [29, 56], возраст больных [29, 148] и позднее выявление глаукомы. Одним из важных факторов риска прогрессирования ГОН является снижение глазной гемоперфузии [59]. В связи с этим все более актуальным становится вопрос поиска необходимого минимума предикторов, позволяющих прогнозировать индивидуальную скорость прогрессирования ГОН с учетом нарушений гемоперфузии.

Важность прогнозирования прогрессирования ГОН вызвана также трудностями в выявлении последнего. В настоящее время оно сводится, главным образом, к оценке серии протоколов стандартной автоматизированной периметрии (САП) [64]. Однако этот метод имеет ряд недостатков: на ранних стадиях заболевания появление дефектов полей зрения «отстает» от структурных изменений ДЗН и сетчатки. В свою очередь, изолированное применение оптической когерентной томографии (ОКТ) вызывает ряд трудностей в выявлении признаков прогрессирования на более поздних стадиях заболевания [46, 151].

Исследователи указывают на необходимость применения мультимодального подхода в диагностике прогрессирования ГОН [16, 181, 185], однако на сегодняшний день нет четких критериев оценки такого комплексного подхода.

Важным компонентом этого подхода является применение ОКТ-ангиографии, признанной информативной при ранней диагностике глаукомы [11]. Согласно данным литературы, снижение кровотока в сетчатке и зрительном нерве могут быть основной причиной прогрессирования ГОН [107]. Важно подчеркнуть, что эти данные основаны как на результатах исследования ретробульбарного кровотока [163], так и на результатах динамического проведения ОКТ-ангиографии больным глаукомой [184, 210].

Все вышесказанное позволяет предположить, что включение методов исследования ретробульбарного и ретинального кровотока в комплексное обследование больных глаукомой может повысить качество ее мониторинга, оптимизировать диспансерное наблюдение за больными глаукомой, сделать его более информативным и экономически обоснованным, а также поможет лучше понять патогенез глаукомы и последовательность событий в развитии данного заболевания.

В связи с этим целью настоящей работы явилось определение предикторов прогрессирования глаукомной оптиконейропатии и разработка комплекса наиболее оптимальных методов обследования больных в процессе мониторинга глаукомы.

*На первом этапе* был выполнен ретроспективный анализ данных 139 пациентов (139 глаз) для определения скорости функциональных и структурных потерь, а также определение факторов риска прогрессирования ГОН. Период наблюдения составил 10 лет.

*На втором этапе* проведен проспективный анализ с целью сравнения эффективности САП и ОКТ в выявлении прогрессирования ГОН и определения соответствия морфофункциональных изменений. Для этого было обследовано 128 пациентов (128 глаза), которые наблюдались в течение 2х лет.

*Третий этап* был посвящен проспективному сравнительному анализу прогрессирования ПОУГ и ПЗУГ, который включил в себя 110 пациентов (110 глаз), находившихся под наблюдением в течение 6 лет.

Основной целью *четвертого этапа* стало определение влияния параметров ретробульбарного кровотока и состояния микроциркуляторного русла сетчатки и зрительного нерва на прогрессирование заболевания и выявление минимального набора клинических предикторов прогрессирования.

На каждом этапе исследования больные были разделены на две группы: с наличием достоверного прогрессирования ГОН или его отсутствием.

*Оценка прогрессирования ГОН* проводилась на основании протоколов событий и трендов GРА САП и анализа тенденций истончения слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и слоя ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) с помощью ОКТ. В ретроспективной части исследования больных разделяли на группы на основе только данных периметрии, в разделах проспективной части учитывали также комбинацию методов морфофункциональной оценки (ОКТ+САП).

По данным ОКТ-А учитывали анализ тренда, отражающий скорость потери капилляров в ДЗН и перипапиллярной сетчатке, а также в фовеа и парафовеа.

Исследование включало стандартные методы диагностики, а также оптическую когерентную томографию с функцией ангиографии. Измерение параметров ретробульбарного кровотока проводили с помощью цветового доплеровского картирования сосудов глаза и ретробульбарного пространства.

В работе анализировали влияние таких факторов, как возраст, стадия заболевания, уровень исходного ВГД, пиковые значения ВГД, а также их влияние на прогрессирование глаукомы. Для удобства оценки скорости прогрессирования ГОН нами были введены индикаторы прогрессирования:  $ROP_1$  (MD/год),  $ROP_2$  (СНВС/ год) и  $ROP_3$  (ГКС/год, а также FLV/год, GLV/год).

Статистический анализ проведен с использованием вычисления площади под характеристической кривой (AUC) с помощью логистической

модели, а также метода генерализованной логистической смешанной модели (generalized linear mixed model).

На **первом этапе** работы, который носил ретроспективный характер, было выявлено, что скорость прогрессирования ГОН, оцененная методом GPA Humphrey ( $ROP_1$ ), в среднем составила  $0,6 \pm 0,7$  дБ/год, а также  $0,62 \pm 1,09$  мкм/год ( $ROP_2$ ) и  $0,95 \pm 3,28$  мкм/год ( $ROP_3$ ) по данным ОКТ.

Были проанализированы факторы риска, которые ассоциировались с прогрессированием ГОН, и определены пороговые значения клинических параметров, отличающих группы больных с прогрессированием и без него. Так, было установлено, что пациенты старше 69,5 лет находились в зоне риска прогрессирования ГОН (AUC 0,6,  $p=0,006$ ). Полученные данные подтвердили тот факт, что каждый год жизни увеличивает риск прогрессирования ГОН на 1,04 условную единицу риска [94].

Вопрос о влиянии стадии глаукомного процесса на ее последующее развитие не совсем решен. Большинство исследователей сходится во мнении, что чем позднее выявлено заболевание, тем быстрее оно прогрессирует [71, 94, 148]. Однако неясно, как протекает ГОН при ее раннем выявлении [151]. Поскольку в нашей работе мы исключали пациентов с далекозашедшей глаукомой (средние значения MD на момент начала мониторинга составили -3,86 дБ), то нам удалось определить пороговые значения структурных параметров, разделяющие между собой группы с прогрессированием и без него. Так, снижение толщины СНВС  $<92$  мкм (AUC 0,6,  $p=0,007$ ) и толщины ГКС  $<85,7$  мкм (AUC 0,6,  $p=0,008$ ) являлось фактором риска прогрессирования ГОН (таблица 8). Следует также отметить тот факт, что объем фокальных потерь ГКС (AUC 0,62) обладал прогностической значимостью наряду со СНВС (AUC 0,62), что подтверждает данные литературы о важности определения объема фокальных потерь ГКС уже на старте мониторинга [47].

Большое внимание в настоящей работе уделено роли ВГД в прогрессировании заболевания. Хотя ВГД признано ведущим фактором

риска прогрессирования, данные о его роли на разных этапах заболевания изучены недостаточно [29, 85]. Неизвестно, какие именно значения ВГД (исходное, максимальное или минимальное) играют ведущую роль в качестве предиктора дальнейшего прогрессирования ГОН. Проведенный нами анализ показал, что пациенты с исходным ВГД  $> 22,6$  мм рт. ст. (AUC 0,7) находятся в зоне риска прогрессирования ГОН. Однако наиболее значимым параметром в ходе данного исследования стало максимальное (пиковое) за период наблюдения ВГД. Были определены его пороговые значения:  $> 23,8$  мм рт.ст. (AUC 0,76,  $p < 0,02$ ). Результаты показали, что превышение данного показателя увеличивало риск прогрессирования в 5,8 раз.

Наиболее важным результатом настоящего фрагмента работы явилось наблюдение о снижении целевого ВГД в процессе развития глаукомного процесса. Наши данные показали, что в период наблюдения 2-5 лет после выявления заболевания и старта терапии значения ВГД вообще не оказывали влияния на прогрессирование ГОН, что, по всей вероятности, обусловлено достигнутым гипотензивным эффектом на фоне подобранной терапии, а прогрессирование ГОН в этот период было обусловлено иными, не зависящими от ВГД факторами. Вместе с тем в отдаленном периоде (на 6 и 8 году) уровень целевого ВГД оказался достоверно ниже его исходных значений в среднем на 4 мм рт.ст. Это опять же подчеркивает, что снижение ВГД в отдаленном периоде уже не способно остановить прогрессирующий глаукомный процесс, поскольку на первый план выходят иные факторы прогрессирования. Их выявление и определение пороговых значений полученных клинических показателей было целью следующих этапов работы.

