

На правах рукописи

Загидуллина Айгуль Шамилевна

**КЛИНИКО-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОЙ
ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ**

3.1.5. Офтальмология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Москва – 2022

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН **Павлов Валентин Николаевич**).

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Азнабаев Булат Маратович

Официальные оппоненты:

Алексеев Игорь Борисович – профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор;

Николаенко Вадим Петрович – профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Минздрава России, доктор медицинских наук;

Лебедев Олег Иванович – заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.024.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России (105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте www.igb.ru ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России (105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19).

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Филатова И.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности

Глаукома в России занимает ведущие позиции среди причин неизлечимой слепоты, являясь важной медико-социальной проблемой (Нероев В.В., 2013, 2019, Киселева О.А. с соавт., 2013, Tham Y.C. et al., 2014, Weinreb R.N. et al., 2019, Erb C., 2020). Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – самая распространенная клиническая форма заболевания, составляя в Европе, Америке и России от 70 до 90 % всех случаев глаукомы (Нестеров А.П., 2008, Нероев В.В. с соавт., 2014, 2019, Bertaud S. et al., 2018, Wang W. et al., 2019, Medeiros F.A. et al., 2020, Zhang N. et al., 2021).

Несмотря на развитие и внедрение в офтальмологическую практику современных высокотехнологических методов исследования, диагностика ПОУГ представляет сложности в связи с разнообразием критериев постановки диагноза и клинических проявлений заболевания (Нестеров А.П., 2008, Jonas J.V. et al., 2017, Karvonen E. et al., 2020, Schuster A.K. et al., 2020). Имеются многочисленные исследования по данной проблеме, однако ряд вопросов остается не полностью изученными (Арутюнян Л.Л., 2016, Йомдина Е.Н. с соавт., 2017, Курышева Н.И. с соавт., 2019, Киселева Т.Н. с соавт., 2021, Werner A.C. et al., 2019, Lu P. et al., 2020). Так, не раскрыта роль клинико-генетических характеристик ПОУГ с целью определения стратегии ведения и лечения пациентов.

Известно, что ПОУГ, являясь многофакторным заболеванием, относится к группе патологий с наследственной предрасположенностью, возникающих и развивающихся при взаимодействии наследственности и окружающей среды (Еричев В.П. с соавт., 2014, Петров С.Ю. с соавт., 2016, Zhou K. et al., 2019, Kreft D. et al., 2019, Allison K. et al., 2020, Stein J.D. et al., 2021). Существуют несколько генов, в отношении которых в патогенезе глаукомы подробно изучены причинно-следственные взаимосвязи (Астахов Ю.С. с соавт., 2012, Wang H.W. et al., 2018, Rashid M. et al., 2019, Neustaeter A. et al., 2021). Дальнейший поиск и идентификация мутаций, играющих важную роль в развитии ПОУГ, необходимы для определения риска возникновения

заболевания у пробандов и их родственников, а также проведения профилактических мероприятий в семьях с высоким риском ПОУГ.

Распознавание фенотипов в клинической практике успешно используется при некоторых широко распространенных заболеваниях (Ненашева Н.М., 2014, 2019, Харевич О.Н. с соавт., 2015, Овсянников Н.В., 2019, Alshahrani M., 2019, Fischer A., 2019). Этот подход создает предпосылки для разработки новых персонализированных методов диагностики и патогенетической терапии заболеваний (Ненашева Н.М., 2019). Фенотип формируется на основе генотипа заболевания при участии ряда факторов внешней среды и обычно базируется на количественных признаках пациентов. С целью определения фенотипов для анализа сложных массивов медицинских данных применяются специализированные цифровые алгоритмы, многомерные методы математического анализа, – так называемые технологии Big Data (Цветкова Л.А. с соавт., 2016, Basile A.O. et al., 2018, Balyen L. et al., 2019).

В связи с вышеизложенным, выявление определенных клинико-генетических характеристик на основе разделения ПОУГ на отдельные фенотипы с учетом значимых факторов риска развития данной патологии является перспективным направлением при разработке эффективных персонализированных подходов к диагностике заболевания и ведению пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить клинико-фенотипические особенности первичной открытоугольной глаукомы на основании комплексных клинических, функциональных и генетических исследований и разработать систему персонализированной диагностики заболевания и ведения больных.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Провести комплексное исследование, включающее клинические и функциональные методы для выявления информативных показателей, ассоциированных с ПОУГ и имеющих значение для определения фенотипов заболевания.

2. Установить диагностическое значение мутаций в генах миоцилина, G-белка, содержащего 36 WDR-повторов, нейротрофина, оптиневрина и цитохрома P450 в развитии ПОУГ и выявить клинико-генетические корреляции у пациентов с определенными мутациями в генах.
3. Провести оценку клинических, функциональных и генетических факторов риска и оценить их влияние на развитие ПОУГ на основе многофакторного дисперсионного и регрессионного анализов.
4. Предложить модель прогнозирования развития ПОУГ с учетом наиболее значимых факторов риска, ассоциированных с данным заболеванием.
5. С помощью методов математического моделирования на основании углубленного комплексного обследования больных с учетом особенностей клинических, функциональных, морфометрических, гемодинамических, генетических показателей и полиморфизма заболевания научно обосновать и предложить различные фенотипы ПОУГ.
6. Разработать алгоритм кластеризации пациентов с ПОУГ для отнесения их к определенному фенотипу с учетом значимых клинико-генетических показателей.
7. Разработать методологию персонализированного подхода к диагностике и тактике ведения пациентов с ПОУГ на основе фенотипирования заболевания.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ

1. Углубленное комплексное обследование больных с учетом особенностей клинических, функциональных, морфометрических и гемодинамических показателей впервые с помощью многофакторного дисперсионного анализа позволило выявить показатели, значимые для оценки степени риска развития ПОУГ и определения фенотипов заболевания.
2. При молекулярно-генетическом анализе впервые установлено диагностическое значение мутаций в генах *MYOC*, *WDR36*, *NTF4*, *CYP1B1* и *OPTN* с учетом их комбинаций в развитии ПОУГ. Определена частота мажорной мутации p.Q368X в гене *MYOC* в популяциях больных ПОУГ, носительство которой является маркером риска развития заболевания (Патент РФ № 2014107633/15(012108) от 07.12.2015 г.).

3. Выявлены ранее не описанные у пациентов ПОУГ мутации в гене *WDR36*: с.940A>T (p.Phe314Phe), с.1009G>T (p.Ala337Ser), с.1156A>G (p.Arg386Gly) в гетерозиготном состоянии.
4. На базе комплексного клиничко-генетического обследования пациентов предложены программы ЭВМ для оценки функционального риска возникновения ПОУГ (Свидетельства РФ о регистрации программ для ЭВМ № 2017619685 от 1.09.2017 г. и № 2019613358 от 13.03.2019 г.).
5. На основании многофакторного регрессионного анализа разработана авторская модель прогнозирования развития ПОУГ в зависимости от значимых факторов риска заболевания: возраста, уровня ВГД, отягощенной по глаукоме наследственности, плотности сосудистого рисунка ДЗН на уровне RPC по данным ОКТ-ангиографии, которая позволяет проводить диагностику с оценкой вероятности развития заболевания (Патент РФ «Способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы» № 2752031 от 22.07.2021 г.).
6. С учетом клинических, морфофункциональных, гемодинамических и генетических признаков заболевания и сопутствующей патологии с помощью кластерного подхода и оценки 37 значимых параметров ПОУГ впервые предложены 4 фенотипа заболевания, характеризующие его гетерогенную природу.
7. Впервые создана модель фенотипирования пациентов с ПОУГ с помощью автоматизированного модуля индуктивного вывода правил «дерево решений» (Свидетельство РФ о регистрации электронного ресурса № 24812 от 21.06.2021 г.).
8. Впервые разработан алгоритм персонализированной диагностики и динамического наблюдения пациентов с ПОУГ, основанный на комплексном многомерном статистическом анализе факторов риска и выделении фенотипов заболевания.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

1. Включение дополнительных методов диагностики: тонометрии с анализом биомеханических свойств глаза, микропериметрии, оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в алгоритм комплексного обследования

пациентов с подозрением на ПОУГ позволяет расширить диапазон диагностических возможностей и выявить дополнительные показатели, значимые для расчета факторов риска заболевания и последующего разделения пациентов на фенотипы.

2. Показана необходимость проведения у кровных родственников пробанда – пациента с ПОУГ молекулярно-генетического исследования с целью определения мажорной мутации p.Q368X (c.1102C>T) в гене *MYOC* с использованием способа выявления мутации p.Q368X в гене миоцилина, что повышает его диагностическую точность.

3. Использование авторской модели «Способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы» позволяет создавать оптимальную диагностическую стратегию в зависимости от наличия комплекса значимых факторов риска заболевания.

4. Программа ЭВМ для оценки функционального риска возникновения ПОУГ позволяет с учетом клинических, морфофункциональных и гемодинамических показателей стратифицировать группы риска у пациентов с подозрением на заболевание.

