

Структурно-функциональные и гемодинамические особенности пациентов при простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукоме и офтальмогипертензии в модели прогнозирования развития глаукомы. Часть 3

ЭКГАРДТ В.Ф., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней¹;
ДОРОФЕЕВ Д.А., врач-офтальмолог офтальмологического отделения поликлиники².

¹ФГБУ ОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 454092, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 64;

²ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3», 454021, Российская Федерация, Челябинск, пр. Победы, 287.

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Экгарт В.Ф., Дорофеев Д.А. Структурно-функциональные и гемодинамические особенности пациентов при простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукоме и офтальмогипертензии в модели прогнозирования развития глаукомы. Часть 3. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(4):3-14.

Резюме

ЦЕЛЬ. Разработать модель вероятности развития глаукомы на основании особенностей регионарной гемодинамики, клинических и структурно-функциональных характеристик глазного яблока при простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукоме (ПОУГ, ПЭГ) и офтальмогипертензии (ОГ).

МЕТОДЫ. Работа выполнена в период с 2011 г. по июль 2017 г., проанализированы данные аналитического, наблюдательного исследования случай-контроль. Под наблюдением находилось 1 370 пациентов, в соответствии с критериями включения и невключения предметом исследования стали 290 пациентов (540 глаз) с ПОУГ, ПЭГ, ОГ и здоровые люди. Среди обследованных пациентов было 243 (83%) женщины и 47 (17%) мужчин. ПОУГ была установлена на 140 (25,9%) глазах — 1-я группа пациентов (возраст 69,7 (64,1; 76,1); 69,7±9,0 лет). ПЭГ определена на 104 (19,2%) глазах — 2-я группа пациентов (возраст 70,2 (67,1; 76,6); 71,2±6,6 года). ОГ установлена на 116 (21,5%) глазах — 3-я группа пациентов (возраст 64,3 (60,1; 68,6); 64,3±8,4 года). В четвертую группу (норма) вошли здоровые люди (в возрасте 63,6 (58,7; 68,6); 63,7±8,3 года), 125 (23,1%) глаз. В отдельную группу «ПЭГ-» выделены контрлатеральные глаза с односто-

ронней ПЭГ — 55 (10,3%) глаз (средний возраст пациентов составил 69,6 (65,4; 75,0); 70,2±7,3 года).

РЕЗУЛЬТАТЫ. На основании полученных структурно-функциональных данных и показателей регионарной гемодинамики была сформирована регрессионная модель, позволяющая предсказать развитие глаукомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Получены убедительные данные отличия характеристик регионарной гемодинамики в зависимости от диагноза в следующих сосудах: ГА, ЦАС, хориоиде с темпоральной стороны. При этом скорость кровотока в ЦАС и хориоиде при ОГ и «ПЭГ-» — состояниях, угрожающих развитием глаукомы, может выступать как предиктором перехода из состояния «здоров» в состояние «глаукома», так и рассматриваться как компенсаторный механизм, предотвращающий развитие глаукомы. Включение в модель прогнозирования глаукомы показателей регионарной гемодинамики позволяет с высокой точностью (чувствительность и специфичность до 83,8%) выставить диагноз «глаукома». Созданный калькулятор вероятности глаукомы позволяет выставить диагноз «глаукома» с точностью до 79,9%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, псевдоэксфолиативная глаукома, уровень внутриглазного давления, УЗДГ, структурно-функциональные изменения.

Для контактов:

Дорофеев Дмитрий Александрович, e-mail: dimmm.83@gmail.com

ENGLISH

The structural-functional and hemodynamic features in patients with simple and pseudoexfoliative open-angle glaucoma and ophthalmic hypertension in a model of glaucoma development prognosis. Part 3

EKGARDT V.F., Med.Sc.D., Professor of Eye Diseases Department¹;

DOROFEEV D.A., M.D.²

¹The South Ural State Medical University of The Ministry of Health of the Russian Federation, 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092;

²Chelyabinsk Public Clinical Hospital of No. 3, 287 Pobedy av., Chelyabinsk, Russian Federation, 454021.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Ekgardt V.F., Dorofeev D.A. The structural-functional and hemodynamic features in patients with simple and pseudoexfoliative open-angle glaucoma and ophthalmic hypertension in a model of glaucoma development prognosis. Part 3. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(4):3-14.

Abstract

OBJECTIVE: To develop the probability model of glaucoma development based on the characteristics of regional hemodynamics, clinical, structural and functional characteristics of the eye globe with simple primary and pseudoexfoliative open-angle glaucoma (PEG, POAG) and ocular hypertension (OH).

METHODS: The work was carried out in the period from 2011 to July 2017, the data of analytical, observational case-control studies was analyzed. According to inclusion and non-inclusion criteria, out of 1370 patients under our observation we picked 290 patients (540 eyes) with POAG, PEG and OH, as well as healthy people for control. Among the examined patients there were 243 (83%) women and 47 (17%) men. 140 (25.9%) eyes of patients diagnosed with POAG and aged 69.7±9.0 years (64.1-76.1) comprised the first group of patients. PEG was detected in 104 (19.2%) eyes (age — 70.2 (67.1; 76.6); 71.2±6.6 years) were included into the 2nd group of patients. Ocular hypertension was established in 116 eyes (21.5%) (age — 64.3 (60.1; 68.6); 64.3±8.4 year) — the third group of patients. The fourth group (control) included healthy people, 125 (23.1%) eyes (age — 63.6 (58.7; 68.6); 63.7±8.3 years). In a separate group of unilateral PEG, contralateral eyes were diagnosed with

one-sided PEG — a total of 55 eyes (10.3%) (age — 69.6 (65.4; 75.0); 70.2±7.3 years).

RESULTS: Based on the obtained structural and functional data, and data from regional hemodynamics, a regression model was constructed that predicted the development of glaucoma.

CONCLUSION: Convincing data of the difference in the characteristics of regional hemodynamics were obtained depending on the diagnosis, in the following vessels: OA, CRA, choroid from the temporal side. At the same time, the blood flow velocity in the CRA and the choroid in conditions that threaten the development of glaucoma OG and unilateral PEG can act as a predictor of the transition from a healthy state to a glaucoma state and be regarded as a compensatory mechanism that prevents the development of glaucoma. Inclusion of regional hemodynamics in the glaucoma prediction model allows diagnosing glaucoma with high accuracy (sensitivity and specificity up to 83.8%). The created probability calculator glaucoma allows you to diagnose glaucoma with an accuracy of 79.9%.

KEYWORDS: glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, intraocular pressure level, USDG, structural and functional changes.