На **втором этапе** нами был выполнен сравнительный анализ диагностической ценности САП и ОКТ в выявлении прогрессирования течения заболевания при изолированном применении САП и ОКТ и одномоментном. Результаты показали, что изолированное применение САП позволяло выявить прогрессирование только в 2,3% случаев, 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%. Эти данные совпадают с литературными, согласно которым ОКТ позволяет раньше и точнее определить прогрессирование глаукомы на начальной стадии заболевания по сравнению с периметрией, а сочетанное применение методов функциональной и структурной оценки повышает шанс выявления прогрессирования [184]. Также в ходе проведенного исследования было установлено, что увеличение ROP<sub>1</sub> на 1 дБ/год ассоциировано с истончением СНВС в среднем на 3,9 мкм. Полученные результаты явились основанием для разделения больных на группы *с прогрессированием ГОН и без него* как на основе САП, так и при ее сочетании с ОКТ, что и было использовано на последующих *проспективных* этапах настоящего исследования.

На **третьем этапе** был проведен сравнительный анализ скорости прогрессирования при открытоугольной глаукоме и закрытоугольной глаукоме и выявлены факторы, с ней ассоциированные. Примечательно, что данные по этому вопросу в литературе крайне ограничены [203] и основывались только на проведении периметрии. Используя комплексный морфофункциональный метод оценки прогрессирования, мы установили, что факторы прогрессирования при ПОУГ и ПЗУГ различны. Так, ведущую роль в прогрессировании ГОН при ПЗУГ имеет большой объем хрусталика, повышенная толщина хориоидеи, а также нарушение венозного оттока из глаза, в то время, как прогрессирование ПОУГ наоборот, ассоциируется с более тонкой хориоидеей и нарушением артериального кровотока. Полученные данные о нарушении перфузии в вортикозных венах при ПЗУГ имеют особое значение, так как это может быть связано с эндотелиальной дисфункцией вортикозных вен и быть возможной причиной увеличения толщины хориоидеи при ПЗУГ [12]. Таким образом, оценка венозного кровотока и толщины хориоидеи является принципиально важным моментом в мониторинге пациентов с ПЗУГ.

**Четвертый этап** включил в себя проспективный анализ, целью которого было определение влияния параметров ретробульбарного кровотока, состояния микроциркуляторного русла сетчатки и зрительного нерва, толщины хориоидеи на прогрессирование заболевания. Были проанализированы данные 85 пациентов (152 глаза) в соответствии с принятыми критериями включения/исключения. Формирование групп осуществлялось на основании наличия/отсутствия прогрессирования ГОН по данным САП и ОКТ. Период наблюдения составил 2 года.

Результаты показали, что наряду с установленной в ретроспективной части работы ролью пикового ВГД, важное значение как предиктора заболевания имеет корнеальный гистерезис (КГ). Полученные результаты показали, что значения AUC для него были сопоставимы с максимальным за период наблюдения ВГД и составили 0,76,  $p=0,000$ . Значимость этого параметра, по полученным данным, превосходила таковую для наиболее важных морфометрических показателей, которые принято оценивать для определения прогрессирования заболевания: среднюю толщину слоя нервных волокон сетчатки (AUC 0,68,  $p=0,07$ ) и ее ганглиозного слоя (ГКС AUC 0,65,  $p=0,04$ ).

Стоит отметить, что в настоящем исследовании толщина роговицы в ее центральной части (ЦТР) не вошла в число достоверно значимых предикторов прогрессирования ГОН. Это противоречит некоторым данным литературы [150], но совпадает с результатами, полученными другими авторами [46]. Согласно De Moraes (2012) риск прогрессирования ГОН был более высоким на глазах с повышенным ВГД и низким КГ [58]. Этими авторами показано, что в 17,4% случаев скорость прогрессирования ГОН была ассоциирована с исходно низкими показателями КГ. В ходе проведенного нами исследования также выявлена достоверная отрицательная корреляция между параметрами КГ и исходного ВГД ( $r=-0,42$ ,  $p=0,01$ ). При этом пороговые значения для КГ были определены на уровне 9,6 мм рт. ст. (AUC 0,7,  $p=0,000$ ). В настоящей работе была впервые выявлена

положительная корреляция между значением корнеального гистерезиса и относительной плотности капиллярной сети в поверхностном сосудистом сплетении параfoвеа (Parafovea Vessel Density Superficial) ( $r= 0,34$ ,  $p=0,01$ ). Данное наблюдение пока сложно объяснить: корнеальный гистерезис – важная характеристика биомеханических свойств роговицы, в то время как плотность капиллярной сети (VD) характеризует гемоперфузию соответствующих слоев сетчатки. Результаты исследований разных авторов свидетельствуют о том, что снижение и того, и другого показателя ассоциируется с более выраженной степенью глаукомного поражения [58]. Можно предположить, что выявленная связь является неслучайной. Известно, что уровень КГ коррелирует с глубиной экскавации ДЗН и степенью изменения ее формы в условиях флуктуации ВГД, что объясняется единой природой обоих явлений, а именно изменением биомеханики глаза при глаукоме, когда происходит ремоделирование решетчатой мембраны склеры и повышается ее ригидность. Возможно, в будущем удастся найти связь между биомеханическими изменениями глаза и нарушениями ретиальной микроциркуляции.

Выявление сосудистых факторов в качестве предикторов прогрессирования ГОН составило наиболее важную часть настоящего исследования. Это обусловлено тем, что в последнее время все больший интерес вызывает сосудистая теория развития ГОН [7]. В ее основе лежит как снижение ретробульбарного кровотока, так и дестабилизация микроциркуляторного русла сетчатки.

В ходе данного исследования была выявлена высокая прогностическая ценность параметров ретробульбарного кровотока в мониторинге глаукомы. Результаты показали, что наиболее значимой в качестве предиктора является диастолическая скорость кровотока в ЦАС, пороговые значения которой равны 3,31 см/сек (AUC 0,7,  $p=0,005$ ). Основную роль в кровотоке зрительного нерва играют задние короткие цилиарные артерии (ЗКЦА). Снижение кровотока в них, согласно

полученным нами данным, также ассоциировалось с прогрессированием ГОН: пороговые значения для параметра диастолической скорости кровотока в височной ЗКЦА составил 6,2 см/сек (AUC 0,6,  $p=0,018$ ).

В то же время в ряде исследований было показано, что скорость кровотока в ЦАС у больных с прогрессированием ГОН и отсутствием прогрессирования ГОН, как и у пациентов с подозрением на глаукому и с уже диагностированным заболеванием не отличались друг от друга, а снижение кровотока в ЗКЦА не коррелировало с развитием ГОН [60, 75]. Мы объясняем этот факт трудностью визуализации ЗКЦА ввиду индивидуальных анатомических особенностей их расположения. Следует отметить, что в результате настоящего исследования параметры кровотока в ЗКЦА вошли в число предикторов прогрессирования, но были менее прогностически значимыми в сравнении с другими факторами. Важно подчеркнуть, что скорость истончения слоя нервных волокон (ROP2, мкм/год), согласно нашим данным, находится в обратно пропорциональной зависимости от диастолической и средней скорости кровотока в медиальных ЗКЦА ( $r=-0,23$ ,  $p=0,03$ ;  $r=-0,24$ ,  $p=0,01$ , соответственно).

Роль ЗКЦА важна еще и с точки зрения кровотока в сосудистой оболочке глаза, поскольку они являются единственным источником ее кровоснабжения [60]. В настоящем исследовании была определена значимая роль снижения толщины хориоидеи в прогрессировании ГОН при открытоугольной глаукоме, отмеченная нами уже на 3-м этапе исследования (см выше). Результаты показали, что пороговые значения для толщины парапапиллярной и фовеолярной хориоидеи составили 235 мкм (AUC 0,6,  $p=0,02$ ) и 222 мкм (AUC 0,6,  $p=0,03$ ) соответственно. Исходя из полученных данных, можно предположить, что при истончении хориоидеи имеет место также истончение ее хориокапиллярного слоя, что не может не влиять на гемоперфузию преламинарного отдела зрительного нерва и, возможно, на сетчатку в макулярной зоне.

Наряду с исследованием ретробульбарного кровотока, всем больным проводили определение плотности капиллярного русла в перипапиллярной сетчатке, ДЗН и внутренних слоях макулярной области методом ОКТ-ангиографии. В ряде исследований было показано, что нарушение микроциркуляции в сетчатке и снижение гемоперфузии сосудистой оболочки ассоциировано с развитием глаукомной оптиконеуропатии [184, 210].

Результаты нашей работы выявили высокую значимость параметров относительной плотности сосудов поверхностного сплетения в парафовеолярной области (AUC 0,707,  $p=0,005$ ) и относительной плотности микроциркуляторного русла ДЗН и перипапиллярной сетчатки в качестве предикторов прогрессирования ГОН (AUC 0,715,  $p=0,001$ ). В ходе исследования была выявлена обратно пропорциональная связь с прогрессированием ГОН. Так, пороговые значения относительной плотности сосудов перипапиллярной сетчатки и ДЗН составляют 45% (AUC 0,7) и 41,2% (AUC 0,7) соответственно. У больных с прогрессированием ГОН скорость потери капилляров в области ДЗН и перипапиллярной сетчатке более чем в 3 раза превосходит таковую у пациентов со стабильным течением заболевания.