5. Применение у пациентов с ПОУГ автоматизированного алгоритма – модели дерева решений кластеризации пациентов с ПОУГ – обосновано для дифференциации их на фенотипы заболевания с учетом индивидуальных клинических, морфофункциональных и генетических параметров.

6. Для повышения качества диагностики и наблюдения больных с ПОУГ целесообразно применять разработанный алгоритм персонализированной диагностики заболевания и динамического ведения пациентов на основе анализа факторов риска и определения фенотипов заболевания.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось комплексное применение методов научного познания с системных позиций с включением ретроспективного и проспективного когортного открытого исследования с использованием клинических, функциональных,

морфометрических, гемодинамических, молекулярно-генетических, статистических методов и программ математического моделирования.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. При офтальмологическом обследовании в комплексную диагностику ПОУГ целесообразно включать дополнительные методы исследования с высокой информативностью: тонометрию с определением биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза, микропериметрию, ОКТА, играющих важную роль в формировании фенотипов заболевания.
2. При генетическом анализе мутаций в генах *MYOC*, *WDR36*, *NTF4*, *CYP11B1* и *OPTN* установлено, что маркером риска развития ПОУГ является носительство мутации p.Q368X (c.1102C>T) в гене *MYOC*, характеризующееся гетерогенностью клинических проявлений, манифестацией в возрасте до 60 лет и прогрессирующим характером глаукомной оптической нейропатии (75%), отягощенной по глаукоме наследственностью (87,5%).
3. На основании многофакторного анализа определены клинико-функциональные и генетические показатели, ассоциированные с ПОУГ, с разработкой авторской модели прогнозирования и расчетом степени риска развития заболевания.
4. Использование комплекса клинических, функциональных, генетических исследований и методов математического моделирования служит базой для определения четырех фенотипов ПОУГ, характеризующих гетерогенную природу заболевания.
5. Анализ факторов риска и определение фенотипов заболевания является основой создания алгоритма персонализированной диагностики и ведения пациентов с ПОУГ.

Степень достоверности проведенных результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом изученной выборки и показателей пациентов, обследованных с помощью современных методов исследования с применением комплекса пакетов программ статистической обработки и моделирования массива данных.

Апробация работы. Выступления на XIII, XIV, XVI Международных конгрессах Российского глаукомного общества (Москва, 2015, 2016, 2018,), научно-практической конференции «Современные тенденции в ранней диагностике глаукомы» (Якутск, 2016), XIV Харбинском международном симпозиуме по офтальмологии (Харбин, 2016), научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2016), Международной научно-практической конференции студентов, магистров, докторантов «Современный мир и молодежь: видение и диалектика развития» (Караганда, 2017), 7th World Glaucoma Congress (Хельсинки, 2017), V Китайско-Российском международном академическом офтальмологическом форуме (Харбин, 2017), 13th EGS Congress (Флоренция, 2018), XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения-2018» (Москва, 2018), XII Российской Глаукомной школе и конференции «Глаукома: теория и практика. Горизонты нейропротекции» (Санкт-Петербург, 2019), научно-практической офтальмологической конференции (Пенза, 2019), XII Съезде общества офтальмологов России (Москва, 2020), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии» (Оренбург, 2021), Всероссийской конференции с международным участием «Глаукомный университет: междисциплинарный подход» (Санкт-Петербург, 2022).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 69 печатных работ, в том числе 33 – в рецензируемых центральных научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 3 – в иностранной печати. Издано 2 учебных пособия для врачей-офтальмологов. Непосредственно по теме диссертационной работы получены 2 патента РФ на изобретения, 3 свидетельства РФ о регистрации электронных ресурсов.

Внедрение результатов работы в практику. Теоретические и практические положения, разработанные в диссертационном исследовании, внедрены в научно-практическую и педагогическую деятельность кафедры офтальмологии с курсом института дополнительного профессионального

образования (ИДПО) БГМУ, включены в учебно-методические материалы дополнительных профессиональных программ повышения квалификации, а также практическую работу врачей клинических баз кафедры – Центра лазерного восстановления зрения (ЦЛВЗ) «Оптимед», ГБУЗ РБ Городской клинической больницы (ГКБ) № 10 г. Уфа.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 333 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследований, главы собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 96 отечественных и 413 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 45 таблицами и 50 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследования выполнены на кафедре офтальмологии с курсом ИДПО БГМУ, г. Уфа, в ЦЛВЗ «Оптимед» (главный врач – к.м.н., М.А. Гизатуллина), г. Уфа, ГКБ №10 г. Уфа (зав. офтальмологическим отделением – к.м.н., А.Г. Ямлиханов). Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук (директор – д.б.н., профессор Э.К. Хуснутдинова, старший научный сотрудник – д.м.н. Л.У. Джемилева). Статистическая обработка результатов работы выполнена при участии доцента кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», к.т.н. И.А. Лакман.

Работа основана на результатах экспертных, наблюдательных и клинических исследований, проведенных автором в 2012-2020 гг., включающих 6 этапов в соответствии с поставленными целью и задачами работы.

I этап работы – базовое офтальмологическое обследование. В исследование были включены 624 пациента (1199 глаз) с ПОУГ различных

стадий, находившиеся под наблюдением в ЦЛВЗ «Оптимед», г. Уфа, ГKB №10, г. Уфа в возрасте от 45 до 93 (в среднем 64,59) лет, из них 448 (71,79%) женщин и 176 (28,21%) мужчин. Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием. При асимметричном течении глаукоматозного процесса каждый больной рассматривался в виде отдельного клинического случая с учетом данных хуже видящего глаза. Критериями исключения явились наличие сопутствующей офтальмопатологии (кроме начальной возрастной и неполной осложненной катаракты), аномалии рефракции (средней и высокой степеней гиперметропия и миопия, астигматизм выше 2,0Д), а также наличие в анамнезе воспалительных и онкологических заболеваний органа зрения и других систем организма.

В комплекс стандартных методов диагностики были включены: визометрия, рефрактометрия, бесконтактная тонометрия (Nidek, Япония), офтальмоскопия, биомикроскопия, гониоскопия, пахиметрия, стандартная автоматическая периметрия в режиме «Глаукома» (Tomey, Германия), ультразвуковая эхобиометрия.

II этап работы – дополнительное офтальмологическое обследование проведено с целью выявления информативных показателей, ассоциированных с ПОУГ и имеющих значение для определения фенотипов заболевания у 348 пациентов (696 глаз) с различными стадиями ПОУГ в возрасте от 45 до 87 (в среднем $61,28 \pm 10,13$) лет, из них 257 (73,85%) женщин и 91 (26,15%) мужчин. Оно включало офтальмотонометрию с применением анализатора биомеханических свойств глаза Ocular Response Analyzer (ORA2, Reichert Inc., США), микропериметрию (Macular Integrity Assessment – MAIA, США), ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) (Medison MySono U5 5-12 МГц, Южная Корея), оптическую когерентную томографию (ОКТ) заднего сегмента глаза, ОКТ с ангиографией (ОКТА) ДЗН (Optovue Avanti RTVue XR, США).

III этап работы – исследование соматического статуса пациентов. Обследованы 624 пациента с различными стадиями ПОУГ и 161 человек без глаукомы с анализом данных медицинской документации (амбулаторные

карты, истории болезней и др.) и расчётом индекса коморбидности (ИК) по М. Чарлсону (М.Е. Charlson, 1987, модифицированный R.A. Deyo, 1992).

Все обследуемые согласно современной возрастной классификации ВОЗ были разделены на 3 группы: 1-я – 215 (34,46%) больных среднего (45-59 лет), 2-я – 275 (44,07%) – пожилого (60-74), 3-я – 134 (21,47%) – старческого (75 лет и старше) возрастов.

IV этап работы – молекулярно-генетическое исследование. Идентификация мутаций в генах миоцилина (*MYOC*); семейства G-белка, содержащего 36 WDR-повторов (*WDR36*); нейротрофина (*NTF4*), цитохрома P450 (*CYP1B1*), оптиневрина (*OPTN*) проводилась у 611 неродственных пациентов с диагнозом ПОУГ и 435 лиц без глаукомы. Молекулярно-генетические исследования включали выделение геномной ДНК, амплификацию исследуемых участков генов методом полимеразной цепной реакции, анализ конформационного полиморфизма одонитевых фрагментов ДНК (SSCP-анализ) с последующим секвенированием (ABI PRISM 310, Applied Bio-systems). Данный раздел исследования был поддержан грантами РФФИ № 14-04-97002-р_поволжье_а, 14-04-97007 р_поволжье_а, 12-04-97004-р_поволжье_а.

V этап работы – исследование факторов риска развития ПОУГ. У 348 пациентов (696 глаз) с различными стадиями заболевания, из них 257 (73,85%) женщин и 91 (26,15%) мужчин, в возрасте от 45 до 87 лет с помощью регрессионного, многофакторного дисперсионного анализов были обобщены результаты комплексной диагностики ПОУГ, изучены клинко-функциональные и генетические факторы, способствующие развитию данного заболевания.