Актуальность

Повышение уровня внутриглазного давления (ВГД) рассматривается как один из основных факторов риска развития глаукомы [1-42], вторым важным фактором риска развития глаукомы является псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС), а псевдоэксфолиативная глаукома (ПЭГ) в отечественной литературе рассматривается как разновидность открытоугольной глаукомы (ПОУГ), которая развивается

на фоне ПЭС [43, 44]. Распространение псевдоэксфолиативного синдрома в некоторых регионах РФ достигает 80% [45], что вызывает научный интерес исследователей к изучению широко распространенной ПЭГ. Бесспорным является факт наличия целого ряда генетических, морфологических и клинических особенностей, характеризующих данное заболевание [45-51]. В свою очередь ПЭС —

генерализованное состояние [52-54], и отложения псевдоэкзофоллиативного материала (ПЭМ) выявляются в экстраокулярных органах и тканях, таких как: кожа, сердце, легкие, сосудистая стенка [52, 55, 56]. Однако ПЭМ обнаруживается прежде всего в тканях, содержащих эластические волокна. Так, значительные повреждения выявляются в стенке вортикозных вен, глазной артерии и аорты [56, 57]. Таким образом, предполагая различия патологического процесса при ПЭГ и ПОУГ, нами были выявлены основные структурно-функциональные и гемодинамические особенности при ПЭГ, описанные в первой и второй частях публикации [1, 4]. Исходя из этих особенностей, была сформирована цель исследования — разработать модель вероятности развития глаукомы на основании особенностей регионарной гемодинамики, клинических и структурно-функциональных характеристик глазного яблока при простой первичной и псевдоэкзофоллиативной открытоугольной глаукоме и офтальмогипертензии (ОГ).

Материалы и методы

Работа выполнена в период с 2011 по июль 2017 гг. на базе ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3» города Челябинска; проанализированы данные аналитического, наблюдательно-исследования случай-контроль. Под наблюдением находилось 1 370 пациентов, в соответствии с критериями включения и невключения предметом исследования стали 290 пациентов (540 глаз) с ПОУГ, ПЭГ, ОГ и здоровые люди. Итоговый протокол исследования содержал данные наблюдений на старте заболевания: среднее значение уровня внутриглазного давления (ВГД), полученного после шестикратного измерения в течение 3-х дней утром и вечером; среднее (MD) и стандартное (PSD) отклонения светочувствительности при пороговой периметрии. На момент включения в исследование всем пациентам проведена визометрия, тонометрия, эластотометрия (пятикратно в течение 3-х месяцев, для расчетов использовалось среднее значение), компьютерная периметрия, оптическая когерентная томография макулярной зоны и диска зрительного нерва (ДЗН), пахиметрия (Spectralis OCT, «Heidelberg Engineering», Германия), кераторефрактометрия, дуплексное сканирование (УЗДГ) экстраокулярных сосудов, с измерением ВГД и артериального давления (АД) непосредственно перед УЗДГ, с использованием аппарата общего назначения Toshiba Aplio XG с линейным датчиком 5-12 МГц с применением стандартной программы для малых органов. Во время исследования пациент находился в горизонтальном положении (лежа на спине) с закрытыми глазами. Исследование выполнялось путем сканирования в В-режиме, режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) и импульсно-волновой доплерографии (ИВД) через веки.

Среди обследованных пациентов было 243 (83%) женщины и 47 (17%) мужчин. Правые глаза были представлены в 273 (50,5%) случаях, левые — в 267 (49,5%). Средний возраст всех пациентов на момент включения в исследование составил 67,75 (62,8; 74,5); 67,84±8,7 года; у мужчин — 67,7 (63,3; 73,2); 67,1±8,8 года; у женщин — 67,8 (62,8; 74,6); 67,9±8,8 года ($t=0,573$, $p=0,56$).

ПОУГ была установлена на 140 (25,9%) глазах — 1-я группа пациентов (возраст 69,7 (64,1; 76,1); 69,7±9,0 лет).

ПЭГ определена на 104 (19,2%) глазах — 2-я группа пациентов (возраст 70,2 (67,1; 76,6); 71,2±6,6 года).

ОГ установлена на 116 (21,5%) глазах — 3-я группа пациентов (возраст 64,3 (60,1; 68,6); 64,3±8,4 года).

В 4-ю группу (норма) вошли здоровые люди (в возрасте 63,6 (58,7; 68,6); 63,7±8,3 года) — 125 (23,1%) глаз.

В отдельную группу «ПЭГ-» выделены контрлатеральные глаза с односторонней ПЭГ — 55 (10,3%) глаз (средний возраст пациентов составил 69,6 (65,4; 75,0); 70,2±7,3 года).

Статистические отличия структурно-функциональных характеристик по группам были опубликованы в 1-й части публикации [4].

Стоит отметить что уровень ВГД на момент выявления заболевания отличался по группам [4]. Кроме того, важно отметить, что максимальный, минимальный и средний уровни ВГД, как показано в нашем предыдущем исследовании, значительно отличаются между собой [8, 14], для анализа использовался средний уровень ВГД.

Критерии включения и невключения. *Критерии включения:* регион проживания — город Челябинск; пациенты с ПОУГ, ПЭГ, ОГ¹ и здоровые пациенты, в группу «ПЭГ-» вошли контрлатеральные глаза пациентов с односторонней ПЭГ (с углом передней камеры средней ширины), возраст на момент включения в исследования — от 45 до 89 лет (средний, пожилой и старческий возраст по классификации Всемирной Организации Здравоохранения от 2012 г., www.who.int/ru); клиническая рефракция в диапазоне ±6,0 дптр и астигматизм ±3,0 дптр; длина переднезадней оси (ПЗО) не более 28 мм; показатель центральной толщины роговицы (ЦТР) — любой; режим местной антиглаукомной гипотензивной терапии: на момент включения в исследование — любой.

Критерии невключения: любая другая форма первичной глаукомы, кроме указанной выше; выраженные помутнения оптических сред, препятствующие

¹ В группу офтальмогипертензии отнесены пациенты с повышенным ВГД, имеющие факторы риска развития глаукомы (глаукома у родственников, тонкая роговица, изменение переднего отрезка глаза, изменения в области головки зрительного нерва, предполагаемая длительная продолжительность жизни) и при этом нормальные поля зрения.

Таблица 1. Модель биномиальной логистической регрессии вероятности развития глаукомы
 Table 1. Binominal logistic regression model of glaucoma development probability

	Коэффициент <i>Index</i>	Стандартная ошибка <i>Standard error</i>	Z значение <i>meaning</i>	p	
Норма / <i>Norm</i>	-18,6	731,0	-0,02	0,9	–
Мужской пол / <i>Male gender</i>	1,2	0,5	2,3	0,01	*
Длительность наблюдения / <i>Observation time</i>	0,1	0,05	3,1	0,001	**
ВГД в начале наблюдения / <i>Baseline IOP</i>	0,4	0,08	5,6	0,00000001	***
ЦТР в начале наблюдения / <i>Baseline CCR</i>	0,02	0,01	1,9	0,06	–
MD на старте исследования / <i>Baseline MD</i>	-0,3	0,1	-3,06	0,002	**
PSD на старте исследования / <i>Baseline PSD</i>	0,2	0,1	1,6	0,1	–
mean_CHBC.OCT / mean RNFL.OCT	-0,1	0,04	-2,3	0,01	*
I_CHBC.OCT / I RNFL.OCT	0,03	0,01	1,6	0,09	–
N_CHBC.OCT / N_RNFL.OCT	0,03	0,02	1,5	0,1	–
T_CHBC.OCT / T_RNFL.OCT	0,04	0,01	2,4	0,01	*
Vmax.ЦАС / Vmax.CRA	0,08	0,05	1,5	0,1	–
Ri.ЦВС / Ri.CRV	-4,8	1,7	-2,7	0,006	**
Vmax_лЗКЦА / Vmax PSA	-0,1	0,06	-2,2	0,02	*
Vmin_лЗКЦА / Vmin PSA	0,5	0,1	2,7	0,006	**
Pi_мЗКЦА / Pi_PSA	0,4	0,4	0,9	0,3	–
ЦТР на старте исследования / <i>Baseline CCR</i>	-0,03	0,01	-2,2	0,02	*
Артифакция / <i>Pseudofakia</i>	18,6	731,0	0,02	0,9	–
ВМД / AMD	0,7	0,4	1,5	0,1	–
Катаракта / <i>Cataract</i>	17,8	731,0	0,0	0,9	–
Офтальмологическая патология <i>Ophthalmologic pathology</i>	16,1	731,0	0,02	0,9	–
Артериальная гипертензия <i>Aterial hypertension</i>	-2,6	0,9	-2,9	0,003	**
Гипотония / <i>Hypotonia</i>	-2,7	1,06	-2,6	0,008	**
Соматическая патология / <i>Somatic pathology</i>	-1,6	0,9	-1,8	0,06	–
Диастолическое АД / <i>Diastolic BP</i>	-0,09	0,02	-3,09	0,001	**
ВГД 5 г / AMD 5 g	35,4	16,6	2,1	0,03	*
ВГД 15 г / AMD 15 g	-35,4	16,6	-2,1	0,03	*
Эластоподъем / <i>Elasto</i>	35,4	16,6	2,1	0,03	*
R	-0,16	0,08	-1,9	0,04	*
ПД	0,05	0,02	2,08	0,03	*
ПЭС / RPE	0,4	0,3	1,04	0,2	–