Практическую ценность данного исследования представляет заключительный этап, в рамках которого определялись максимально значимые предикторы прогрессирования заболевания.

В ходе многофакторного регрессионного анализа было получено, что показатели кровообращения, такие как кровоток в ЦАС, а также парафовеолярная плотность сосудов, измеренная ОКТ-А, имеют самые высокие AUC характеристики, что позволяет рассматривать их в качестве предикторов прогрессирования ГОН. На основе многоуровневых моделей смешанных эффектов были определены **четыре 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 исследования 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 псевдоэксфолиативной 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 1 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  $\leq 82$  мкм, толщины сетчатки в параfovea  $\leq 107$  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  $\leq 235$  мкм и фоверолярной хориоидеи  $\leq 222$  мкм, корнеального гистерезиса  $\leq 9,6$  мм рт.ст., а также превышение пиковых значений ВГД рк  $> 22$  мм рт. ст. Увеличение пиковых значений ВГД рк  $> 22$  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: относительная плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении в параfoвеа ( $z = -4,77$ ), 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  $\leq$  82 мкм, толщины сетчатки в параfoвеа  $\leq$  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  $\leq$  235 мкм и foвеолярной хориоидеи  $\leq$  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. Рекомендуется использовать в качестве предикторов прогрессирования комплекс биомаркеров включающий в себя: относительную плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении в параfoвеа, конечную диастолическую скорость кровотока в центральной артерии сетчатки, объем фокальных потерь ганглиозного комплекса сетчатки и максимальные значения внутриглазного давления.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>АД</b>	артериальное давление
<b>ВГД</b>	внутриглазное давление
<b>ВГД рк</b>	роговично-компенсированное внутриглазное давление
<b>ВГДрк макс.</b>	максимальное за период наблюдения роговично-компенсированное внутриглазное давление
<b>ВГДрк мин.</b>	минимальное за период наблюдения роговично-компенсированное внутриглазное давление
<b>ГКС</b>	комплекс ганглиозных клеток сетчатки
<b>ГОН</b>	глаукомная оптическая нейропатия
<b>ДЗН</b>	диск зрительного нерва
<b>ЗКЦА</b>	задние короткие цилиарные артерии
<b>КГ</b>	корнеальный гистерезис
<b>МКОЗ</b>	максимально скорректированная острота зрения
<b>ОКТ</b>	оптическая когерентная томография
<b>ОКТ-А</b>	оптическая когерентная томография с функцией ангиографии
<b>ПЗ</b>	поле зрения
<b>ПЗУГ</b>	первичная закрытоугольная глаукома
<b>ПОУГ</b>	первичная открытоугольная глаукома
<b>ПД</b>	перфузионное давление
<b>ПЭГ</b>	псевдоэкссфолиативная глаукома
<b>САП</b>	стандартная автоматизированная периметрия
<b>СОКТ</b>	спектральная оптическая когерентная томография
<b>СГПД</b>	среднее глазное перфузионное давление
<b>СНВС</b>	толщина слоя нервных волокон сетчатки
<b>ФРР</b>	фактор резистентности роговицы
<b>ЦАС</b>	центральная артерия сетчатки
<b>ЦТР</b>	центральная толщина роговицы
<b>ЦВС</b>	центральная вена сетчатки

<b>ЦДК</b>	цветовое доплеровское картирование
<b>Avg.RNFL</b>	Average Retinal Nerve Fiber Layer, средняя толщина СНВС
<b>Avg.GCC</b>	Average Ganglion Cell Complex, средняя толщина ГКС
<b>GCC</b>	толщина ганглиозного комплекса сетчатки
<b>EDV</b>	End Diastolic Ocular Blood Flow Velocity, конечная диастолическая скорость глазного кровотока
<b>ILM-IPL</b>	внутренняя пограничная мембрана - внутренний плексиформный слой
<b>MD</b>	Mean Deviation, периметрический индекс, характеризующий среднее отклонение светочувствительности сетчатки
<b>ONH</b>	Optic Nerve Head, диск зрительного нерва
<b>PSD</b>	Pattern Standard Deviation, стандартное отклонение светочувствительности сетчатки
<b>RI</b>	Resistance Index, индекс резистентности
<b>ROP</b>	Rate of Progression, скорость прогрессирования ГОН
<b>RNFL</b>	толщина слоя нервных волокон
<b>SD-OCT</b>	Spectral-Domain Optical Coherence Tomography, спектральная оптическая когерентная томография
<b>SWAP</b>	Short-Wavelength Automated Perimetry, коротковолновая автоматизированная периметрия
<b>Vdiast</b>	конечная диастолическая скорость кровотока
<b>VFI</b>	Visual Field Index, индекс поля зрения
<b>Vsyst</b>	конечная систолическая скорость кровотока
<b>WiVD retina</b>	Whole Image Vessel Density Retina, объединенный показатель плотности распределения сосудов в в фовеолярной и парафовеолярной зонах
<b>WiVD Disc</b>	(Whole Image Vessel Density Disk) - объединенный показатель плотности распределения сосудов суммарно в ДЗН и перипапиллярно

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аветисов, С.Э., Экспериментальные исследования биомеханических свойств роговицы / С.Э. Аветисов, Г.А. Осипян, А.К. Абукеримова // Вестник офтальмологии. – 2022. – Т. 138, № 3. – С. 124-131.
2. Глаукома первичная открытоугольная: Клинические рекомендации / Утв. Минздравом России. – М.: Минздрав России, 2022. – 78 с.
3. Егоров, Е.А. Первичная открытоугольная глаукома. Национальное руководство / Под ред. Е. А. Егорова, А. В. Куроедова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1032 с.
4. Еричев, В.П. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 1. Периметрия как метод функциональных исследований / В.П. Еричев, С.Ю. Петров, И.В. Козлова // Национальный журнал Глаукома. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 75-81.
5. Захарова, М.А. Оптическая когерентная томография: технология, ставшая реальностью / М.А. Захарова, А.В. Куроедов // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2015. – № 4. – С. 204-211.
6. Иванова, Н.В. Структурно функциональные изменения сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме / Н.В. Иванов, Г.И. Кондратюк, Н.И. Ляшенко // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2015. – № 2. – С. 61-64.
7. Курышева, Н.И. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптиконеуропатии. Часть 1 / Н.И. Курышева // Национальный журнал Глаукома. – 2016. – №1. – С. 86-96.
8. Курышева, Н.И. Глазная гемоперфузия и глаукома / Н.И. Курышева. – Москва: Гринлайт, 2014. – 128 с.
9. Курышева, Н.И. Хориоидея при первичной закрытоугольной глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии / Н.И. Курышева, М.А. Бояринцева, А.В. Фомин // Офтальмология. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 26-30.

10. Курышева, Н.И. Исследование биоэлектрической активности и регионарной гемодинамики при глаукоме / Н.И. Курышева, Т.Н. Киселева, Н.А. Ходак // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2012. – № 4. – С. 91-94.
11. Курышева, Н.И. ОКТ- ангиография и ее роль в исследовании ретинальной микроциркуляции при глаукоме (часть вторая) / Н.И. Курышева // Российский офтальмологический журнал. – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 95-100.
12. Курышева, Н.И. Сравнительное исследование ретинальной микроциркуляции при заболевании первичного закрытого угла и начальной первичной открытоугольной глаукомы / Н.И. Курышева, Г.А. Шарова // Вестник офтальмологии. – 2022. – Т. 138, № 1. – С. 44-51.
13. Курышева, Н.И. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомы / Н.И. Курышева. – Москва: Гринлайт, 2015. – 145 с.
14. Махкамова, Д.К. Этиопатогенез развития глазного ишемического синдрома / Д.К. Махкамова // Вестник офтальмологии. – 2017. – Т. 133, № 2. – С. 120-124.
15. Мошетьова, Л.К. Изменения биомеханических свойств роговицы у больных с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы / Л.К. Мошетьова, А.Б. Алексеев, А.А. Зубкова // Офтальмологические клинические рекомендации: глаукома первичная открытоугольная. – 2017. – С. 26-29.
16. Нероев В.В. Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 1. Насколько релевантен поиск того, что первично? / В.В. Нероев, М.В. Зуева, А.Н. Журавлева, Цапенко И.В. //Офтальмология. – 2020. – Т.17, №3. – С.336–343.
17. Нугуманова, А.М. Изучение факторов риска развития глаукомы нормального давления / А.М. Нугуманова, Э.С. Заманова // Точка Зрения Восток – Запад. – 2014. – № 1. – С. 110.
18. Пашенцев, Я.Е. Особенности статистического анализа количественных данных парных глаз, непараметрический случай / Я.Е. Пашенцев // Офтальмохирургия. – 2022. – № 3. – С. 68-74.