VI этап работы – определение фенотипов ПОУГ. Для группировки на отдельные фенотипы выборки из 348 больных ПОУГ в соответствии с результатами проведенного многофакторного и регрессионного анализов осуществили процедуру кластеризации с включением 37 наиболее информативных показателей по каждому случаю наблюдения. Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

№	Характеристики	Показатели
1.	Демографические	- пол (мужской/женский), - возраст
2.	Анамнестические	- наличие глаукомы у родственников, - возраст начала заболевания, - длительности заболевания, - двухсторонность глаукомного процесса
3.	Офтальмологические	- ВГД, - ВГД корнеально-компенсированное - КГ - ФРР - ЦТР, - размер ПЗО глаза, - ПЭС 1-3 степеней по Е.Б. Ерошевой (1997), - ширина УПК по Ван Бойнингену (1965), - интенсивность пигментации УПК по А.П. Нестерову (2008), - тип и цвет радужки по В.В. Бунаку (1980)
4.	Функциональные офтальмологические	Показатели компьютерной периметрии (КП): - MD, - PSD Показатели микропериметрии: - MI, - AvTh
5.	Морфометрические	Офтальмоскопические: - экскавация ДЗН, - отношение Э/Д ДЗН, Показатели ОКТ: - средняя толщина комплекса ГКС в макулярной зоне, - объем фокальных потерь ГКС, - объем глобальных потерь ГКС, - площади НРП, - площадь ДЗН, - объем экскавации ДЗН, - соотношение размеров экскавации и площади ДЗН, - средняя толщина СНВС перипапиллярно
6.	Гемодинамические	Показатели ОКТА - индекс кровотока на уровнях ONH, RPC, - плотность сосудистого рисунка на уровнях ONH, RPC Показатели УЗДГ с ЦДК сосудов орбиты (ГА, ЦАС, ЗКЦА) - систолическая скорость, - диастолическая скорость, - средняя скорость, - пульсационный индекс, - индекс резистентности
7.	Сопутствующие офтальмологические заболевания	- аномалии рефракции (слабой степени миопия, гиперметропия, астигматизм), - хронические заболевания глазной поверхности (синдром сухого глаза – ССГ), - начальная или неполная катаракта / артификация

8.	Сопутствующие соматические заболевания	- патология сердечно-сосудистой, эндокринной систем и др. с вычислением ИК по М. Чарлсону (1987, 1992)
9.	Генетические	- мутации и полиморфные варианты в генах <i>MYOC</i> , <i>WDR36</i> , <i>NTF4</i> , <i>CYP450</i>

Примечания: ПЭС – псевдоэксфолиативный синдром, КГ – корнеальный гистерезис, ФРР – фактор резистентности роговицы, ЦТР – центральная толщина роговицы, ПЗО – передне-задняя ось, УПК – угол передней камеры, MD (mean deviation) – среднее отклонение светочувствительности сетчатки; PSD (pattern standart deviation) – паттерн-стандартное отклонение, MI (macular integrity) – процент сниженных порогов светочувствительности сетчатки, AvTh (average threshold) – средний порог светочувствительности сетчатки, Э/Д – отношение экскавации к диаметру ДЗН, ОКТ – оптическая когерентная томография, ОКТА – ОКТ с ангиографией, УЗДГ – ультразвуковая доплерография, ЦДК – цветное доплеровское картирование, ГА – глазная артерия, ЦАС – центральная артерия сетчатки, ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии, ГКС – ганглиозные клетки сетчатки, НРП – нейроретинальный пояс, СНВС – слой нервных волокон сетчатки, ONH (index optic nerve head) – полнослойный уровень, RPC (radial peripapillary capillaries) – слой сплетения нервных волокон сетчатки, ССГ – синдром сухого глаза, ИК – индекс коморбидности

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием стандартных для популяционно-генетических и медицинских исследований методов и соответствующего программного обеспечения (IBM SPSS Statistics v.21., EVIEWS 8, Statistica 5.5, GenePop 3.3, Genetic Data Analysis 1.0). Данные представлены в виде средних значений (M) и среднеквадратичных отклонений (σ). Для проверки нормальности размера используемой выборки был применен тест Шапиро-Уолка. В зависимости от нормальности распределения выборки применяли критерий Манна-Уитни или t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ по Пирсону или Спирмену (при $p < 0,05$). Проведены множественные сравнения показателей групп между собой (по количественным переменным с применением критерия Краскела-Уоллиса, по качественным – Хи-квадрат) с определением апостериорных критериев по Гохбергу. Для анализа многофакторных систем применены метод главных компонент и критерий Кайзера, с целью вычисления корреляций между параметрами и основными факторами использован способ вращения – варимакс, дисперсионный анализ (ANalysis Of Variance, ANOVA) и критерий Фишера. В результате многомерного регрессионного анализа соответствие представленных моделей реальным данным было проверено с помощью теста Хосмера-Лемешова. Проведена оценка чувствительности, специфичности и точности методов исследования.

Процедуре кластеризации предшествовала стандартизация (Z-преобразование) количественных переменных. Кластерный анализ с целью группировки пациентов с ПОУГ в отдельные фенотипы был проведен с учетом 37 параметров, являющихся значимыми по результатам предварительно проведенного многофакторного дисперсионного анализа. На первом этапе осуществлен иерархический кластерный анализ по методу Варда с построением и анализом древовидных диаграмм, на втором – выборка пациентов была разбита на классы объектов с помощью метода k-средних Мак-Квина. Для создания алгоритма классификации – предсказания принадлежности объектов к определенному кластеру в зависимости от соответствующих значений переменных – использован метод построения дерева решений (ДР) с применением программного средства «See5».

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика заболеваемости глаукомой среди взрослого населения РБ в период 2010-2020 гг. характеризовалась высоким уровнем первичной и общей заболеваемости, при этом ежегодные республиканские показатели превышали общероссийские. В 2010 г. общая и первичная заболеваемость глаукомой взрослого населения (на 100 000 населения) в республике составила 1086,4 и 119,8 соответственно (по России – 948,4 и 106,9), в 2020 году в РБ – 1226,8 и 141,7. В период 2010-2019 гг. отмечен рост общей заболеваемости глаукомой по РБ на 19,6%, первичной – на 54,8% ($p < 0,001$), что выше показателей по России. В 2020 г. наблюдалось снижение исследуемых показателей по сравнению с 2019 г. на 5,5% и 23,6% соответственно ($p < 0,001$), вероятно связанное со снижением обращаемости населения за плановой медицинской помощью и уменьшением активности профилактических мероприятий в связи с пандемией коронавирусной инфекции Covid-19.

В структуре первичного выхода на инвалидность вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата в Республике Башкортостан за 2014-2020 гг. глаукома стабильно занимала лидирующие позиции, при этом удельный вес глаукомы колебался от максимальных значений в 2015 г. (43,2%) до минимальных – в 2017 г. (36,7%), в 2020 г. он составил 42,7%.

Наблюдаемые тенденции по заболеваемости глаукомой и инвалидности вследствие данного заболевания в Республике Башкортостан за 2014-2020 гг. свидетельствуют о необходимости усиления мероприятий по раннему выявлению глаукомы, определению факторов риска ее развития, более тщательного обследования пациентов с подозрением на глаукому с использованием комплекса информативных методов, а также изучением особенностей клинической картины заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для оценки клинических особенностей ПОУГ проведено комплексное обследование пациентов с учетом клинических, функциональных, тонометрических, морфометрических и гемодинамических показателей. На основании его результатов информативные параметры были включены в последующий этап исследования, направленный на выявление наиболее значимых факторов, которые влияют на развитие ПОУГ и формируют основные клиничко-фенотипические кластеры заболевания.

Биомеханические параметры роговицы у больных с ПОУГ

При сравнении основных тонометрических показателей ORA2 – роговично-компенсированного ВГД, корнеального гистерезиса (КГ) и фактора резистентности роговицы (ФРР) – у 51 пациента (99 глаз) с ПОУГ ($24,08 \pm 0,45$ мм рт. ст., $8,786 \pm 0,15$ и $9,166 \pm 0,16$, соответственно) получены достоверные различия в сравнении с показателями 62 глаз лиц без глаукомы, сравнимых с основной группой по возрасту и полу ($17,48 \pm 0,27$ мм рт. ст., $10,431 \pm 0,16$ и $10,827 \pm 0,22$, $p < 0,001$, соответственно).

У пациентов с начальной стадией ПОУГ выявлено снижение показателей двунаправленной аппланационной тонометрии по сравнению с контрольной группой: КГ на 10,45%, ФРР – на 11,84%, повышение – роговично-компенсированного ВГД – на 35,34% ($p < 0,001$).

Связи вязкоупругих свойств роговицы с ее толщиной у пациентов с ПОУГ подтверждены наличием достоверных корреляционных связей КГ и ФРР с ЦТР ($r = 0,368$, $p < 0,001$ и $r = 0,398$, $p < 0,001$), а также с возрастом ($r = -$

0,308, $p=0,002$ и $r=-0,293$, $p=0,003$) наряду со слабой отрицательной корреляцией КГ и возраста ($r=-0,261$ * $p=0,038$) лиц на глазах без глаукомы, что отражает снижение механического сопротивления фиброзной оболочки с увеличением возраста, более выраженное у пациентов с ПОУГ (рис. 1).