Примечание: 0'***'0,001'***0,01'*'0,05' — 'p-уровень значимости.

Норма — здоровые женщины, без сопутствующей офтальмологической и соматической патологии, без ПЭС.

Жирным шрифтом выделены наиболее значимые предикторы.

Note: 0'***'0,001'***0,01'*'0,05' — 'p-significance level.

Norm — healthy women without any ophthalmic or somatic pathology, no RPE.

More significant predictors are marked in bold.

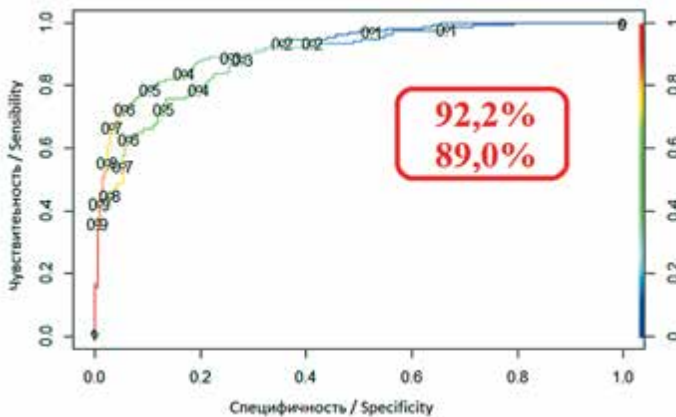


Рис. 1. ROC-кривые моделей биномиальной логистической регрессии вероятности развития глаукомы (верхняя кривая — полная модель, нижняя кривая — модель с наиболее значимыми предикторами)

Fig. 1. ROC curves of the binomial logistic regression models of the glaucoma development probability (the upper curve is the complete model, the lower curve is the model with the most significant predictors)

выполнению периметрических исследований с помощью стандартной автоматической периметрии (САП); заболевания сетчатки (возрастная макулярная дегенерация — кроме первой и второй стадий по классификации AREDS, состояния после окклюзий сосудов сетчатки, диабетическая ретинопатия и др., как это принято согласно методике проведения клинических исследований (<https://clinicaltrials.gov>); оперативное офтальмологическое лечение в анамнезе, травмы и заболевания органа зрения, затрудняющие проведение тонометрии по Маклакову, а также общие заболевания, требующие гормональной терапии.

Верификация диагнозов и методы. Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. Диагноз глаукомы была установлен на основании данных офтальмоскопии, тонометрии по Маклакову грузом 10 г, САП, выполненной на периметре для определения поля зрения Centerfield II, «Oculus Optikgeräte GmbH» (Germany) с использованием программы пороговой периметрии Threshold 30-2. При анализе результатов САП определяли среднюю светочувствительность сетчатки (MD) и стандартное отклонение светочувствительности сетчатки (PSD).

Методы статистического анализа. Обработка полученных данных проводилась R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>. Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение (нормальность распределения проверялась с помощью теста Шапиро - Уилка, гомогенность

дисперсии — с помощью теста Бартлетта), представлены в формате $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в формате $Me (Q25\%; Q75\%)$, где Me — медиана, $Q25\%$ и $Q75\%$ — квартили. При нормальном распределении параметров для сравнения 2 независимых групп или повторных внутригрупповых изменений использовался t-критерий Стьюдента. При отличном от нормального распределения параметров при сравнении нескольких выборок использовался критерий Уилкоксона. С целью анализа взаимосвязи между признаками использовали биномиальную логистическую регрессию для выявления наиболее патогномоничных предикторов, для отбора наиболее значимой модели применялся дисперсионный анализ, а критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $<0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний срок наблюдения с момента постановки диагноза по всем группам составил $3,55 (1,0; 5,7)$; $4,33 \pm 4,3$ года, распределение продолжительности наблюдения по группам представлена в 1-й части публикации [4], ожидаемо продолжительность наблюдения за здоровыми пациентами и за пациентами с офтальмогипертензией была меньше.

Уровень офтальмотонуса с момента выявления заболевания и на момент включения в исследование достоверно снизился в группах, получающих лечение [4], однако светочувствительность сетчатки изменилась во всех группах, независимо от проводимого лечения. При этом, несмотря на большее снижение ВГД на фоне гипотензивного лечения при ПЭГ, как было показано в предыдущем нашем исследовании [8, 14], прогрессирование глаукомного процесса более выражено при ПЭГ [4].

Стоит отметить, что так как толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) взаимосвязана с размером ДЗН [36, 38], то размеры ДЗН были сопоставимы во всех группах, а толщина (СНВС) статистически значимо (с учетом возраста пациентов) была больше только в группе «ПЭГ-» по сравнению с ПОУТ и ПЭГ, и этот показатель не отличался от групп ОГ и «норма», что вполне согласуется с полученными функциональными отличиями (MD) по группам [4].

Регионарная гемодинамика находилась в зависимости от диагноза в следующих сосудах: глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), в хориоиде с темпоральной стороны. Повышение скоростных характеристик в указанных сосудах при пограничных состояниях («ПЭГ-» и ОГ), вероятно, является следствием компенсаторных защитных

Таблица 2. Модель биномиальной логистической регрессии вероятности развития глаукомы (модель с наиболее значимыми предикторами)

Table 2. Binominal logistic regression model of glaucoma development probability (model with the most significant predictors)