19. Сердюкова, С.А. Компьютерная периметрия в диагностике первичной открытоугольной глаукомы / С.А. Сердюкова, И.Л. Симакова // Офтальмологические ведомости. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 54-65.
20. Фомин, Н.Е. Определение факторов риска, влияющих на прогрессирование и течение первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с разными стадиями заболевания (многоцентровое исследование) / Н.Е. Фомин, П.Ч. Завадский, А.В. Куроедов // Клиническая офтальмология. – 2022. – Т. 22, № 2. – С. 80-90.
21. Фурсова, А.Ж. Прогрессия глаукомы. Влияние факторов риска на течение заболевания / А.Ж. Фурсова, Н.В. Литвинова, С.Ф. Краева // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40, № 1. – С. 78-86.
22. Шаимов, Т.Б. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации / Т.Б. Шаимов, И.Е. Панова, Р.Б. Шаимов // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131, №2. – С. 4-12.
23. Шпак, А.А. Вопросы статистического анализа в российских офтальмологических журналах / А.А. Шпак // Офтальмохирургия. – 2016. – № 1. – С. 73-77.
24. Экгардт, В.Ф. Структурно функциональные характеристики у пациентов с простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией. Часть 1 / В.Ф. Экгардт, Д.А. Дорофеев // Национальный журнал Глаукома. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 55-69.
25. Эскина, Э.Н. Ранние критерии риска развития глаукомы у пациентов с близорукостью / Э.Н. Эскина, А.В. Зыкова // Офтальмология. – 2014. – Т. 11, № 2. – С. 59-63.
26. Abe, R.Y. Frequency doubling technology perimetry and changes in quality of life of glaucoma patients: A longitudinal study / R.Y. Abe // Am J Ophthalmol. – 2015. – Vol. 160, № 1. – P. 114-122.

27. Abegão Pinto, L. Ophthalmic artery Doppler waveform changes associated with increased damage in glaucoma patients / L. Abegão Pinto, E. Vandewalle, E. De Clerck // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2012. – Vol. 53, № 4. – P. 2448-2453.
28. Agarwal, D.R. The relationship between corneal hysteresis and the magnitude of intraocular pressure reduction with topical prostaglandin therapy / D.R. Agarwal, J.R. Ehrlich, M. Shimmyo // *Br J Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 96. – P. 254-257.
29. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) / AGIS Investigators // *Am J Ophthalmol* – 2002. – Vol. 134, № 4. – P. 499-512.
30. Alencar, L.M. The role of standard automated perimetry and newer functional methods for glaucoma diagnosis and follow-up / L.M. Alencar, F.A. Medeiros // *Indian J Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 59. – P. 53-58.
31. Almasieh, M. Neuroprotection in glaucoma: Animal models and clinical trials / M. Almasieh, L. Levin // *Annu Rev Vis Sci.* – 2017. – Vol. 3. – P. 91-120.
32. Ang, M. Optical coherence tomography angiography: a review of current and future clinical applications / M. Ang, A. Tan, C. Cheung // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 256, № 2. – P. 237-245.
33. Asrani, S. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma / S. Asrani, R. Zeimer, J. Wilensky // *J Glaucoma.* – 2000. – Vol. 9, № 2. – P. 134-142.
34. Arintawati, P. The applicability of ganglion cell complex parameters determined from SD-OCT images to detect glaucomatous eyes // P. Arintawati, T. Sone, T. Akita // *J Glaucoma.* – 2013. – Vol. 22, № 9. – P. 713-718.
35. Aydogan, T. Evaluation of spectral domain optical coherence tomography parameters in ocular hypertension, preperimetric, and early glaucoma / T. Aydogan, B. Akçay, E. Kardeş, A. Ergin // *Indian J Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 65, № 11. – P.1143-1150.
36. Banou, L. The Role of Color Doppler Imaging in the Diagnosis of Glaucoma: A Review of the Literature / L. Banou, A. Dastiridou, A. Giannoukas // *Diagnostics.* – 2023. – Vol. 13. – P. 588.

37. Boland, M.V. Electronic monitoring to assess adherence with once-daily glaucoma medications and risk factors for nonadherence: the automated dosing reminder study / M. Boland, D. Chang, T. Frazier // *JAMA Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 132, № 7. – P. 838-844.
38. Bolivar, G. Effect of topical prostaglandin analogues on corneal hysteresis / G. Bolivar, C. Sanchez-Barahona, M. Teus // *Acta Ophthalmol* – 2015. – Vol. 132, № 7. – P. 838-844. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.856
39. Bonomi, L. Correlation between glaucoma and vascular factors, and circumstances leading to the diagnosis of glaucoma / L. Bonomi, S. Babighian, M. Bonadimani // *Acta Ophthalmol Scand.* – 2000. – Vol. 232, Suppl. – P. 34-35. doi: 10.1111/j.1600-0420.2000.tb01091.x. PMID: 11235524.
40. Bourne R.R. Number of people blind or visually impaired by glaucoma worldwide and in world regions 1990–2010: a meta- analysis / R.R. Bourne, H.R. Taylor, S.R. Flaxman // *PLoS One.* -2016. Vol. 11, №10. – P. 162-229.
41. Camp, A.S. Will perimetry be performed to monitor glaucoma in 2025 / A.S. Camp, R.N. Weinreb // *Ophthalmology.* – 2017. – Vol. 124, № 12S. – P. 71–75.
42. Caprioli, J. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma / J. Caprioli, A. Coleman // *Am J Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 149, № 5. – P.704-712.
43. Cerovski, B. Clinical approach to normal intraocular pressure glaucoma / B. Cerovski // *Acta Medica Croat Cas Hravatske Akad Med Znan.* – 2005. – Vol. 59, № 2. – P. 123-128.
44. Chauhan, B.C. Visual field progression in glaucoma: what is the specificity of the Guided Progression Analysis / B.C. Chauhan, P.H. Artes, N. O'Leary // *Ophthalmology.* – 2014. – Vol. 121, № 10. – P. 2023-2027. Epub 2014 May 28. PMID: 24878173.
45. Chauhan, B. Canadian glaucoma study 3. Impact of risk factors and intraocular pressure reduction on the rates of visual field change / B. Chauhan, F. Mikelberg, P. Artes, A. Balazsi // *Arch Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 128. – P. 249-1255.

46. Chauhan, B.C. Risk factors for the progression of open-angle glaucoma. Canadian glaucoma study 2 / B. Chauhan, F. Mikelberg, A. Balazsi // Arch Ophthalmol. – 2008. – Vol. 126. – P. 1030-1036.
47. Chauhan, B.C., Rates of glaucomatous visual field change in a large clinical population / B.C. Chauhan, R. Malik, L.M. Shuba // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2014. – Vol. 55. – P. 4135- 4143.
48. Chen, C. Peripapillary retinal nerve fiber layer vascular microcirculation in glaucoma using optical coherence tomography – based microangiography / C. Chen, A. Zhang, K. Bojikian // Invest. Ophthalmol Vis Sci. – 2016. – Vol. 57. – P. 475-485.
49. Choi, J. Systemic and ocular hemodynamic risk factors in glaucoma / J. Choi, M.S. Kook // BioMed Res Int. – 2015:141905.
50. Congdon, N.G. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage / N.G. Congdon, F.T. Broman, K. Bandeen-Roche // Am J Ophthalmol. – 2006. – Vol. 141. – P. 868-875.
51. Coste, V. Evaluation of corneal biomechanical properties in glaucoma and control patients by dynamic Scheimpflug corneal imaging technology / V. Coste, C. Schweitzer, C. Paya // J Fr Ophthalmol. – 2015. – Vol. 38, № 6. – P. 504-513.
52. Costin, B.R. Corneal biomechanical properties affect Goldmann applanation tonometry in primary open-angle glaucoma / B. Costin, G. Fleming, P. Weber // J Glaucoma. – 2014. – Vol. 23, № 2. – P. 69-74.
53. Dana, D. Corneal hysteresis and primary open angle glaucoma / D. Dana, C. Mihaela, I. Raluca // Romanian J Ophhthalmol. – 2015. – Vol. 59, № 4. – P. 252-254.
54. Dascalescu, D. The importance of assessing corneal biomechanical properties in glaucoma patients care – a review / D. Dascalescu, C. Corbu, P. Vasile // Romanian J Ophthalmol. – 2016. – Vol. 60, № 4. – P. 219-225.
55. Dastiridou, A. Potential applications of optical coherence tomography angiography in glaucoma / A. Dastiridou, V. Chopra // Curr Opin Ophthalmol. – 2018. – Vol. 29, № 3. – P. 226-233.