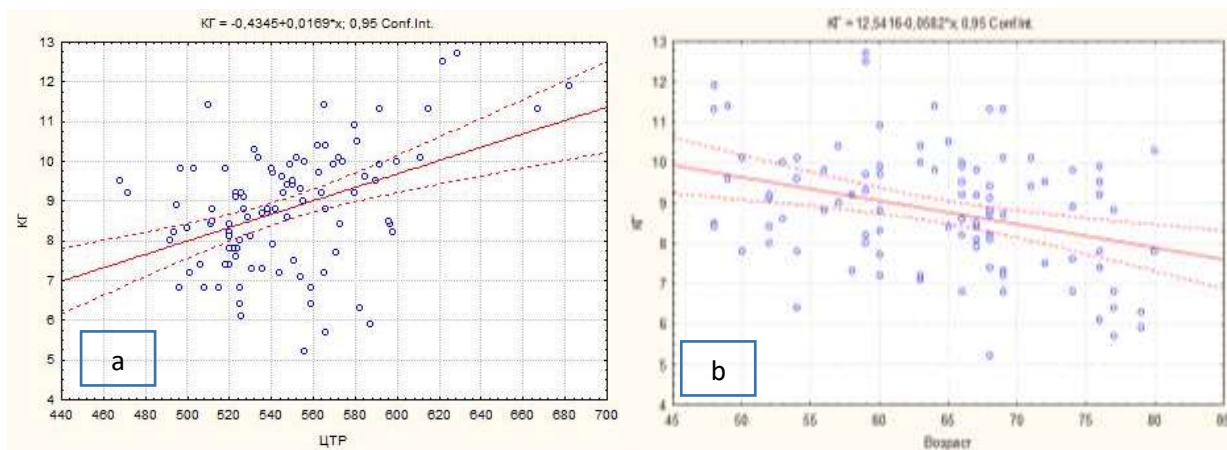


Рисунок 1. Линейные зависимости у пациентов с ПОУГ КГ с: а) ЦТР и б) возрастом (диаграммы рассеивания)

При начальной стадии ПОУГ определена достоверная отрицательная умеренной силы корреляция между КГ и уровнем роговично-компенсированного ВГД ($\rho=-0,344$, $p=0,021$) и положительная средней силы связь – с ЦТР ($\rho=0,539$, $p<0,001$) и ФРР ($\rho=0,516$, $p=0,00$).

На глазах с развитой стадией ПОУГ выявлены отрицательная сильная связь КГ с роговично-компенсированным ВГД ($\rho= -0,711$, $p<0,001$), положительная средней силы связь – с ФРР ($\rho=0,451$, $p=0,001$), отрицательная умеренной силы связь ФРР – с ВГД по методу Маклакова ($\rho=-0,346$, $p<0,001$) и роговично-компенсированным ВГД при динамической двунаправленной аппланационной тонометрии ($\rho=-0,327$, $p=0,001$), низкая – с ВГД при бесконтактной тонометрии ($\rho=0,243$, $p=0,015$) при отсутствии связи с ЦТР. Полученные результаты отражают изменения параметров роговицы в ответ на повышение ВГД при глаукоме, начиная с начальных стадий заболевания.

На основе регрессионного анализа определена высокая чувствительность (74,56%) и специфичность (96,88%) метода двунаправленной аппланационной тонометрии у пациентов с начальной стадией ПОУГ с учетом значимых показателей КГ и уровня роговично-компенсированного ВГД ($p<0,001$).

Светочувствительность макулярной зоны сетчатки с применением микропериметрии в ранней диагностике ПОУГ

С помощью микропериметрии (Macular Integrity Assessment – MAIA, США) нами были изучены функциональные нарушения макулярной области сетчатки у 51 пациента (98 глаз) с начальной стадией ПОУГ и у лиц без глаукомы.

Установлены отличия микропериметрических показателей Macular integrity (MI) и AvTh (Average Threshold) у пациентов с начальной стадией ПОУГ ($29,68 \pm 23,18$ и $27,63 \pm 3,38$ Дб, соответственно) от таковых в контрольной группе ($7,74 \pm 7,53$ и $32,05 \pm 2,75$ Дб, $p < 0,01$). Определены значимые корреляционные связи показателя MI микропериметрии – сниженных порогов светочувствительности с морфометрическими показателями сетчатки: объемом глобальных потерь ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) ($\rho = 0,557$, $p = 0,005$), объемом фокальных потерь ГКС ($\rho = 0,346$, $p = 0,03$), средней толщиной ГКС ($\rho = -0,378$, $p = 0,04$) и средней толщиной слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) – $\rho = -0,355$, $p = 0,02$ (рис. 2).

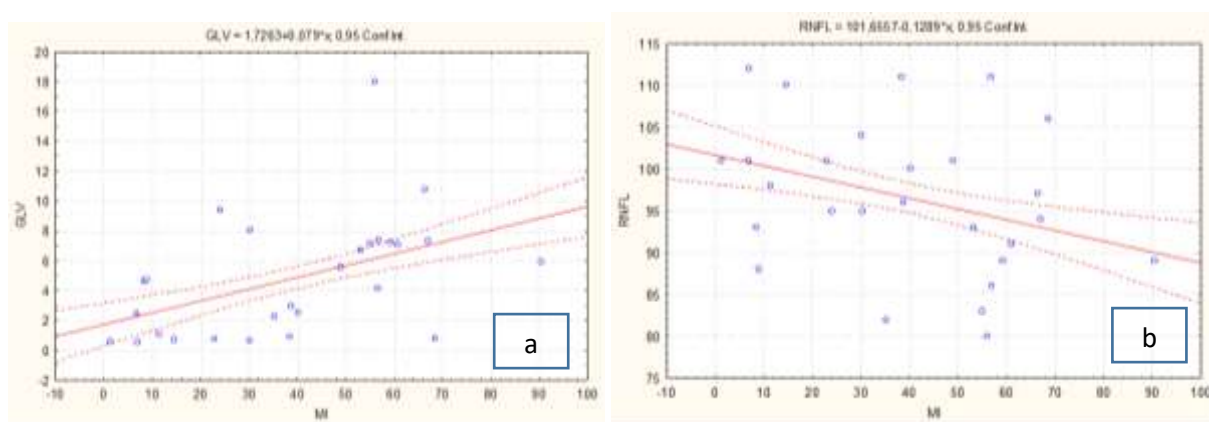


Рисунок 2. Линейные зависимости между MI у пациентов с ПОУГ и показателями ОКТ: (a) GLV; (b) RNFL (диаграммы рассеивания)

Методом регрессионного анализа установлены достоверные ассоциации MI и AvThr с ПОУГ ($p < 0,05$). Показатели чувствительности (65,26%) и специфичности (81,63%) этого метода свидетельствуют о том, что при диагностике функциональных нарушений у пациентов с ПОУГ, особенно у больных на ранней стадии заболевания, микропериметрия может являться важным дополнением к традиционной компьютерной периметрии.

Оценка микроциркуляции диска зрительного нерва и ретробульбарной гемодинамики у больных ПОУГ

Определены нарушения микроциркуляции ДЗН по данным ОКТА у 210 пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ. Индекс кровотока ДЗН у больных начальной ПОУГ был ниже аналогичных показателей в контрольной группе на полнослойном уровне сосудов ДЗН (ОНН) на 5,5%, на уровне капилляров сплетения нервных волокон сетчатки перипапиллярно (RPC) – на 15,4%, на уровне хориоидальных сосудов (Choroid/Disc) – на 2,2% ($p < 0,05$). Установлено достоверное снижение индекса кровотока ДЗН по сравнению с контрольной группой на уровне ОНН на 9,6%, RPC – на 30,8%, Choroid/Disc – на 8,8% ($p < 0,05$) у больных с развитой стадией ПОУГ.

Снижение индекса кровотока и разности его значений в зависимости от глубины исследования свидетельствует об изменениях микроциркуляции ДЗН при ПОУГ на всех уровнях сегментации кровотока.

Показано достоверное снижение скоростных параметров кровотока в глазной артерии, центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) по результатам исследования кровотока методом УЗДГ в режиме ЦДК у 51 пациента (101 глаз) с начальной и развитой стадиями ПОУГ. Установлены корреляционные связи между показателями УЗДГ и ОКТА (таблица 2).