	Коэффициент <i>Index</i>	Стандартная ошибка <i>Standard error</i>	Z значение <i>Meaning</i>	p	
Норма / <i>Norm</i>	2,6	4,2	0,6	0,5	–
Мужской пол / <i>Male gender</i>	1,0	0,4	2,4	0,01	*
Длительность наблюдения <i>Observation period</i>	0,1	0,04	4,1	0,00003	***
ВГД в начале наблюдения <i>AMD baseline</i>	0,4	0,07	5,5	0,00000008	***
MD на старте исследования <i>MD baseline</i>	-0,5	0,08	-6,0	0,000000009	***
S_CHBC.OCT / S_RFNL.OCT	-0,01	0,009	-1,4	0,1	–
Ri.ЦВС / Ri.CFR	-4,2	1,5	-2,7	0,006	**
Vmin_лЗКЦА / Vmin PSA	0,2	0,1	1,9	0,04	*
ЦТР в начале наблюдения <i>CCR Baseline</i>	-0,007	0,005	-1,3	0,1	–
Артериальная гипертензия <i>Arterial hypertension</i>	-2,2	0,8	-2,6	0,007	**
Гипотония / <i>Hypotonia</i>	-2,4	0,9	-2,5	0,009	**
Соматическая патология <i>Somatic pathology</i>	-2,2	0,8	-2,5	0,01	*
Диастолическое АД <i>Diastolic BP</i>	-0,07	0,02	-3,0	0,002	**
ПД	0,04	0,02	2,0	0,03	*
ВГД_5 г / AMD 5 g	-0,1	0,08	-1,6	0,1	–
ПЭС / RPE	0,6	0,3	1,6	0,09	–

Примечание: 0'***'0,001'***0,01'***0,05' — 'p-уровень значимости.

Норма — здоровые женщины, без сопутствующей офтальмологической и соматической патологии, без ПЭС.

Жирным шрифтом выделены наиболее значимые предикторы.

Note: 0'***'0,001'***0,01'***0,05' — 'p-significance level.

Norm — healthy women without any ophthamo or somatic pathology, no RPE.

More significant predictors are marked in bold.

механизмов в ответ на повышение ВГД. Снижение же скоростных показателей свидетельствует о срыве адаптационных механизмов и может выступать предиктором перехода из состояния «здоров», в состояние «глаукома», что особенно актуально для пациентов с ОГ и «ПЭГ-» [1].

На основании полученных структурно-функциональных данных и показателей регионарной гемодинамики была сформирована регрессионная модель, позволяющая предсказать развитие глаукомы (табл. 1). Данная модель содержит 30 предикторов, большинство из которых являются значимыми для предсказания глаукомы, однако использование подобной модели на практике, вероятно, не будет удобным. Для создания упрощенной модели были отобраны 15 наиболее значимых

предикторов (табл. 2), что привело к некоторому снижению точности модели и уменьшению площади под ROC-кривой с 92,2 до 89,0% (рис. 1).

Наиболее значимыми предикторами в оптимальной модели стали пол, Ri ЦВС, наличие патологии системной гемодинамики и уровень ВГД в момент включения в исследование, для полной модели хотелось бы отметить, что в оптимальную модель попали гемодинамические характеристики регионарной гемодинамики, которые статистически не отличались по группам, а также и сам диагноз не был статистически значимым предиктором как в оптимальной модели, так и в усеченной модели. Однако при формировании усеченной модели были исключены данные уровня ВГД в момент включения в исследование.