56. De Moraes, C. 24-2 Visual fields miss central defects Shown on 10-2 tests in glaucoma suspects, ocular hypertensives, and early glaucoma / C. De Moraes, C. Donald, A. Hood // *Ophthalmology*. – 2017. – Vol. 124, № 10. – P. 1449-1456.
57. De Moraes, C.G. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma / C.G. De Moraes, V.J. Juthani, J.M. Liebmann // *Arch Ophthalmol*. – 2011. – Vol. 129, № 5. – P. 562-568.
58. De Moraes, C. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression / C. De Moraes, V. Hill, C. Tello // *J Glaucoma*. – 2012. – Vol. 21. – P. 209-213.
59. Dikopf, M. Topical treatment of glaucoma: established and emerging pharmacology / M.S. Dikopf, T.S. Vajaranant, D.P. Edward // *Expert Opin Pharmacother*. – 2017. – Vol. 18, № 9. – P. 885-898.
60. Dogan, N.C. Retrobulbar short posterior ciliary artery hemodynamics in patients with pseudoexfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma / N.C. Dogan, N. Ozdemir, K. Aikimbaev, E. Ciloglu // *J Curr Ophthalmol*. – 2022. – Vol. 34, № 1. – P. 25-29. PMID: 35620372; PMCID: PMC9128440.
61. Dong, Z. Clinical utility of optical coherence tomography in glaucoma / Z. Dong, G. Wollstein, J. Schuman // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2016. – Vol. 57, № 9. – P. 556-567.
62. Doucette, L.P. The interactions of genes, age, and environment in glaucoma pathogenesis / L.P. Doucette // *Surv Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 60, № 4. – P. 310-326.
63. Drance, S. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma / S. Drance, D. Anderson, M. Schulzer // *Am J Ophthalmol*. – 2001. – Vol. 131, № 6. – P. 699-708.
64. European Glaucoma Society: Terminology and Guidelines for Glaucoma (5th Edition). – Savona: PubliComm, 2020. – 169 p.
65. Fan, N. Ocular blood flow and normal tension glaucoma / N. Fan, P. Wang, L. Tang, X. Liu // *BioMed Res Int*. –2015:308505. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26558263; PMCID: PMC4628977.

66. Fercher, A.F. In-Vivo optical coherence tomography / A.F. Fercher, C.K. Hitzenberger, W. Drexler // *Am J Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 116, № 1. – P. 113-115.
67. Fidalgo, B.M. Methodology and reporting of diagnostic accuracy studies of automated perimetry in glaucoma: evaluation using a standardised approach / B.M. Fidalgo, D.P. Crabb, J.G. Lawrenson // *Ophthalmic Physiol. Opt.* – 2015. – Vol. 35, № 3. – P. 315-323.
68. Fingler, J. Volumetric microvascular imaging of human retina using optical coherence tomography with a novel motion contrast technique / J. Fingler, R. Zawadzki // *Opt Express.* – 2009. – Vol. 17, № 24. – P. 22190-22200.
69. Flammer, J. The impact of ocular blood flow in glaucoma / J. Flammer // *Prog Retin Eye Res.* – 2002. – Vol. 21, № 4. – P. 359-393.
70. Flammer, J. Autoregulation, a balancing act between supply and demand / J. Flammer, M. Mozaffarieh // *Can J Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 43. – P. 317-321.
71. Forchhmeimer, I. Baseline mean deviation and rates of visual field change in treated glaucoma patients. / I. Forchhmeimer, C. De Moraes, C. Teng // *Eye.* – 2011. – Vol. 25. – P. 626-632.
72. Foster, P.J. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys / P.J. Foster, R.R. Buhrmann, H.A. Quigley, G.J. Johnson // *Br J Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 86. – P. 238-242.
73. Fulop, T. Aging, frailty and age-related diseases / T. Fulop, A. Larbi, J. Witkowski // *Biogerontology.* – 2010. – Vol. 11, № 5. – P. 547-563.
74. Furlanetto, R. Risk factors for optic disc hemorrhage in the low-pressure glaucoma treatment study / R. Furlanetto, C. De Moraes, C. Teng – Low-Pressure Glaucoma Treatment Study Group // *Am J Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 157, № 5. – P. 945-952.
75. Galassi, F. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study / F. Galassi, A. Sodi, F. Ucci // *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* – 2003. – Vol. 121, № 12. – P. 1711-1715.

76. Gálvez-Rosas, A. Association of risk factors with primary open angle glaucoma in adults over the age of 40 / A. Gálvez-Rosas, A. Serrano-Miranda, C. Ridaura-Valencia // *Gac Med Mex.* – 2018. – Vol. 154, № 1. – P. 42-46.
77. Gao, S.S. Optical coherence tomography angiography / S.S. Gao // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2016. – Vol. 57, № 9. – P. 27-36.
78. Garhöfer, G. Retrobulbar blood flow velocities in open angle glaucoma and their association with mean arterial blood pressure / G. Garhöfer // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2010. – Vol. 51. – P. 6652-6657.
79. Garzón-Ariza, A. Diurnal variations in intraocular pressure and central corneal thickness and the correlation between these factors in dogs / A. Garzón-Ariza // *Vet Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 21 (5). – P. 464-470.
80. Gatzoufas, Z. Biomechanical profile of the cornea in primary congenital glaucoma / Z. Gatzoufas // *Acta Ophthalmol (Copenh.).* – 2013. – Vol. 91, № 1. – P. e29-34.
81. Geevarghese, A. Optical coherence tomography and glaucoma / A. Geevarghese, G. Wollstein, H. Ishikawa, J.S. Schuman // *Ann Rev Vis Sci.* – 2021. – Vol. 15, № 7. – P. 693-726. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34242054; PMCID: PMC9184968.
82. Geyman, L.S. Peripapillary perfused capillary density in primary open-angle glaucoma across disease stage: an optical coherence tomography angiography study / L.S. Geyman // *Br J Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 101, № 9. – P. 1261-1268.
83. Gizzi, C. In vivo assessment of changes in corneal hysteresis and lamina cribrosa position during acute intraocular pressure elevation in eyes with markedly asymmetrical glaucoma / C. Gizzi, M. Cellini, E. Campos // *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* – 2018. – Vol. 12. – P. 481-492.
84. Grewal, D.S., Diagnosis of glaucoma and detection of glaucoma progression using spectral domain optical coherence tomography / D.S., Grewal, A.P. Tanna // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 150-161. PMID: 23328662.
85. Gordon M.O. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* / M.O. Gordon,

J.A. Beiser, J.D. Brandt // *Arch Ophthalmol.* – 2002. – Vol.120, №6. – P. 714-20. PMID: 12049575.

86. GÜNGÖR, I.U. Is symptomatic atherosclerotic cerebrovascular disease a risk factor for normal-tension glaucoma? / I.U. GÜNGÖR // *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci. Cent.* – 2011. – Vol.20, № 3. – P. 220-224.

87. Gupta, V. Selective laser trabeculoplasty for primary open-angle glaucoma patients younger than 40 years / V. Gupta // *Can J Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 53, № 1. – P. 81-85.

88. Gupta, D. Glaucoma / D. Gupta, P.P. Chen // *Am Fam Physician.* – 2016. – Vol. 15, № 93(8). – P. 668-674. PMID: 27175839.

89. Harris, A. The effects of antioxidants on ocular blood flow in patients with glaucoma / A. Harris // *Acta Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 96, № 2. – P. 237-241.

90. Harwerth, R.S. Neural losses correlated with visual losses in clinical perimetry / R.S. Harwerth // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2004. – Vol. 45. – P. 3152-3160.

91. He, L.Y. Application value of corneal hysteresis in diagnosis and treatment of glaucoma / L. He, L. Liang, M. Zhu // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi (Chin J Ophthalmol).* – 2017. – Vol. 53, № 2. – P. 140-143.

92. Heijl, A. Measuring visual field progression in the Early Manifest Glaucoma Trial / A. Heijl // *Acta Ophthalmol Scand.* – 2003. – Vol. 81, № 3. – P. 286-293.

93. Heijl, A. The times they are a-changin': time to change glaucoma management / A. Heijl // *Acta Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 91, № 1. – P. 92-99. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22336244.

94. Higginbotham, E.J. The Ocular Hypertension Treatment Study: topical medication delays or prevents primary open-angle glaucoma in African American individuals / E.J. Higginbotham // *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* – 2004. – Vol. 122, № 6. – P. 813-820.