Таблица 2. Корреляционные связи индекса кровотока ДЗН (ОКТА) и параметров ретробульбарного артериального кровотока (УЗДГ с ЦДК) у больных ПОУГ, ρ (p)

Параметры кровотока	Vitreous	RPC	Choroid/Disc
ГА Vsist			-0,298 (p=0,03)##
ЦАС PI		0,361 (p=0,008)#	
ЗКЦА лат. Vmean		0,334 (p=0,015)##	
ЗКЦА лат. IR	0,352 (p=0,014)**	0,327 (p=0,023)**	
ЗКЦА лат. PI			0,319 (p=0,027)**

Примечания: коэффициенты корреляции при начальной стадии ПОУГ: * – корреляция значима на уровне 0,01, ** – корреляция значима на уровне 0,05; коэффициенты корреляции при развитой стадии ПОУГ: # – корреляция значима на уровне 0,01, ## – корреляция значима на уровне 0,05

У больных с начальной и развитой стадиями ПОУГ наибольший уровень корреляций индекса кровотока диска зрительного нерва с показателями ретробульбарного кровотока был обнаружен на уровне сплетений слоя нервных волокон сетчатки перипапиллярно, что свидетельствует о высокой значимости измерений кровотока в диагностике нарушений микроциркуляции на данном уровне ДЗН. Диагностическая ценность ОКТА при обследовании пациентов с начальной стадией ПОУГ подтвердили показатели чувствительности и специфичности метода на уровне RPC (63,3% и 65,6%, соответственно) и ONH (81,25% и 57,2%).

Включение дополнительных методов исследования в модель диагностики ПОУГ на выборке 348 пациентов, построенной на основании регрессионного анализа, позволило улучшить ее качество: чувствительность – на 10,67%, специфичность – на 1,03%.

Сопутствующая соматическая патология у пациентов с ПОУГ

С целью анализа сопутствующей соматической патологии проведено обследование 624 пациентов с ПОУГ различных стадий (1199 глаз) и 161 лиц (322 глаза) без глаукомы. Изучена структура сопутствующей соматической патологии у пациентов с ПОУГ. На первом месте – заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия – в 46,95% случаев, атеросклероз – 30,61%, ИБС – 21,31%, нарушения мозгового кровообращения – 15,38%), на втором – эндокринная патология (сахарный диабет – в 12,42% случаев, заболевания щитовидной железы – 7,45%), на третьем – заболевания опорно-двигательной системы (19,07%). Отмечена тенденция преобладания бремени изученной коморбидной патологии у пациентов с ПОУГ по мере увеличения возраста и в сравнении с показателями контрольной группы.

Установлено достоверное различие интегрального показателя – индекса коморбидности по М. Чарлсону – у больных ПОУГ с группой контроля ($p < 0,001$). Увеличение индекса коморбидности является закономерным проявлением возрастных изменений вследствие прогрессирования атеросклеротических и дистрофических изменений и развития клинически ассоциированных состояний у пациентов с ПОУГ. По данным многофакторного анализа этот показатель явился значимым фактором при

расчете риска развития заболевания и деления пациентов на фенотипы ($p < 0,05$).

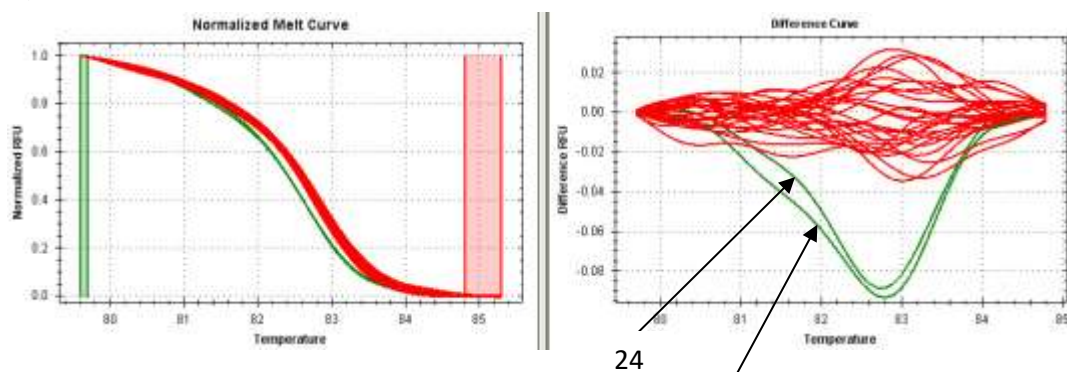
Мутации в генах *MYOC*, *WDR 36*, *NTF*, *OPTN*, *CYP1B1* у пациентов с ПОУГ

Идентификация мутаций в генах *MYOC*, *WDR36*, *NTF4* и *OPTN* проведена у 611 неродственных пациентов с диагнозом ПОУГ и 435 лиц без глаукомы, мутации в гене *CYP1B1* – на выборке из 215 неродственных пациентов с диагнозом ПОУГ и 250 лиц без глаукомы. В гене *MYOC* была выявлена мутация p.Q368X (с.1102C>T) в гетерозиготном состоянии у 8 неродственных пациентов (4 мужчин и 4 женщин) от 55 до 78 лет (16 глаз с ПОУГ), что составило 1,3% обследованных семей с ПОУГ из РБ (рис. 3, 4).

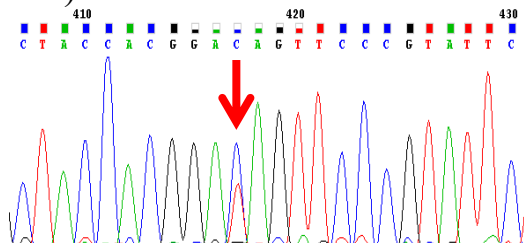
А)



Б)



В1)



В2)

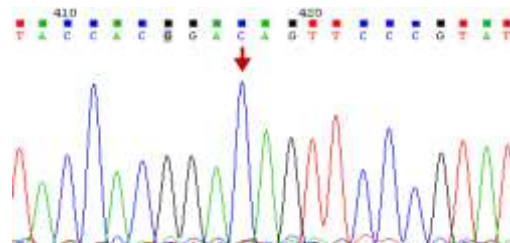


Рисунок 3. Детекция мутации p.Q368X (с.1102C>T) в гене *MYOC*: А) Электрофореграмма ПЦР-ПДФ-анализа образцов ДНК пациентов ПОУГ (рестриктаза TaalI): дорожка 4 – образец ДНК, содержащий мутацию p.Q368X (с.1102C>T) в гетерозиготном состоянии; 1,2,3,5,6,7,9 – образцы без мутаций, дорожка 8 – образец, не обработанный рестриктазой TaalI; Б) Анализ кривых плавления с высоким разрешением в реальном времени; В) Сиквенограммы участка гена *MYOC*: В1) – сиквенограмма участка гена *MYOC*, содержащая инсерцию p.Q368X (с.1102C>T); В2) – сиквенограмма участка гена *MYOC* без инсерции

Общий вклад идентифицированной мутации p.Q368X (с.1102С>Т) в гене *MYOC* у пациентов с ПОУГ составил 0,65%. В контрольной группе данная мутация была идентифицирована в гетерозиготном состоянии только у 1 индивида (0,23%).

Клиническая картина пациентов с мутацией p.Q368X (с.1102С>Т) в гене *MYOC* отличалась многообразием и характеризовалась манифестацией ПОУГ до 60 лет – у 6 пробандов, поздней (после 60 лет) – у 2. Семь пациентов (87,5%) отмечали наличие глаукомы у ближайших (мать, отец, сестра) родственников. Начальная стадия заболевания была определена на 7, II – на 7, III – на 2 глазах. За период наблюдения (от 2 до 4 лет) у 6 пациентов (на 12 (75%) глазах) установлено прогрессирование глаукомной оптической нейропатии, у остальных отмечен стабильный характер глаукомного процесса.

В гене *WDR36* у пациентов ПОУГ были идентифицированы 4 мутации: с.940А>Т (p.Ile314Phe), с.1009G>Т (p.Ala337Ser), с.1156А>G (p.Arg386Gly) с частотой 0,16%; с.-4С>А (g.5114C>А) с частотой 0,32% и 3 полиморфных вариантов: rs7705304 (g.11392Т>G), rs13153937 (g.11438G>А), rs62376783 (с.488С>Т, p.Ala163Val), что отражено на рисунке 4.

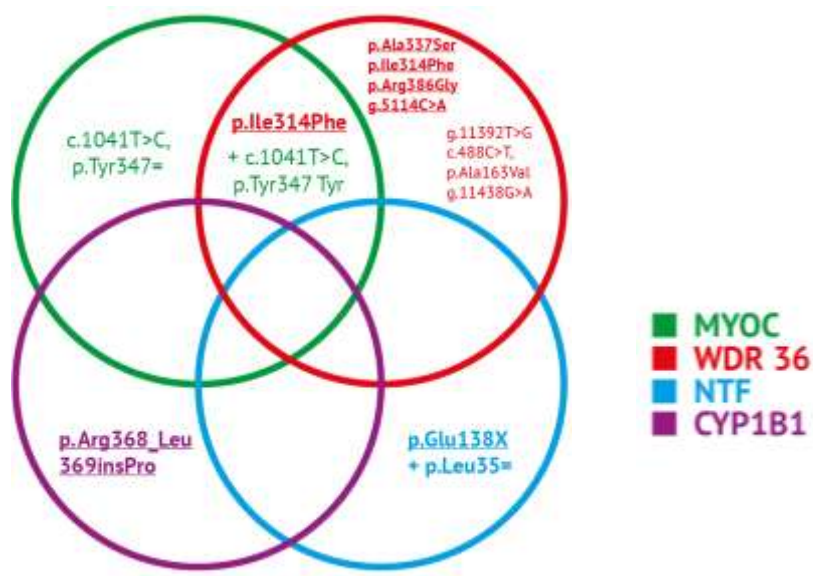


Рисунок 4. Мутации в генах *MYOC*, *WDR 36*, *NTF*, *CYP1B1* у пациентов с ПОУГ

При молекулярно-генетическом анализе 4 экзона в гене *WDR36* у одного пациента была обнаружена ранее не описанная в литературе мутация с.940А>Т (p.Ile314Phe) в гетерозиготном состоянии (0,16%). Клиническая картина ПОУГ с данной мутацией характеризовалась поздней манифестацией

стабилизированным течением за 2 года наблюдения. Моделирование мутации с.940A>T (p.Ile314Phe) в гене *WDR36* с помощью аналитических программ PolyPhen-2,0 ($p < 0,001$), PhD-SNP, Meta-SNP и I-Mutant Suite, продемонстрировало ее патогенность в отношении функции белка и снижения его стабильности, а также связь с заболеванием. В контрольной выборке у лиц без глаукомы мутация с.940A>T (p.Ile314Phe) в гене *WDR36* не была выявлена.