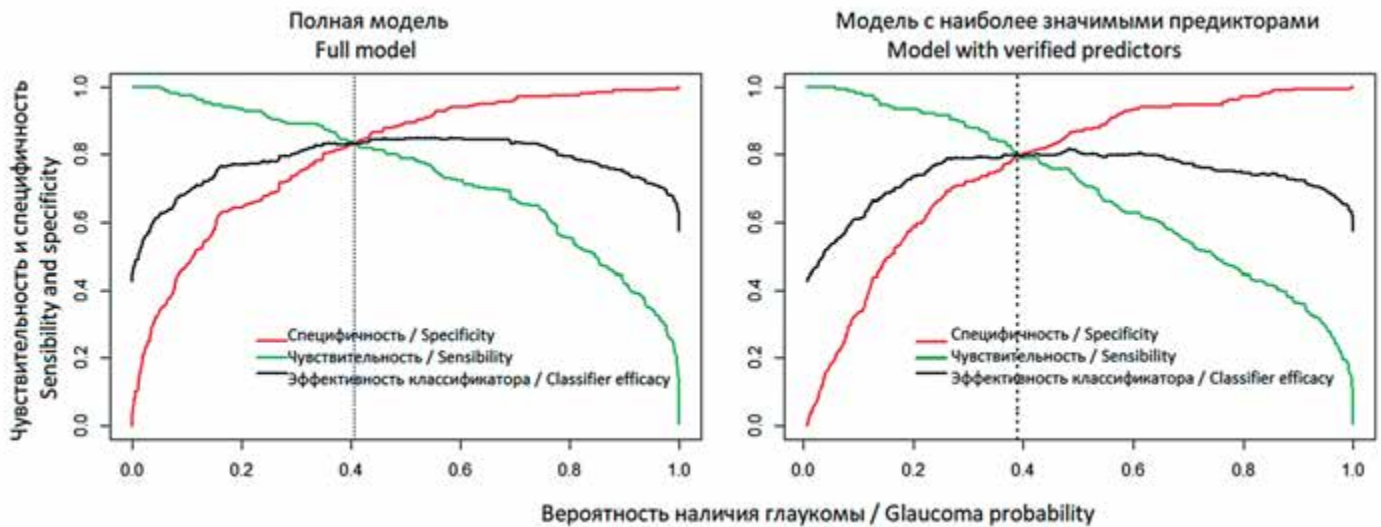


Рис. 2. Определение оптимального порога классификации для обеих моделей

Fig. 2. Determination of the optimal classification threshold for both models

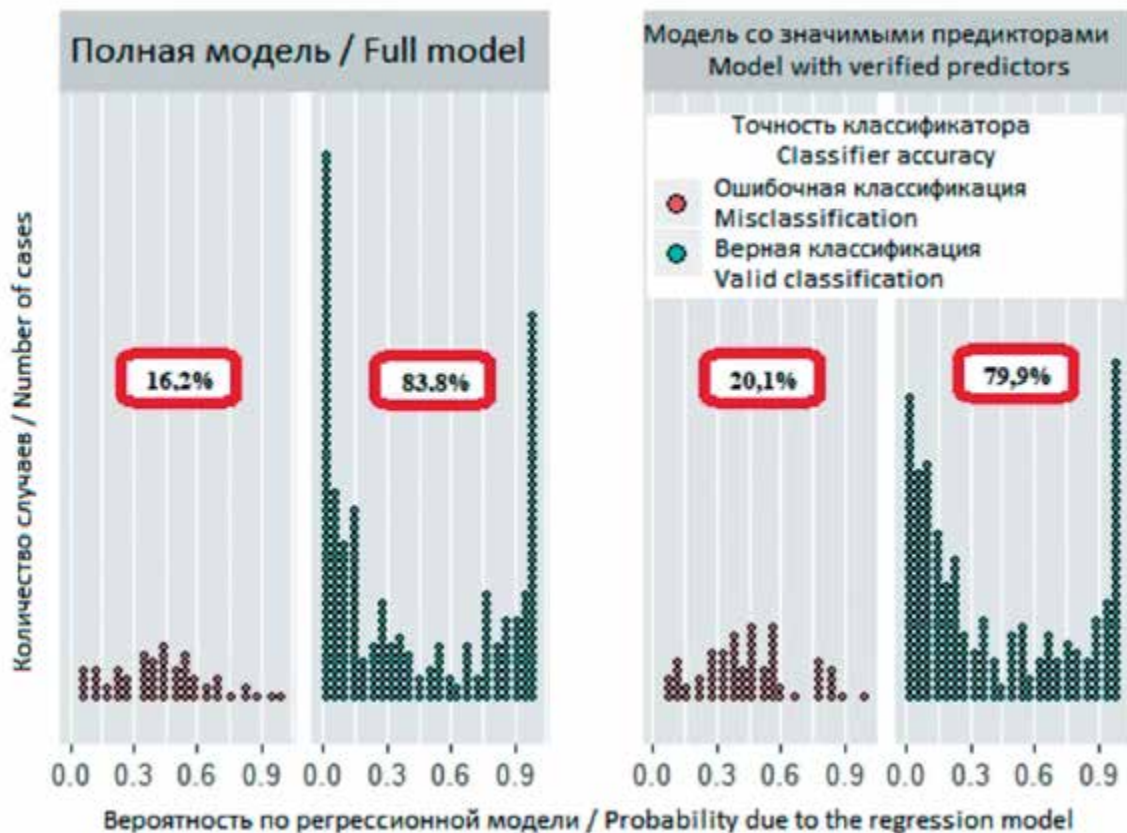


Рис. 3. Точность классификаторов

Fig. 3. Classifier accuracy

Оптимальный порог чувствительности и специфичности на уровне 83,8 и 79,9% для полной и усеченной модели был отобран по точке пересечения кривых чувствительности, специфичности и общей эффективности классификатора (рис. 2).

На рис. 3 изображено число правильно и неправильно классифицированных пациентов, в обеих моделях наибольшее число ошибочно классифицированных пациентов находятся вокруг отобранного предела вероятности глаукомы, что является вполне

Рис. 4. Калькулятор вероятности ПОУГ

Fig. 4. POAG probability calculator

Калькулятор вероятности глаукомы (Ответы) : Результаты диагностики

10/25/2018 20:33:16 в указанном случае были установлены следующие клинические параметры:

Пол	Женский		
Длительность наблюдения	3	лет	
ВГД по Маклакову грузом 10 г, до гипотензивной терапии	26	мм рт.ст.	
ИО в настоящий момент	~4,3	дБ	
толщина СНВС по данным OCT в верхнем секторе	78	мкм	
индекс резистентности ЦВС	0.44		
Vmin_лЗКЦА	3.4	см/сек	
ЦТР	542	мкм	
Артериальная гипертензия	Нет		
Гипотония	Нет		
Соматическая патология	Нет		
Диастолическое АД	78	мм рт.ст.	
среднее АД	44	мм рт.ст.	
ВГД по Маклакову грузом 5 г	20	мм рт.ст.	
ПЭС	Есть		
Вероятность наличия ПОУГ	%	Диагноз	
	97.4	ПОУГ	

Рис. 5. Результаты расчетов калькулятора

Fig. 5. Calculations results

логичным, так как именно пограничные состояния и вызывают наибольшие затруднения при диагностике глаукомы в клинической практике.

На основании второй модели был создан калькулятор вероятности глаукомы <https://sites.google.com/view/glausomacalc> (рис. 4, 5), позволяющий рассчитать вероятность наличия или отсутствия глаукомы.

Ограничения

Прием пациентами гипотензивных препаратов, как местных, так и системных, стал важным ограничением исследования, так как невозможно исключить их влияние на регионарную гемодинамику. Большинство пациентов получали несколько гипотензивных препаратов, поэтому не представляется возможным оценить индивидуальные эффекты

каждого препарата по отдельности на регионарную гемоперфузию и тем более утверждать, что гипотензивная консервативная или оперативная терапия не приводит к изменению гемоперфузии глазного яблока, по 2 причинам: во-первых, корреляция гемодинамических показателей и PSD [58] указывает на взаимосвязь уровня гемоперфузии с тяжестью заболевания, во-вторых, многочисленные исследования показали, что различные группы гипотензивных препаратов (простагландины [59, 60], бета-блокаторы [61], ингибиторы карбоангидразы [62, 63]) либо улучшали, либо не оказывали существенного влияния на регионарную гемодинамику [64, 65]. Однако при подборе оптимальной модели применение того или иного гипотензивного препарата не оказывало значимого влияния на модель.

Вторым важным ограничением исследования является территориальная и соответственно временная разобщенность ОСТ, КП и УЗДГ сосудов орбиты, однако разница в проведении исследований

не превышала 1 месяца и, вероятно, при компенсированном ВГД исключено искажение результатов по этой причине.

Заключение

Получены убедительные данные отличия характеристик регионарной гемодинамики в зависимости от диагноза в следующих сосудах: ГА, ЦАС, хориоиде с темпоральной стороны. При этом скорость кровотока в ЦАС и хориоиде при ОГ и «ПЭГ-» — состояниях, угрожающих развитием глаукомы, может выступать как предиктором перехода из состояния «здоров» в состояние «глаукома», так и рассматриваться как компенсаторный механизм, предотвращающий развитие глаукомы.

Включение в модель прогнозирования глаукомы показателей регионарной гемодинамики позволяет с высокой точностью (чувствительность и специфичность до 83,8%) выставить диагноз «глаукома».

Созданный калькулятор вероятности глаукомы позволяет диагностировать ее с точностью до 79,9%.

Литература

1. Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А. Гемодинамические особенности у пациентов с простой первичной и псевдоэкзофолиативной открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией. Часть 2. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(2):48-63. doi: 10.25700/NJG.2018.02.06.
2. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Белая Д.А. и др. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(1):14-28. doi: 10.25700/NJG.2018.01.02.
3. Городничий В.В., Дорофеев Д.А., Завадский П.Ч., Зверева О.Г. и др. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования глаукомы по результатам многоцентрового исследования российского глаукомного общества. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2012; 8(2):57-69.
4. Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А. Структурно-функциональные характеристики у пациентов с простой первичной и псевдоэкзофолиативной открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией. Часть 1. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(1):55-69. doi: 10.25700/NJG.2018.01.06.
5. Дорофеев Д.А. Эффективность лютеинсодержащих нутрицевтиков у пациентов с сочетанием первичной открытоугольной глаукомы и «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации (промежуточные результаты). *РМЖ Клиническая Офтальмология*. 2017; 18(3):165-170.
6. Авдеев Р.В., Александров А.С., Арапиев М.У., Бакунина Н.А. и др. Подозрение и начальная стадия глаукомы: дифференциально-диагностические критерии. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10(4):5-15.
7. Ловпаче Д.Н., Дорофеев Д.А. Фармакоэкономическая целесообразность применения бесконсервантной терапии при лечении первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с синдромом «сухого глаза» (промежуточные результаты). *РМЖ Клиническая Офтальмология*. 2017; 18(3):195-200.
8. Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А. Гипотензивный эффект аналогов простагландинов в лечении простой и псевдоэкзофолиативной открытоугольной глаукомы. *Отражение*. 2017; 1(1):40-46.
9. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *РМЖ Клиническая Офтальмология*. 2017; 2:74-82. doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-74-82.
10. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У., Ардзевнишвили Т.Д. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(2):19-34.