95. Himori, N. The association between systemic oxidative stress and ocular blood flow in patients with normal-tension glaucoma / N. Himori // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 254, № 2. – P. 333-341.

96. Hirneiss, C. Corneal biomechanics predict the outcome of selective laser trabeculoplasty in medically uncontrolled glaucoma / C. Hirneiss, K. Sekura, U. Brandlhuber // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 251, № 10. – P. 2383-2388.
97. Hirneiss, C. Corneal biomechanics measured with the ocular response analyser in patients with unilateral open-angle glaucoma / C. Harriness // *Acta Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 89, № 2. – P. 189-192.
98. Holló, G. Accuracy of macular ganglion-cell complex thickness to total retina thickness ratio to detect glaucoma in white Europeans / G. Holló, F. Naghizadeh, P. Vargha // *J Glaucoma.* – 2014. – Vol. 23, № 8. – P. 132-137.
99. Hood D.C. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage / D.C. Hood, R.H. Kardon // *Retina Eye Rescue.* – 2007. – Vol. 26, №6 – P. 688-710.
100. Hong, B.K. Repeat selective laser trabeculoplasty / B.K. Hong // *J Glaucoma.* – 2009. – Vol. 18, № 3. – P. 180-183.
101. Hong, Y. Comparison of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma patients with different visual field progression speed / Y. Hong // *Int J Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 9, № 7. – P. 973-978.
102. Horn, F.K. Frequency doubling technique perimetry and spectral domain optical coherence tomography in patients with early glaucoma / F.K. Horn // *Eye (Lond. Engl.).* – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 17-29.
103. Horn, F.K. Perimetric measurements with flicker-defined form stimulation in comparison with conventional perimetry and retinal nerve fiber measurements / F.K. Horn // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2014. – Vol. 55, № 4. – P. 2317-2323.
104. Hosking, S.L. Ocular haemodynamic responses to induced hypercapnia and hyperoxia in glaucoma / S.L. Hosking // *Br J Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 88, № 3. – P. 406-411.
105. Huang, J.Y. Diagnostic power of optic disc morphology, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, and macular inner retinal layer thickness in glaucoma

- diagnosis with fourier-domain optical coherence tomography / J.Y. Huang, M. Pekmezci, N. Mesiwala, A. Kao // *J Glaucoma*. – 2011. – Vol. 20. – P. 87-95.
106. Huang, D. Optical coherence tomography / D. Huang // *Science, New Series*. – 1991. – Vol. 254, № 5035. – P. 1178-1181.
107. Hwang, J.C. Relationship among visual field, blood flow, and neural structure measurements in glaucoma / J.C. Hwang, R. Konduru, X. Zhang // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2012. – Vol. 17 №53. – P.3020-3026. PMID: 22447865; PMCID: PMC3378085.
108. Insull, E. Optic disc area and correlation with central corneal thickness, corneal hysteresis and ocular pulse amplitude in glaucoma patients and controls / E. Insull // *Clin Exp Ophthalmol*. – 2010. – Vol. 38, № 9. – P. 839-844.
109. Issa de Fendi, L. Additive effect of risk factors for trabeculectomy failure in glaucoma patients: A risk-group from a Cohort Study / L. Issa de Fendi // *J Glaucoma*. – 2016. – Vol. 25, № 10. – P. 879-883.
110. Januleviciene, I. Diagnostic compatibility of structural and haemodynamic parameters in open-angle glaucoma patients / I. Janulevičienė, I. Sliesoraitytė // *Acta Ophthalmol. (Copenh.)*. – 2008. – Vol. 86, № 5. – P. 552-557.
111. Jass, C.M. Risk factors in the results of the colour vision test Roth 28-hue (E) desaturated in glaucoma patients / C.M. Jass // *Klin Monatsbl Augenheilkd*. – 2013. – Vol. 230, № 11. – P. 1125-1129.
112. Jia, Y. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma / Y. Jia // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121. – P. 1322-1332.
113. Jimenez-Aragon, F. Role of color Doppler imaging in early diagnosis and prediction of progression in glaucoma / F. Jimenez-Aragon // *BioMed Res. Int*. – 2013:871689. Epub 2013 Sep 17. PMID: 24151625; PMCID: PMC3789324.
114. Jo, Y.H. Rapid central visual field Progression rate in eyes with open-angle glaucoma and choroidal microvasculature dropout / Y.H. Jo, J. Kwon, D. Jeong // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 12, № 9(1). – P. 8525. PMID: 31189960; PMCID: PMC6561972.

115. Johnson, C.A. Structure and function evaluation (SAFE) II. Comparison of optic disk and visual field characteristics / C.A. Johnson // *Am J Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 135. – P. 148 -154.
116. Johnson, D.E. Comparison of retinal nerve fibre layer measurements from time domain and spectral domain optical coherence tomography systems / D.E. Johnson // *Can J Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 44, №5. – P. 562 - 566.
117. Jung, Y. Usefulness of 10-2 matrix frequency doubling technology perimetry for detecting central visual field defects in preperimetric glaucoma patients / Y. Jung // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 14622.
118. Kamiya, K. Effect of aging on corneal biomechanical parameters using the ocular response analyzer / K. Kamiya, K. Shimizu, F. Ohmoto // *Refract Surg.* – 2009. – Vol. 25. – P. 888-893.
119. Kanadani, F.N. Frequency-doubling technology perimetry and multifocal visual evoked potential in glaucoma, suspected glaucoma, and control patients / F. Kanadani // *Clin Ophthalmol Auckl. NZ.* – 2014. – Vol. 8. – P. 1323-1330.
120. Kanda, A. Inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration / A. Kanda, G. Abecasis, A. Swaroop // *Br J Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 92, № 4. – P. 448-450.
121. Kass, M.A. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the on set of primary open-angle glaucoma / M.A. Kass // *Arch Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 120. – P. 701-713.
122. Kaushik, S. Relationship between corneal biomechanical properties, central corneal thickness, and intraocular pressure across the spectrum of glaucoma / S. Kaushik // *Am J Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 153, № 5. – P. 840-849.
123. Kim, Y.H. Clinical features of ocular ischemic syndrome and risk factors for neovascular glaucoma / Y.H. Kim, M.S. Sung, S.W. Park // *KJO. Korean J Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 31, № 4. – P. 343-350.

124. Ko, F. Diabetes, triglyceride levels, and other risk factors for glaucoma in the National Health and Nutrition Examination Survey / F. Ko // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2016. – Vol. 57, № 4. – P. 2152-2157.
125. Kraus, M.F. Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns / M.F. Kraus // *Biomed Opt Express.* – 2012. – Vol. 3, № 6. – P. 1182-1199.
126. Kwon, J. Glaucoma progression and its relationship with corrected and uncorrected intraocular pressure in eyes with history of refractive corneal surgery / J. Kwon // *Curr Eye Res.* – 2018. – P.1-9.
127. Kyari, F. Risk factors for open-angle glaucoma in Nigeria: results from the Nigeria National Blindness and Visual Impairment Survey / F. Kyari // *BMC Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 16. – P. 78.
128. Landers, J. Analysis of risk factors that may be associated with progression from ocular hypertension to primary open angle glaucoma / J. Landers, I. Goldberg, S. Graham // *Clin Exp Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 30, № 4. – P. 242-247.
129. Le, A. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: The Visual Impairment Project / A. Le, B.N. Mukesh, C.A. McCarty, H.R. Taylor // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2003. – Vol. 44, № 9. – P. 3783-3789.
130. Lee, S.H. Discrepancy between peripapillary retinal and choroidal microvasculature and the rate of localized retinal nerve fiber layer thinning in glaucoma / S.H. Lee, E.J. Lee, T.W. Kim // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 6513. PMID: 37085554; PMCID: PMC10121720.
131. Lee, W.J. Vulnerability zone of glaucoma progression in combined wide-field optical coherence tomography event-based progression analysis / W.J. Lee, K.H. Park, M. Seong // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2020. – Vol. 61, № 5. – P. 56. PMID: 32460317; PMCID: PMC7405806.
132. Leidl, M.C. Intraocular pressure fluctuation and glaucoma progression: what do we know? / M.C. Leidl // *Br J Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98, № 10. – P. 1315-1319.