В гене *WDR36* у двух пациентов с ПОУГ нами впервые была обнаружена мутация с.1009G>T (p.Ala337Ser) в гетерозиготном состоянии. Данная мутация в литературе ранее не описана, частота ее составила 0,32%. Согласно данным аналитических программ мутация определена как нейтральная. Клиническая картина у 2 пробандов ПОУГ характеризовалась ранней манифестацией (в возрасте до 60 лет), отягощенной по глаукоме наследственностью, прогрессированием глаукомного процесса, несмотря на достижение целевого давления.

Вариант нуклеотидной последовательности с.1155C>A (p.Ile385=) в сочетании с мутацией с.1156A>G (p.Arg386Gly) в гетерозиготном состоянии в гене *WDR36* выявлен у одного пациента с ПОУГ. Мутация с.1156A>G (p.Arg386Gly) установлена впервые, и в литературе не описана. По базам данных аналитических программ данная мутация является патогенной, сопровождается снижением стабильности соответствующего белка. Пробанд – мужчина с мутациями с.1155C>A (p.Ile385=), с.1156A>G (p.Arg386Gly) в гене *WDR36* 70 лет, со стажем заболевания 13 лет и без отягощенной по глаукоме наследственности находился под наблюдением со II стадией ПОУГ на одном и III – на другом глазу. Течение заболевания характеризовалось прогрессирующим течением.

У двух пациентов с ПОУГ в гене *WDR36* были идентифицированы мутации (g.5114C>A) в гетерозиготном состоянии (частота мутации составила 0,32%) у 2 пробандов: женщины 61 и мужчины 80 лет (рис. 4). В контрольной выборке данная мутация не обнаружена. У пациентки с отягощенной по глаукоме наследственностью на обоих глазах была диагностирована I стадия ПОУГ с относительно стабильным характером заболевания на фоне проводимого в течении 6 лет медикаментозного лечения. Во втором случае у

пациента диагностирована ПОУГ III-II стадий (стаж заболевания – 13 лет) и медленно прогрессирующий характер глаукомного процесса.

В гене *NTF4* пациентов с ПОУГ нами были выявлены мутации с.412G>T (Glu138X) во втором экзоне у 3 пробандов женского пола с ПОУГ с частотой 0,49%. У одного пробанда заболевание характеризовалось ранней манифестацией и медленно прогрессирующим характером заболевания, у двоих – с отягощенной глаукомной наследственностью – поздней манифестацией (после 65 лет) и относительно стабильным течением глаукомного процесса.

В исследуемой выборке пациентов с ПОУГ не были выявлены мутации и полиморфные варианты гена *OPTN*.

На выборке из 215 неродственных пациентов с диагнозом ПОУГ и 250 лиц без глаукомы в гене *CYP11B1* была идентифицирована вставка трех нуклеотидов в третьем экзоне гена *CYP11B1*: с.1104_1105insCCT (p.Arg368_Leu369insPro) у 1 пациента в гетерозиготном состоянии, ее частота составила 0,47%. Данный случай характеризовался стабильным течением, ранней манифестацией заболевания и отягощенной по глаукоме наследственностью. Мутация не была обнаружена у лиц контрольной группы.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОТИПОВ ПОУГ НА ОСНОВЕ ПРИМЕНЕНИЯ МНОГОФАКТОРНОГО И КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗОВ

Оценка факторов риска развития ПОУГ по данным многофакторного дисперсионного анализа

На выборке из 348 пациентов (348 глаз) с ПОУГ различных стадий с помощью дискриминантного анализа на основе анамнестических, клинических, функциональных, морфометрических, гемодинамических, соматических и генетических исследований были выявлены наиболее значимые показатели, ассоциированные с заболеванием.

На следующем этапе исследования с помощью многофакторного анализа проведено ранжирование переменных, ассоциированных с развитием ПОУГ, в результате которого были установлены обобщенные преобразованные факторы. Они характеризовались наибольшими нагрузками для переменных: фактор 1 (16,75% общей дисперсии), 2 (9,53%), 3 (6,09%). Соотношения между

первыми двумя наиболее значимыми факторами и группами переменных на плоскости представлены на рисунке 5.

Факторы группируются на плоскости в определенные агломераты, определяющие их влияние на развитие ПОУГ. Наибольшей ассоциацией с заболеванием (фактор 1) характеризовались параметры, связанные со свойствами роговицы (ЦТР и КГ) и возрастными изменениями пациентов с ПОУГ: возраст, индекс коморбидности, наличие катаракты и ПЭС, интенсивность пигментации УПК – факторы возрастной инволюции, подтверждающие существенную роль возрастных изменений в патогенезе заболевания.

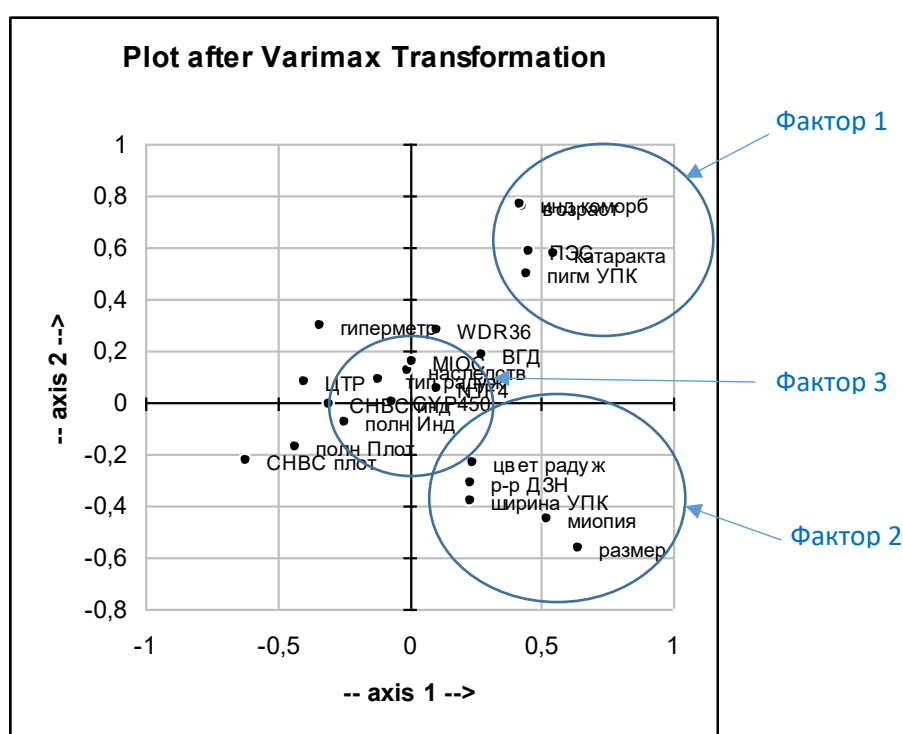


Рисунок 5. График нагрузок переменных на первый и второй преобразованные факторы у больных с ПОУГ в двухмерном пространстве

Отдельно сформирован агломерат (фактор 2), относящийся к морфометрическим и клиническим офтальмологическим характеристикам глазного яблока (размер ПЗО глаза, ширина УПК, размер ДЗН, цвет радужки и сопутствующая миопия слабой степени), характеризующий важную роль офтальмологических параметров у пациентов с ПОУГ.

Вблизи от точки пересечения осей и в пределах квадрата 0,2x0,2 расположились факторы, оказывающие меньшее влияние. Это переменные,

характеризующие кровоток ДЗН при ОКТА (фактор 3): индекс и плотность полнослойного уровня и слоя сплетения нервных волокон сетчатки, а также генетические показатели: наличие мутаций в генах *MYOC*, *NTF*, *CYP11B1* и отягощенный наследственный анамнез по глаукоме.