References

1. Ekgardt V.F., Dorofeev D.A. Hemodynamic features in patients with simple primary glaucoma, pseudoexfoliation open-angle glaucoma and ophthalmic hypertension (part 2). *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(2):48-63. (In Russ.). doi: 10.25700/NJG.2018.02.06.
2. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A., Basinskii A.S. et al. Comparison of treatment regimens for patients with primary open-angle glaucoma with signs of disease progression. Part 1. IOP levels. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(1):14-28. (In Russ.). doi: 10.25700/NJG.2018.01.02.
3. Gorodnichii V.V., Dorofeev D.A., Zavadskii P.Ch., Zvereva O.G. et al. Risk factors, pathogenic factors in progression of glaucoma by results of multicenter study of Russian Glaucoma society. *Medical and biological problems of life*. 2012; 2(8):57-69. (In Russ.).
4. Ekgardt V.F., Dorofeev D.A. Structural and functional characteristics of patients with simple primary and pseudoexfoliation open-angle glaucoma and ocular hypertension. Part 1. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(1):55-69. (In Russ.). doi: 10.25700/NJG.2018.01.06.
5. Dorofeev D.A. Clinical efficacy of lutein-containing nutraceuticals in the treatment of patients with a combination of primary open-angle glaucoma and a «dry» form of age-related macular degeneration (intermediate results) *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2017; 18(3):165-170. (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-3-165-170.
6. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U., Bakunina N.A. et al. Suspected glaucoma and early stage glaucoma: differential diagnostic criteria. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017; 10(4):5-15. (In Russ.).
7. Lovpache Dzh.N., Dorofeev D.A. Pharmacoeconomic expediency of the use of preservative-free therapy in the treatment of primary open-angle glaucoma in patients with the dry eye syndrome (intermediate results). *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2017; 18(3):195-200. (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-4-195-200.
8. Ekgardt V.F., Dorofeev D.A. Prostaglandin analogs efficiency in the treatment of simple and pseudoexfoliative open angle glaucoma. *Reflection*. 2017; 1(1):40-46. (In Russ.).
9. Abyшева L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Arapiev M.U. et al. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2017; 2:74-82. (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-74-82.
10. Abyшева L.D., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U., Ardzhvishvili T.D. et al. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2016; 15(2):19-34. (In Russ.).

11. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Тактика ведения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой на практике: варианты медикаментозного, лазерного и хирургического лечения. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2016; 15(1):170-185.
12. Авдеев Р.В., Александрова А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Структурно-функциональные диагностические критерии в оценке вероятности наличия подозрения на глаукому и начальной стадии глаукомы. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2017; 17(1):105-117.
13. Лоскутов И.А., Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Клиническая эффективность лютеинсодержащих препаратов при лечении пациентов с сочетанной патологией: первичной открытоугольной глаукомой и сухой формой возрастной макулярной дегенерации. *Медицина*. 2017; 2:14-28.
14. Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А. Возможности стартовой терапии простой и псевдоэкзофиальной открытоугольной глаукомы аналогами простагландинов при продвинутых стадиях заболевания. *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(1):28-37.
15. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. др. Медико-экономическое многоцентровое исследование эффективности и стоимости местной гипотензивной терапии для пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в странах СНГ. *Офтальмология Восточная Европа*. 2015; 3(26):35-51.
16. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. *Новости глаукомы*. 2016; 1:72-81.
17. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Российский офтальмологический журнал*. 2015; 8(3):10-22.
18. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Новости глаукомы*. 2016; 1:123-132.
19. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *Новости глаукомы*. 2016; 1:61-71.
20. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Показатели офтальмотонуса на фоне различных схем местной гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой (многоцентровое исследование). *Проблемы здоровья и экологии*. 2015; 44(2):23-32.
21. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Эффективность и затраты на местную гипотензивную терапию у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в странах СНГ. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015; 43(1):28-38.
22. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Клинико-математическая модель первичной открытоугольной глаукомы: манифестирование и исходы. *Новости глаукомы*. 2015; 1:55-63.
23. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Уровни внутриглазного давления при различном местном гипотензивном лечении при первичной открытоугольной глаукоме (многоцентровое исследование). *Офтальмология Восточная Европа*. 2016; 28(1):27-42.
24. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. *Офтальмологические ведомости*. 2015; 8(1):52-69.
25. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Моделирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Точка зрения Восток - Запад*. 2014; 1:94-95.
26. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Степень взаимного влияния и характеристики морфофункциональных взаимоотношений между первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией. *Офтальмологические ведомости*. 2014; 7(1):19-27.
11. Kuroedov A.V., Abyшева L.D., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Management of primary open-angle glaucoma in practice: variants of medical, laser and surgical treatment. *Medical and biological problems of life*. 2016; 15(1):170-185. (In Russ.).
12. Avdeev R.V., Aleksandrova A.S., Bakunina N.A., Basinskii A.S. et al. Structural and functional diagnostic criteria in assessing the probability of suspected glaucoma and the early-stage glaucoma. *Medical and biological problems of life*. 2017; 17(1):105-117. (In Russ.).
13. Loskutov I.A., Ekgardt V.F., Dorofeev D.A., Petrov S.Yu., Volzhaniin A.V. Clinical efficacy of lutein-containing drugs in the treatment of patients with combined pathology of primary open-angle glaucoma and non-exudative age-related macular degeneration. *Medicine*. 2017; 2:14-28. (In Russ.).
14. Ekgardt V.F., Dorofeev D.A. Effects of prostaglandin analogues initial treatment on simple open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma in advanced stages. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2017; 16(1):28-37. (In Russ.).
15. Kuroedov A.V., Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Medico-economic multicenter study of local hypotensive therapy efficacy and cost for patients with primary open-angle glaucoma in CIS. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2015; 3(26):35-51. (In Russ.).
16. Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Glaucoma news*. 2016; 1:72-81. (In Russ.).
17. Kuroedov A.V., Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Cost-effectiveness ratio of local hypotensive treatment of patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma (a multicenter study). *Russian Ophthalmological Journal*. 2015; 8(3):10-22. (In Russ.).
18. Kuroedov A.V., Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Cost-effectiveness medical IOP-lowering treatment study in patients with moderate and advanced primary-open glaucoma (multicenter study). *Glaucoma news*. 2016; 1:123-132. (In Russ.).
19. Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Safety characteristics of the established optimal values of the intraocular pressure upper limit in patients with advanced primary open-angle glaucoma in terms of evidence-based medicine. *Glaucoma news*. 2016; 1:61-71. (In Russ.).
20. Kuroedov A.V., Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. The parameters of intraocular pressure related to different schemes of local hypertensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma (multicenter study). *Problems of health and ecology*. 2015; 44(2):23-32. (In Russ.).
21. Kuroedov A.V., Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. The efficiency and cost of local hypotensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma in CIS. *Problems of health and ecology*. 2015; 43(1):28-38. (In Russ.).
22. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Model of open angle glaucoma: manifestation and outcomes. *Glaucoma news*. 2015; 1:55-63. (In Russ.).
23. Kuroedov A.V., Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Intraocular pressure level in various local antihypertensive therapy in primary open-angle glaucoma (multicenter study). *Ophthalmology Eastern Europe*. 2016; 28(1):27-42. (In Russ.).
24. Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Ophthalmologic vedomosti*. 2015; 8(1):52-69. (In Russ.).
25. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Duration of the disease and the patients' age modeling at different primary open-angle glaucoma stages. *Viewpoint East-West*. 2014; 1:94-95. (In Russ.).
26. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. A cross-impact degree and morpho-functional correlation characteristics between primary open-angle glaucoma and age-related macular degeneration. *Ophthalmologic vedomosti*. 2014; 7(1):19-27. (In Russ.).

27. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2014; 9(2):74-84.
28. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме. *Офтальмология Восточная Европа*. 2014; 3(22):60-71.
29. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2014; 13(2):60-69.
30. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Оценка клинико-инструментальных данных исследования органа зрения у больных первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9(2):24-28.
31. Онуфрийчук О.Н., Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Морфофункциональные изменения макулярной области сетчатки при «сухой» форме возрастной макулодистрофии (обзор). *РМЖ Клиническая Офтальмология*. 2013; 14(3):123-130.
32. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Клинико-эпидемиологическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6(3):9-16.
33. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулектонии. *Национальный журнал глаукома*. 2013; 2:53-60.
34. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макулодистрофии с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния. *Офтальмология Восточная Европа*. 2013; 4:15-26.
35. Дорофеев Д.А. Факторы риска прогрессирования глаукомы. *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. 2014; 1-2:29-35.
36. Дорофеев Д.А., Экгардт В.Ф., Шаимов Т.Б., Деев Р.В. Повесть о размерах диска зрительного нерва. *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. 2014; 1-2:36-40.
37. Дорофеев Д.А. Роль врача-офтальмолога в реализации профилактического направления национального проекта «Здоровье». *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2007; 9(7):2007.
38. Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А., Шаимов Т.Б., Деев Р.В. О размерах диска зрительного нерва. *Казанский медицинский журнал*. 2013; 94(6):850-853.
39. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Модель манифестирования и исходов первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая медицина*. 2014; 92(12):64-72.
40. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *РМЖ Клиническая Офтальмология*. 2015; 16(3):111-123.
41. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Результаты многоцентрового исследования по изучению стоимости и «стоимости-эффективности» лечения пациентов с глаукомой. *X Съезд офтальмологов России-2015*. 2015; 34.
42. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования глаукомы по результатам многоцентрового исследования российского глаукомного общества. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2012; 2(8):57-69.
43. Visontai Z., Horvath T., Kollai M., Hollo G. Decreased cardiovagal regulation in exfoliation syndrome. *J Glaucoma*. 2008; 17(2):133-138. doi: 10.1097/jgg.0b013e3181379d67.
44. Hollo G. Exfoliation syndrome and systemic cardiovascular diseases. *J Glaucoma*. 2014; 23(8 Suppl 1):S9-11. doi: 10.1097/jgg.0000000000000116.
45. Баранов В.И., Брежнев А.Ю. Псевдоэкзофолиативный синдром в Центральной России: клинико-эпидемиологическое исследование. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 5(1):22-24.
27. Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Primary open-angle glaucoma: at what age and at what disease duration blindness can occur. *Medical and biological problems of life*. 2014; 9(2):74-84. (In Russ.).
28. Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Projected age of patients and disease duration for intensive therapeutic and prophylactic actions in primary glaucoma. *Ophthalmology Eastern Europe*. 2014; 3(22):60-71. (In Russ.).
29. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A., Basinskii A.S. et al. Prediction of disease duration and age of patients with different primary open-angle glaucoma changes. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2014; 13(2):60-69. (In Russ.).
30. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Evaluation of clinical and instrumental data of eyes examination in patients with primary open-angle glaucoma and macular degeneration. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2014; 9(2):24-28. (In Russ.).
31. Onufriichuk O.N., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S. et al. Morphofunctional retinal changes in patients with non-neovascular age-related macular degeneration (literal review). *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2013; 14(3):123-130. (In Russ.).
32. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. A clinical and epidemiological study of risk factors of glaucoma development and progression. *Russian Ophthalmological Journal*. 2013; 6(3):9-16. (In Russ.).
33. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Clinical multicenter study of trabeculectomy efficacy. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2013; 2:53-60. (In Russ.).
34. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Multicentre study of morphofunctional status of visual analyzer in simultaneous presence in eye glaucoma and age-related macular degeneration with determination of correlations and connections. *Ophthalmology Eastern Europe*. 2013; 4:15-26. (In Russ.).
35. Dorofeev D.A. Risk factors for the progression of glaucoma. *Bulletin of the Council of young scientists and specialists of the Chelyabinsk region*. 2014; 1-2:29-35. (In Russ.).
36. Ekgardt V.F., Dorofeev D.A., Shaimov T.B., Deev R.V. et al. Tale about the size of optic nerve head. *Bulletin of the Council of young scientists and specialists of the Chelyabinsk region*. 2014; 1-2:36-40. (In Russ.).
37. Dorofeev D.A. The role of the ophthalmologist in the implementation of the preventive direction of the national project "Health". *Electronic scientific and educational bulletin "Health and education in the XXI century"*. 2007; 9(7):2007. (In Russ.).
38. Ekgardt V.F., Dorofeev D.A., Shaimov T.B., Deev R.V. About the optic disc size. *Kazan Medical Journal*. 2013; 94(6):850-853. (In Russ.).
39. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Basinsky A.S. et al. A model of primary open-angle glaucoma: manifestations and outcomes. *Klin Med (Mosk)*. 2014; 92(12):64-72. (In Russ.).
40. Abyшева L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Safety characteristics of the established optimal values of the intraocular pressure upper limit in patients with advanced primary open-angle glaucoma in terms of evidence-based medicine. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2015; 16(3):111-123. (In Russ.).
41. Abyшева L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Results of a multicenter study on cost and costeffectiveness of treatment of patients with glaucoma. *X Congress of ophthalmologists of Russia – 2015*. 2015; 34. (In Russ.).
42. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Risk factors, pathogenic factors in progression of glaucoma by results of multicenter study of Russian Glaucoma society. *Medical and biological problems of life*. 2012; 2(8):57-69. (In Russ.).
43. Visontai Z., Horvath T., Kollai M., Hollo G. Decreased cardiovagal regulation in exfoliation syndrome. *J Glaucoma*. 2008; 17(2):133-138. doi: 10.1097/jgg.0b013e3181379d67.
44. Hollo G. Exfoliation syndrome and systemic cardiovascular diseases. *J Glaucoma*. 2014; 23(8 Suppl 1):S9-11. doi: 10.1097/jgg.0000000000000116.
45. Baranov V.I., Brezhnev A.Yu. Pseudoexfoliation syndrome in Central Russia: a clinical and epidemiological study. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012; 5(1):22-24. (In Russ.).