133. Leske, M.C. EMGT Group. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial / M.C. Leske, A. Heijl, L. Hyman // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114. – P. 1965-1972.
134. Leung, C.K. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study / C.K. Leung // *Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 116, № 7. – P. 1257-1263.
135. Lévêque, P.M. Optic disc vascularization in glaucoma: Value of spectral-domain optical coherence tomography angiography / P.M. Lévêque, P. Zéboulon, E. Brasnu // *Ophthalmology*. – 2016. – P. e6956717.
136. Li, B.B. The association between corneal biomechanical parameters and visual field progression in patients with normal tension glaucoma] / B.B. Li // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi (Chin J Ophthalmol)*. – 2018. – Vol. 54, № 3. – P. 171-176.
137. Li, B. Individualized visual reality training improves visual acuity and visual field defects in patients with glaucoma: a preliminary study report / B. Li, H. Chu, L. Yan // *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. – 2020. – Vol. 23, № 3. – P. 179-184. PMID: 32150697.
138. Lin, B. Nerve growth factor protects retinal ganglion cells related to inhibiting endoplasmic reticulum stress by inhibiting IRE1-JNK-CHOP signaling pathway / B. Lin, X. Zhang, X. Xu // *Ocul Immunol Inflamm*. – 2022. – Vol. 30, № 6. – P. 1341-1346. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33793349.
139. Lin, S.F. Clinical features of young inpatients with angle-closure glaucoma / S.F. Lin, H. Xiao, L.M. Chen // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi (Chinese)*. – 2022. – Vol. 58, № 1. – P. 28-34. PMID: 34979790.
140. Lisboa, R. Combining structure and function to evaluate glaucomatous progression: implications for the design of clinical trials / R. Lisboa, R.N. Weinreb, F.A. Medeiros // *Curr Opin Pharmacol*. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 115-122. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23219155; PMCID: PMC3784261.
141. Liu, L. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma / L. Liu, E.J. Lee, K.M. Lee // *JAMA Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 133, № 9. – P. 1045-1052.

142. Loukil, I. Ocular risk factors for progression of primary open angle glaucoma in the Tunisian population / I. Loukil // *J Fr Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 36, № 4. – P. 324-330.
143. Lusthaus, J.A. Investigational and experimental drugs for intraocular pressure reduction in ocular hypertension and glaucoma / J.A. Lusthaus, I. Goldberg // *Expert Opin Invest Drugs.* – 2016. – Vol. 25, № 10. – P. 1201-1208.
144. Mangouritsas, G. Association between corneal hysteresis and central corneal thickness in glaucomatous and nonglaucomatous eyes / G. Mangouritsas, G. Morphis, S. Mourtzoukos // *Acta Ophthalmol.* – 2009. – Vol 87. – P. 901-905.
145. Mansouri, K. Association between corneal biomechanical properties and glaucoma severity / K. Mansouri, M.T. Leite, R.N. Weinreb // *Am J Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 153, № 3. – P. 419-427.
146. Marre, M. Different types of acquired colour vision deficiencies on the base of CVM patterns in dependence upon the fixation mode of the diseased eye / M. Marre, E. Marre // *Mod Probl Ophthalmol.* – 1978. – Vol. 19. – P. 248-252.
147. Martinez, A. Predictors for visual field progression and the effects of treatment with dorzolamide 2% or brinzolamide 1% each added timolol 0.5% in primary open-angle glaucoma / A. Martinez, M. Sanchez-Salorio // *Acta Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 88. – P. 541- 552.
148. McMonnies, C.W. Glaucoma history and risk factors / C.W. McMonnies // *J. Optom.* – 2017. – Vol. 10, № 2. – P. 71-78.
149. Medeiros, F.A. Retinal ganglion cell count estimates associated with early development of visual field defects in glaucoma / F.A. Medeiros. R. Lisboa, R.N. Weinreb // *Ophthalmology.* – 2013. – Vol. 120, № 4. – P. 736-744.
150. Medeiros, F.A. The relationship between intraocular pressure and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma / F.A. Medeiros, L.M. Alencar, L.M. Zangwill // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116, № 6. – P. 1125-1133.e1-3. PMID: 19376584; PMID: PMC2848169.
151. Melo, G.B. Comparison of optic disk and retinal nerve fiber layer thickness in nonglaucomatous and glaucomatous patients with high myopia / G.B. Melo, R.D.

- Libera, A.S. Barbosa // *Am J Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 142, № 5. – P. 858-860. PMID: 17056370.
152. Meng, N. Color Doppler imaging analysis of retrobulbar blood flow velocities in primary open-angle glaucomatous eyes: a meta-analysis / N. Meng. – Text: electronic // *PloS One.* – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. e62723.
153. Michelson, G. Regulation of ocular blood flow during increases of arterial blood pressure / G. Michelson, M. Groh, A. Gründler // *Br J Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 78, № 6. – P. 461-465.
154. Miglior S. European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Results of the European Glaucoma Prevention Study / S. Miglior, T. Zeyen, N. Pfeiffer, J. Cunha-Vaz, // *Ophthalmology* – 2005.- Vol.112. №3. - P.366-75. PMID: 15745761.
155. Mills, R.P. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease / R.P. Mills, D.L. Budenz, P.P. Lee, R.J. Noecker // *Ophthalmology.* – 2006. – Vol.141. №1. – P. 24-30. PMID: 16386972.
156. Mitchell, P. Intraocular pressure over the clinical range of blood pressure: Blue Mountains Eye Study Findings / P. Mitchell // *Am J Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 140, № 1. – P. 131-132.
157. Mori, S. Spectral-domain optical coherence tomography measurement of macular volume for diagnosing glaucoma / S. Mori, M. Hangai, A. Sakamoto // *J Glaucoma.* – 2010. – Vol. 19. – P. 528-534.
158. Morita, T. Corneal biomechanical properties in normal-tension glaucoma / T. Morita, N. Shoji. K. Kamiya // *Acta Ophthalmol. (Copenh.).* – 2012. – Vol. 90, № 1. – P. 48-53.
159. Mush, D.C. CIGTS Study Investigation. Visual field progression in the Collaborative initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors / D.C. Mush, B.W. Gillespie // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol 116, № 2. – P. 200-207.
160. Müskens, R.P. Systemic antihypertensive medication and incident open-angle glaucoma / R.P. Müskens, S. de Voogd, R.C. Wolfs // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 114, № 12. – P. 2221-2226. Epub 2007 Jun 12. PMID: 17568677.

161. Mwanza, J.C. Utility of combining spectral domain optical coherence tomography structural parameters for the diagnosis of early glaucoma: a mini-review / J.C. Mwanza, J.L. Warren, D.L. Budenz // *Eye Vis (Lond. Engl.)*. – 2018. – Vol. 5. – P. 9.
162. Nakazawa T. Ocular blood flow and influencing factors for glaucoma / T. Nakazawa // *Asia-Pac J Ophthalmol Phila. Pa.* – 2016. Vol. 5, № 1. – P. 38-44.
163. Nath, M. Circulating biomarkers in glaucoma, age-related macular degeneration, and diabetic retinopathy / M. Nath, N. Halder, T. Velpandian // *Indian J Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 65, № 3. – P. 191-197.
164. Nicolela, M.T. Clinical clues of vascular dysregulation and its association with glaucoma / M.T. Nicolela // *Can J Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 43, № 3. – P. 337-341.
165. Nouri-Mahdavi, K. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study / K. Nouri-Mahdavi // *Ophthalmology.* – 2004. – Vol. 111, № 9. – P. 1627-1635.
166. Nunez, R. Artificial Intelligence to aid glaucoma diagnosis and monitoring: State of the art and new directions / R. Nunez, A. Harris, O. Ibrahim // *Photonics.* – 2022. – Vol. 9. – P. 810.
167. Ocular Hypertension Treatment Study Group. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 114, № 1. – P. 10-19.
168. Öhnell, H. Detection of glaucoma progression by perimetry and optic disc photography at different stages of the disease: results from the Early Manifest Glaucoma Trial / H. Öhnell, A. Heijl, H. Anderson, B. Bengtsson // *Acta Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 95, № 3. – P. 281-287. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27778463; PMCID: PMC5412870.
169. Orssenjo, G.J. Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo / G.J. Orssenjo // *Bull Math Biol.* – 1999. – Vol 61. – P. 551-572.
170. Quigley H.A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / H.A. Quigley, A.T. Broman // *Br J Ophthalmol.* – 2006. – Vol.90, №3. – P. 262-267.