Оценка факторов риска развития ПОУГ по данным регрессионного анализа

С целью разработки математической модели прогнозирования развития ПОУГ с учетом выявленных в ходе многофакторного анализа наиболее значимых факторов – предикторов заболевания – был проведен многомерный линейный регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 3.

Таблица 3. Логит-модель регрессионного анализа с указанием значимых факторов риска развития ПОУГ

Параметры	Коэффициент регрессии (КР)	Станд. ошибка	P (достоверность КР)
Возраст	-0,1374	0,0628	0,0287
Наследственность	5,6799	2,1135	0,0072
Плотность RPC (ОКТА)	0,0867	0,0509	0,0888
ВГД	1,6774	0,3889	0,0000
Константа	-19,823	6,8793	0,0040
Коэффициент множественной корреляции Мак Фаддена 0,88			

Для каждого фактора был получен коэффициент регрессии, отражающий их удельный вклад в общем уравнении, а также установлен коэффициент множественной корреляции Мак Фаддена, характеризующий ассоциацию заболевания с совокупностью указанных признаков.

Представлена модель прогнозирования развития ПОУГ в зависимости от показателей факторов, достоверно ассоциированных с заболеванием:

DRR POAG = 5.679*HEREDITY - 0.087*RPC_DENSITY +1.677*IOP - 0.137*AGE - 19.823, где DRR POAG – коэффициент риска развития/development risk ratio ПОУГ, IOP – исходный уровень ВГД, HEREDITY – наличие глаукомы у родственников, AGE – возраст, RPC_DENSITY –

плотность сосудистого рисунка на уровне перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки, 19.823 – математическая константа.

Данная формула позволяет проводить расчеты риска развития ПОУГ у пациентов с подозрением на глаукому. Для этого в формулу подставляются численные значения уровня ВГД (в мм рт. ст.), возраста (лет) и плотности капилляров на уровне RPC (%). При наличии у пациента наследственности по глаукоме в формулу подставляется 1, при отсутствии – 0. Затем рассчитывают коэффициент риска развития глаукомы. Развитие ПОУГ прогнозируется при значении показателя DRR POAG более 0,5. Чувствительность представленной модели составила 97,92%; специфичность – 95,69%. Прогностическая оценка модели развития ПОУГ оказалась высокой и составила 87,99%, что подтверждает ее диагностическую ценность.

Определение фенотипов ПОУГ на основе кластерного анализа

Для группировки на отдельные фенотипы выборки из 348 больных ПОУГ использован комплекс статистических методов анализа 37 наиболее информативных показателей по каждому случаю наблюдения, которые характеризовали основные анамнестические, клинические, функциональные, морфометрические, гемодинамические и генетические особенности заболевания в соответствии с результатами проведенного факторного анализа.

С целью определения числа кластеров ПОУГ нами впервые был проведен иерархический кластерный анализ выборки пациентов с построением древовидной диаграммы, которая представляет всю совокупность объектов наблюдения по масштабированному расстоянию. Визуальный анализ полученных дендрограмм позволил установить, что оптимальным явилось формирование 4 кластеров. С помощью многофакторного анализа были вычислены значимые факторы в каждом из сформированных фенотипов.

На основании анализа количественных и качественных параметров, характеризующих ПОУГ и сопутствующую патологию, выделены 4 фенотипа заболевания с характерными для каждого из них наборами признаков, количественные характеристики которых отражены в таблице 4.

Таблица 4. Характеристика клинических и морфофункциональных офтальмологических показателей пациентов с ПОУГ по фенотипам, $M \pm \sigma$

Показатели	Фенотип 1 n=57	Фенотип 2 n=47	Фенотип 3 n=131	Фенотип 4 n=114	Контр. группа N=48	Сравнения между кластерами [#]
ВГД, мм рт.ст.	27,86±5,56**	25,82±3,02**	24,22±2,74**	25,01±3,22**	17,21±2,25	1-2, 1-3, 1-4
ЦТР, мкм	548,63±16,57	503,45±10,89**	536,70±12,55	571,62±12,97**	542,69±30,64	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
КГ	8,16±0,94**	8,09±1,3**	9,26±1,23*	9,89±1,34*	10,4±0,19	1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
ПЗО, мм	23,45±0,93	23,95±1,06*	23,55±0,75	23,26±0,8	23,45 ±0,95	1-2, 2-3, 3-4, 2-4
Показатели ОКТ						
RNFL μm thickness,	68,83±9,84**	78,2±15,21**	94,42±8,5**	94,85±8,64**	100,77±7,42	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4
Cup volume, mm^3	0,66±0,14**	0,58±0,19**	0,42±0,13	0,40±0,12	0,30±0,12	1-3, 1-4, 2-3, 2-4
Rim area, mm^2	0,66±0,22**	0,81±0,33**	1,2±0,29**	1,13±0,25**	1,46±0,28	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4
Disk area, mm^2	2,07±0,3	2,15±0,34	2,1±0,32	2,02±0,32	2,07±0,38	-
Cup/Disc area ratio	0,38±0,20**	0,37±0,27**	0,21±0,21*	0,20±0,18*	0,39±0,14	1-3, 1-4, 2-3, 2-4
GCC Av.th., μm	71,2±10,22**	77,48±13,04**	93,69±9,13**	91,64±6,69**	98,63 7,27	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4
FLV, %	9,13±4,81**	5,57±4,72**	1,4±1,6**	1,58±1,83**	0,29±0,46	-
GLV, %	23,84±10,44**	15,07±12,25**	5,09±4,91**	5,01±4,07**	1,61±1,83	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4
Показатели ОКТА						
ONH index	0,13±0,02**	0,13±00,01*	0,15±0,08	0,15±0,09	0,14±0,014	-
RPC index	0,04±0,02**	0,06±0,08**	0,07±0,05*	0,07±0,06*	0,15±0,1	1-4
ONH density %	96,27±3,17**	97,63±1,55*	98,31±1,78	98,53±1,10	98,65±1,26	1-2, 1-3, 1-4, 2-4
RPC density %	45,40±11,40**	53,45±12,76**	65,83±9,37*	66,62±7,58*	70,44±5,59	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4
Показатели КП						
MD, dB	-11,85±3,59**	-9,18±4,71**	-4,41±2,64**	-4,34±2,55**	-0,54±1,78	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4
PSD, dB	6,19±5,32**	5,6±5,74**	1,96±1,84**	1,85±1,45**	0,75±0,71	1-3, 1-4, 2-3, 2-4

Примечания: * – достоверность различий по сравнению с контролем по Т-критерию Стьюдента для независимых выборок при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,001$;

– достоверность различий при множественных сравнениях показателей кластеров между собой с определением апостериорного критерия по Гохбергу при $p < 0,05$

Основные характеристики фенотипов (кластеров) пациентов с ПОУГ представлены в таблице 5.

Таблица 5. Характеристики фенотипов пациентов с ПОУГ

I фенотип Возраст-ассоциированный, с высоким уровнем ВГД	II фенотип С высокой частотой миопии, «тонкой» роговицей»	III фенотип Средне-возрастной, наследственно обусловленный, с ГНД	IV фенотип Средне-возрастной, с «толстой» роговицей
<ul style="list-style-type: none"> • старший возраст, (69,71±8,03 лет) • манифестация заболевания в старшем возрасте (62,90±7,46 лет) • высокий индекс коморбидности (4,63±1,4) • высокая доля сопутствующих заболеваний – катаракты (82,56%) • исходный уровень ВГД (27,86±5,56 мм рт. ст.) • ЦТР в пределах средних значений (548,63±16,57 мкм) • низкий КГ (8,16±0,94) • частота ПЭС высокая (63,15 %) • интенсивная пигментация УПК (52,63%) • размер передне-задней оси глаза 23,45±0,93 • выраженные морфофункциональные изменения сетчатки и ЗН • выраженные нарушения микроциркуляции ДЗН • связь с мутациями в гене <i>WDR36</i> (10,52%) 	<ul style="list-style-type: none"> • старший возраст (64,28±10,39 лет) • манифестация заболевания в среднем возрасте (59,3±9,5 лет) • высокий индекс коморбидности (4,23±1,62) • сопутствующие заболевания: миопия (40,43%), катаракта (68,09%) • исходный уровень ВГД (25,82±3,02 мм рт. ст.) • ЦТР ниже средних значений, «тонкая» (503,45±10,9 мкм) • низкий КГ (8,09±1,3) • высокая частота ПЭС (42,55%) • размер передне-задней оси глаза 23,95±1,06 мм • выраженные морфофункциональные изменения сетчатки и ЗН • выраженные нарушения микроциркуляции ДЗН • связь с мутациями в гене <i>MYOC</i> (8,52% случаев) 	<ul style="list-style-type: none"> • средний возраст (58,08 ±9,16 лет) • манифестация заболевания в среднем возрасте (55,89±8,04 лет) • преобладают женщины (82,44%) • исходный уровень ВГД (24,22±2,74 мм рт. ст.) • пациентов с исходно нормальным уровнем ВГД 24,42% • ЦТР в пределах средних значений (536,70±12,55 мкм) • размер передне-задней оси глаза 23,55±0,75 мм • умеренные морфофункциональные изменения сетчатки и ЗН • умеренные нарушения микроциркуляции ДЗН • наследственность, отягощенная по глаукоме 	<ul style="list-style-type: none"> • средний возраст (59,39±9,37 лет) • манифестация заболевания в среднем возрасте 57,19±8,58 лет • исходный уровень ВГД (25,01±3,22 мм рт. ст.) • ЦТР выше средних значений, «толстая» (571,62±12,97 мкм) • частота ПЭС умеренная (28,94%) • размер передне-задней оси глаза 23,26±0,8 мм • умеренные морфофункциональные изменения сетчатки и ЗН • умеренные нарушения микроциркуляции ДЗН

Примечание: выделены наиболее значимые для фенотипов факторы

Определены факторы, отражающие стабильные параметры полученных кластеров, инвариантные к внутрикластерной изменчивости.