46. Брежнев А.Ю., Баранов В.И., Петров С.Ю. Псевдоэкзофолитивный синдром как фактор риска развития синдрома «сухого глаза». *РМЖ «Клиническая офтальмология»*. 2016; 16(1):30-34.
47. Брежнев А.Ю., Баранов В.И., Куроедов А.В. Псевдоэкзофолитивная глаукома и простая первичная открытоугольная глаукома: найти 10 отличий. *Офтальмологические ведомости*. 2012; 5(4):45-50.
48. Брежнев А.Ю., Иванов В.П., Баранов В.И., Полоников А.В., Бушуева О.Ю. Роль генов антиоксидантной защиты в развитии псевдоэкзофолитивной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2015; 14(2):38-44.
49. Брежнев А.Ю., Иванов В.П., Рыжаева В.Н., Баранов В.И. Функциональная активность рибосомных генов у пациентов с псевдоэкзофолитивным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9(2):36-39.
50. Брежнев А.Ю., Куроедов А.В., Александров А.С. Особенности системной и регионарной гемодинамики при псевдоэкзофолитивном синдроме и псевдоэкзофолитивной глаукоме (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал*. 2010; 331(5):29-33.
51. Брежнев А.Ю., Куряшева Н.И., Трубилин В.Н., Баранов В.И. Проблемы ранней клинической диагностики псевдоэкзофолитивного синдрома. *Офтальмология*. 2012; 9(1):49-52.
52. Streeten B.W., Dark A.J., Wallace R.N., Li Z.Y., Hoepner J.A. Pseudoexfoliative fibrilopathy in the skin of patients with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1990; 110(5):490-499.
53. Streeten B.W., Li Z.Y., Wallace R.N., Eagle R.C., Keshgegian A.A. Pseudoexfoliative fibrilopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1992; 110(12):1757-1762. doi: 10.1001/archophth.1992.01080240097039.
54. Cahill M., Early A., Stack S., Blayney A.W., Eustace P. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye (Lond)*. 2002; 16(3):261-266. doi: 10.1038/sj.eye.6700011.
55. Ritch R., Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45(4):265-315. doi: 10.1016/s0039-6257(00)00196-x.
56. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O.H. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141(5):921-937.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2006.01.047.
57. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36(9):1750-1764. doi: 10.1016/0042-6989(95)90030-6.
58. Jia Y., Wei E., Wang X., Zhang X., Morrison J.C., Parikh M. et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014; 121(7):1322-1332. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.021.
59. Makimoto Y., Sugiyama T., Kojima S., Azuma I. Long-term effect of topically applied isopropyl unoprostone on microcirculation in the human ocular fundus. *Jpn J Ophthalmol*. 2002; 46(1):31-35. doi: 10.1016/s0021-5155(01)00454-3.
60. Tamaki Y., Nagahara M., Araie M., Tomita K., Sandoh S., Tomidokoro A. Topical latanoprost and optic nerve head and retinal circulation in humans. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2001; 17(5):403-411. doi: 10.1089/108076801753266785.
61. Tamaki Y., Araie M., Tomita K., Nagahara M. Effect of topical betaxolol on tissue circulation in the human optic nerve head. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999; 15(4):313-321. doi: 10.1089/jop.1999.15.313.
62. Tamaki Y., Araie M., Muta K. Effect of topical dorzolamide on tissue circulation in the rabbit optic nerve head. *Jpn J Ophthalmol*. 1999; 43(5):386-391. doi: 10.1016/s0021-5155(99)00093-3.
63. Ohguro I., Ohguro H. The effects of a fixed combination of 0.5% timolol and 1% dorzolamide on optic nerve head blood circulation. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012; 28(4):392-396. doi: 10.1089/jop.2011.0243.
64. Mayama C., Araie M. Effects of antiglaucoma drugs on blood flow of optic nerve heads and related structures. *Jpn J Ophthalmol*. 2013; 57(2):133-149. doi: 10.1007/s10384-012-0220-x.
65. Costa V.P., Harris A., Stefánsson E., Flammer J., Kriegelstein G.K., Orzalesi N. et al. The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*. 2003; 22(6):769-805. doi: 10.1016/s1350-9462(03)00064-8.
46. Brezhnev A.Yu., Baranov V.I., Petrov S.Yu. Pseudoexfoliation syndrome as risk factor for «dry eye» syndrome. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2016; 16(1):30-34. (In Russ.).
47. Brezhnev A.Yu., Baranov V.I., Kuroedov A.V. Pseudoexfoliative glaucoma and simple primary opened glass: find 10 differences. *Ophthalmologic vedomosti*. 2012; 5(4):45-50. (In Russ.).
48. Brezhnev A.Yu., Ivanov V.P., Baranov V.I., Polonikov A.V., Bushueva O.Yu. The role of antioxidant defense genes in pseudoexfoliative glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2015; 14(2):38-44. (In Russ.).
49. Brezhnev A.Yu., Ivanov V.P., Ryzhayeva V.N., Baranov V.I. Functional activity of ribosomal genes in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2014; 9(2):36-39. (In Russ.).
50. Brezhnev A.Yu., Kuroedov A.V., Aleksandrov A.S. Peculiarities of systemic on regional circulatory dynamics at a pseudoexfoliative syndrome and pseudoexfoliative glaucoma (Review of literature). *Voенно-meditsinskiy zhurnal*. 2010; 331(5):29-33. (In Russ.).
51. Brezhnev A.Yu., Kuryisheva N.I., Trubilin V.N., Baranov V.I. Problems of early clinical diagnostics of pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology (Russia)*. 2012; 9(1):49-52. (In Russ.).
52. Streeten B.W., Dark A.J., Wallace R.N., Li Z.Y., Hoepner J.A. Pseudoexfoliative fibrilopathy in the skin of patients with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1990; 110(5):490-499.
53. Streeten B.W., Li Z.Y., Wallace R.N., Eagle R.C., Keshgegian A.A. Pseudoexfoliative fibrilopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1992; 110(12):1757-1762. doi: 10.1001/archophth.1992.01080240097039.
54. Cahill M., Early A., Stack S., Blayney A.W., Eustace P. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye (Lond)*. 2002; 16(3):261-266. doi: 10.1038/sj.eye.6700011.
55. Ritch R., Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45(4):265-315. doi: 10.1016/s0039-6257(00)00196-x.
56. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O.H. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141(5):921-937.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2006.01.047.
57. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36(9):1750-1764. doi: 10.1016/0042-6989(95)90030-6.
58. Jia Y., Wei E., Wang X., Zhang X., Morrison J.C., Parikh M. et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014; 121(7):1322-1332. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.021.
59. Makimoto Y., Sugiyama T., Kojima S., Azuma I. Long-term effect of topically applied isopropyl unoprostone on microcirculation in the human ocular fundus. *Jpn J Ophthalmol*. 2002; 46(1):31-35. doi: 10.1016/s0021-5155(01)00454-3.
60. Tamaki Y., Nagahara M., Araie M., Tomita K., Sandoh S., Tomidokoro A. Topical latanoprost and optic nerve head and retinal circulation in humans. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2001; 17(5):403-411. doi: 10.1089/108076801753266785.
61. Tamaki Y., Araie M., Tomita K., Nagahara M. Effect of topical betaxolol on tissue circulation in the human optic nerve head. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999; 15(4):313-321. doi: 10.1089/jop.1999.15.313.
62. Tamaki Y., Araie M., Muta K. Effect of topical dorzolamide on tissue circulation in the rabbit optic nerve head. *Jpn J Ophthalmol*. 1999; 43(5):386-391. doi: 10.1016/s0021-5155(99)00093-3.
63. Ohguro I., Ohguro H. The effects of a fixed combination of 0.5% timolol and 1% dorzolamide on optic nerve head blood circulation. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012; 28(4):392-396. doi: 10.1089/jop.2011.0243.
64. Mayama C., Araie M. Effects of antiglaucoma drugs on blood flow of optic nerve heads and related structures. *Jpn J Ophthalmol*. 2013; 57(2):133-149. doi: 10.1007/s10384-012-0220-x.
65. Costa V.P., Harris A., Stefánsson E., Flammer J., Kriegelstein G.K., Orzalesi N. et al. The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*. 2003; 22(6):769-805. doi: 10.1016/s1350-9462(03)00064-8.

Поступила / Received / 01.07.2018