171. Pantalon, A.D. Risk factors and long-term progression in open angle glaucoma patients / A.D. Pantalon, C. Feraru, D. Chiseliță // *Romanian J Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 60, № 3. – P. 174-180.
172. Park, K. Relationship between corneal biomechanical properties and structural biomarkers in patients with normal-tension glaucoma: a retrospective study / K. Park, J. Shin, J. Lee // *BMC Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 7.
173. Pascolini, D. Global estimates of visual impairment: 2010 / D. Pascolini, S.P. Mariotti // *Br J Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 96, № 5. – P. 614-618.
174. Pechauer, A.D. Retinal blood flow response to hyperoxia measured with en face doppler optical coherence tomography / A.D. Pechauer // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2016. – Vol. 57, № 9. – P. 141-145.
175. Poostchi, A. Clinical risk stratification in glaucoma / A. Poostchi, A. Kastner, E. Konstantakopoulou // *Eye (Lond).* – 2023. – Vol. 14. – P. 1-7. Epub ahead of print. PMID: 36918628; PMCID: PMC10013986.
176. Povazay, B. Minimum distance mapping using three-dimensional optical coherence tomography for glaucoma diagnosis / B. Povazay, B. Hofer, B. Hermann // *J Biomed Opt.* – 2007. – Vol. 12, № 4. – P. 041204. PMID: 17867793.
177. Prata, T.S. Association between corneal biomechanical properties and optic nerve head morphology in newly diagnosed glaucoma patients / T.S Prata // *Clin Exp Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 40, № 7. – P. 682-688.
178. Prager, A.J. Association of glaucoma-related, optical coherence tomography-measured macular damage with vision-related quality of life / A.J. Prager, D.C. Hood, J.M. Liebmann // *JAMA Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 135, № 7. – P. 783-788. PMID: 28594977; PMCID: PMC5710204.
179. Promelle, V. Ocular blood flow and cerebrospinal fluid pressure in glaucoma / V. Promelle // *Acta Radiol Open.* – 2016. – Vol. 5, № 2.
180. Proudfoot, J.A. OCT Angiography artifacts in glaucoma / J.A. Proudfoot, A. Kamalipour, S. Moghimi // *Ophthalmology.* – 2021. – Vol. 128, № 10. – P. 1426-1437. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33819524; PMCID: PMC8463411.

181. Rao, H.L. Optical coherence tomography angiography in glaucoma / H.L. Rao, Z.S. Pradhan, M.H. Suh // *J Glaucoma*. – 2020. – Vol. 29, № 4. – P. 312-321. PMID: 32053551; PMCID: PMC7117982.
182. Rao, H.L. Choroidal microvascular dropout in primary angle closure glaucoma / H.L. Rao, S. Sreenivasaiah, M. Riyazuddin // *Am J Ophthalmol*. – 2019. – Vol. 199. – P. 184-192. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30552893.
183. Rautureau Y. Endothelin in hypertension: an update / Y. Rautureau, E.L. Schiffrin // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2012. – Vol. 21, №21. – P. 28-36. PMID: 22257795.
184. Razeghinejad, M.R. Intraocular pressure measurementsy three different tonometers in children with aphakic glaucoma and a thick cornea / M.R. Razeghinejad, R. Salouti, M.R. Khalili // *Iran J Med Sci*. – 2014. – Vol. 39, № 1. – P. 11-19.
185. Ren, R. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study / R. Ren, W.H. Morgan, C. Balaratnasingam // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117, № 2. – P. 259-266.
186. Rudnicka, A.R. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis / A.R. Rudnicka // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2006. – Vol. 47, № 10. – P. 4254-4261.
187. Saarela, V. Detecting an event of progression using glaucoma probability score and the stereometric parameters of Heidelberg Retina Tomograph 3 / V. Saarela, A. Falck, A. Tuulonen // *Eur J Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 24, № 4. – P. 536-541.
188. Shin, J. The effect of corneal biomechanical properties on rebound tonometer in patients with normal-tension glaucoma / J. Shin // *Am J Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 159, № 1. – P. 144-154.
189. Siebelmann, S. Intraoperative optical coherence tomography in corneal and glaucoma surgical procedures / S. Siebelmann // *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. – 2016. – Vol. 113, № 8. – P. 646-650.
190. Sihota, R. Simplifying «target» intraocular pressure for different stages of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma / R. Sihota // *Indian J Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 66, № 4. – P. 495-505.

191. Sit, A.J. Intraocular pressure variations: causes and clinical significance / A.J. Sit // *Can J Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 49, № 6. – P. 484-488.
192. Song, B.J. Presence and risk factors for glaucoma in patients with diabetes / B.J. Song, L.P. Aiello, L.R. Pasquale // *Curr Diab Rep.* – 2016. – Vol. 16, № 12. – P. 124.
193. Srinivasan, S. Diurnal intraocular pressure fluctuation and its risk factors in angle-closure and open-angle glaucoma / S. Srinivasan // *Eye (Lond. Engl.).* – 2016. – Vol. 30, № 3. – P. 362-368.
194. Sriram, P. Optimizing the detection of preperimetric glaucoma by combining structural and functional tests / P. Sriram // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2015. – Vol. 56, № 13. – P. 7794-7800.
195. Sull, A.C. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness / A.C. Sull // *Retina Phila Pa.* – 2010. – Vol. 30, № 2. – P. 235-245.
196. Tehrani, S. Gender difference in the pathophysiology and treatment of glaucoma / S. Tehrani // *Curr Eye Res.* – 2015. – Vol. 40, № 2. – P. 191-200.
197. Tham Y.C. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis / Y.C. Tham, X. Li, T.Y. Wong // *Ophthalmology.* – 2014. – Vol. 121, №11. – P. 2081-2090.
198. Topouzis, F. Association of open-angle glaucoma with perfusion pressure status in the Thessaloniki Eye Study / F. Topouzis // *Am J Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 155, № 5. – P. 843-851.
199. Varma, R. Inter-visit intraocular pressure range: an alternative parameter for assessing intraocular pressure control in clinical trials / R. Varma // *Am J Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145, № 2. – P. 336-342.
200. Verma, S. Visual field progression in patients with primary angle-closure glaucoma using pointwise linear regression analysis / S. Verma, M.E. Nongpiur, E. Atalay // *Ophthalmology.* – 2017. – Vol. 124, № 7. – P. 1061071.
201. Yoon, J. Association of superficial macular vessel density with visual field progression in open-angle glaucoma with central visual field damage / J. Yoon, A. Lee,

W.K. Song // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 7190. PMID: 37137927; PMCID: PMC10156675.

202. Wan, K.H. Optical coherence tomography angiography in glaucoma: a mini-review / K.H. Wan, C.K. Leung // *F1000Research.* – 2017. – Vol. 6.

203. Wang, R. Changes of macular blood flow and structure in acute primary angle closure glaucoma / R. Wang, J. Yang // *Int Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 42, № 12. – P. 3789-3801. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35781598; PMCID: PMC9617959.

204. Weinreb, R.N. Ophthalmic diagnostic imaging: Glaucoma / R.N. Weinreb, C. Bowd, S. Moghimi // *High resolution imaging in microscopy and ophthalmology: New frontiers in biomedical optics [Internet]* / Ed. by J.F. Bille. – Cham (CH): Springer; 2019. – Chapter 5. PMID: 32091842.

205. WHO. Blindness and vision impairment prevention // URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>

206. Wu, Z. Recent developments in visual field testing for glaucoma / Z. Wu, F.A. Medeiros // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 29, № 2. – P. 141-146. PMID: 29256895.

207. Wu Dunn, D. OCT Angiography for the diagnosis of glaucoma: A Report by the American Academy of Ophthalmology / D. Wu Dunn, H.L. Takusagawa, A.J. Sit, J.A. Rosdahl // *Ophthalmology.* – 2021. – Vol. 128, № 8. – P. 1222-1235. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33632585.

208. Yoon, J. Association of superficial macular vessel density with visual field progression in open-angle glaucoma with central visual field damage / J. Yoon, A. Lee, W.K. Song // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 7190. PMID: 37137927; PMCID: PMC10156675.

209. Yu, L. Doppler variance imaging for three-dimensional retina and choroid angiography / L. Yu, Z. Chen // *J Biomed Opt.* – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. e016029.

210. Yusuf, I.H. Normal-tension glaucoma and low cerebrospinal fluid pressure / I.H. Yusuf // *J Glaucoma.* – 2017. – Vol. 26, № 3. – P. e133–e134.

211. Zaleska-Żmijewska A. Is atrial fibrillation a risk factor for normal-tension glaucoma? / A. Zaleska-Żmijewska // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 43. – P. e8347.
212. Zhang, X. Comparison of glaucoma progression detection by optical coherence tomography and visual field / X. Zhang // *Am J Ophthalmol*. – 2017. – Vol. 184. – P. 63-74.
213. Zhao, D. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis / D. Zhao // *Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 122, № 1. – P. 72-78.
214. Zhao, D. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis / D. Zhao // *Am J Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 158, № 3. – P. 615-627.e9.
215. Zhu, M.M. Physical exercise and glaucoma: a review on the roles of physical exercise on intraocular pressure control, ocular blood flow regulation, neuroprotection and glaucoma-related mental health / M.M. Zhu // *Acta Ophthalmol (Copenh.)*. – 2018. – Vol. 96, № 6. – P. e676-e691.