Следует подчеркнуть, что разделение на фенотипы не заменяет, а дополняет существующие классификации глаукомы. Перспективной представляется персонализированная диагностика ПОУГ с учетом выделенных клинических фенотипов в отношении определения алгоритмов ведения пациентов с данным заболеванием.

Течение глаукомного процесса в отдаленные сроки наблюдения в зависимости от принадлежности к четырем фенотипам заболевания

В определенных четырех кластерах у 158 пациентов с ПОУГ был проведен анализ стабилизации глаукомного процесса в динамике за 24 месяца с учетом достижения давления цели на фоне гипотензивной терапии, лазерного или хирургического вмешательств, а также приверженности к лечению (таблица 7). Критериями стабилизации или прогрессирования глаукомного процесса служили морфофункциональные показатели (Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная», утв. Минздравом России, 2020 г.).

Таблица 7. Динамика глаукомного процесса на фоне лечения у пациентов различных фенотипов, абс. (%)

Фенотипы	Медикаментозная терапия		Лазерное хирургическое лечение	Комплаенс		Прогрессирование ПОУГ
	Монотерапия	Комбинированные ЛС		Удовлетворительный	Неудовлетворительный	
1 (n=46)	9 (19,57)#	37 (80,43)#	3 (6,52)	27 (58,7)	19 (41,3)	13 (28,26)
2 (n=32)	15 (46,9)*	17 (53,13)*	3 (9,37)	21 (65,63)	11 (34,38)	8 (25,0)
3 (n=38)	24 (63,16)**	14 (36,84)**	1 (2,63)	26 (68,42)	12 (31,58)	6 (15,79)
4 (n=42)	30 (71,43)**#	12 (28,57)**#	-	25 (59,52)	17 (40,47)	5 (11,9)*
Итого (n=158)	78 (49,37)	80 (50,63)	7 (4,43)	99 (62,66)	59 (37,34)	32 (20,25)

Примечания: * – достоверность различий по сравнению с 1 фенотипом по критерию χ^2 Пирсона при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,001$; # – достоверность различий по сравнению со 2 фенотипом по критерию χ^2 Пирсона при $p < 0,05$

В динамике за 24 месяца установлена тенденция прогрессирования глаукомного процесса у пациентов исследуемых кластеров: максимальная – у лиц I фенотипа с исходно неблагоприятным фоном по возрасту, функциональному состоянию глаз и сопутствующей соматической патологии.

Целесообразно учитывать эффективность лечения, комплаентность, стабилизацию глаукомного процесса в динамике при определении стратегии персонализированного ведения пациентов с ПОУГ, которая подразумевает базовое обследование и лечение в соответствии с тезисами рекомендаций «Клинические рекомендации» (2020 г.) с учетом фенотипов заболевания.

Так, пациентам первого фенотипа целесообразно проводить более частые осмотры офтальмологом при нестабильном течении заболевания, раннее назначение комбинированной терапии местными гипотензивными средствами и хирургического лечения. Рекомендуется ведение пациентов данного фенотипа совместно с врачом общей практики с коррекцией сопутствующих соматических нарушений.

В программу ведения пациентов второго и четвертого фенотипов обосновано включение дополнительных офтальмологических методов мониторинга (двунаправленной аппланационной тонометрии, ОКТ и ОКТА) для адекватной оценки состояния уровня ВГД и микроциркуляции сетчатки и ДЗН. При этом в терапии второго фенотипа желательно активно использовать местные препараты комбинированного действия.

В стратегию ведения пациентов третьего фенотипа целесообразно включать мониторинг с помощью дополнительных методов обследования (ORA, ОКТА), а также выявление факторов риска развития ПОУГ у родственников пробанда с обследованием по программе «диагностика глаукомы».

Построение модели дерева решений кластеризации ПОУГ

С целью определения принадлежности лиц с ПОУГ к одному из четырех клинических фенотипов на основании множества отличительных признаков выборки из 348 пациентов (348 глаз) с помощью системы индуктивного вывода правил с применением программного средства «See5» нами был создан автоматизированный алгоритм – «Модель дерева решений кластеризации

пациентов с ПОУГ», который предсказывает отнесение представленного случая к одному из 4-х кластеров.

Алгоритм персонализированной диагностики и ведения пациентов с ПОУГ

На основании проведенных исследований предложен алгоритм диагностики ПОУГ и дальнейшего ведения пациентов с данным заболеванием, который включает комплекс клиничко-инструментальных и генетических исследований, рекомендации по подбору индивидуальной программы лечения и мониторинга ПОУГ в соответствии с клиническими фенотипами (рис. 8).

Алгоритм условно можно разделить на три этапа. Первый – диагностический, который включает в себя стандартное офтальмологическое обследование пациентов и применение дополнительных методов исследования (двунаправленной аппланационной тонометрии, ОКТА, микропериметрии), проведение генетического обследования лиц с отягощенным по глаукоме анамнезом и/или подозрением на наследственный характер заболевания.

Второй этап алгоритма включает выявление факторов и степени риска развития ПОУГ у пациентов с подозрением на глаукому с применением формулы, основанной на расчетах регрессионного анализа, а также в процессе диагностического поиска с помощью автоматизированного алгоритма – «Модели дерева решений кластеризации пациентов с ПОУГ».

Третий этап алгоритма подразумевает персонализированную стратегию ведения пациентов с ПОУГ, которая включает динамическое наблюдение и лечение в соответствии с клиническими рекомендациями и с учетом определенного фенотипа.

Данные общеклинической диагностики, основных и дополнительных офтальмологических методов исследования в целом представляют важную информацию, характеризующую особенности возникновения ПОУГ с выделением значимых факторов риска и определением его фенотипов, что является перспективным для разработки персонализированных подходов к диагностике и дифференцированному лечению данного заболевания.

Рис. 8. Алгоритм персонализированной диагностики и ведения пациентов с ПОУГ



ВЫВОДЫ

1. На основании комплексного обследования пациентов с ПОУГ определена высокая диагностическая значимость параметров основных и дополнительных методов исследования, ассоциированных с заболеванием и играющих важную роль в формировании клинических фенотипов, в том числе: двунаправленной аппланационной тонометрии (чувствительность метода 74,56%, специфичность – 96,88%), микропериметрии (чувствительность – 65,26%, специфичность – 81,63%), ОКТА (чувствительность метода на уровне RPC 63,3%, специфичность – 65,6%, на уровне ONH – 81,25% и 57,2%).
2. В результате молекулярно-генетического анализа пациентов с ПОУГ идентифицированы мутации: p.Q368X (c.1102C>T) в гене *MYOC* в гетерозиготном состоянии у 8 неродственных пациентов с ПОУГ, (частота мутации 1,3%). Данная мутация являлась мажорной и характеризовалась гетерогенностью клинических проявлений, манифестацией в возрасте до 60 лет и прогрессирующим характером глаукомной оптической нейропатии (75%), отягощенной по глаукоме наследственностью (87,5%), ее носительство может служить маркером риска развития заболевания.
3. Выявлены ранее не описанные у пациентов с ПОУГ мутации в гене *WDR36*: c.940A>T (p.Ile314Phe), c.1009G>T (p.Ala337Ser), c.1156A>G (p.Arg386Gly) в гетерозиготном состоянии.
4. На основании комплексного обследования пациентов с ПОУГ определены клинические, морфофункциональные и генетические факторы, ассоциированные с развитием заболевания. Разработано программное обеспечение, позволяющее стратифицировать пациентов на группы низкого и высокого рисков развития заболевания.
5. Представлена авторская модель прогнозирования развития ПОУГ с учетом наиболее значимых факторов риска (возраст, ВГД, отягощенная по глаукоме наследственность, плотность сосудистого рисунка ДЗН на уровне RPC по данным ОКТА) с чувствительностью 97,92% и специфичностью 95,69%.
6. С помощью кластерного анализа результатов клинических, функциональных, морфометрических и генетических показателей, характеризующих ПОУГ и сопутствующую патологию, определены 4 фенотипа заболевания: 1 – «Возраст-

ассоциированный, с высоким уровнем ВГД», 2 – «С высокой частотой миопии, «тонкой» роговицей», 3 – «Средневозрастной, наследственно обусловленный, с ГНД», 4 – «Средневозрастной, с «толстой» роговицей», характеризующие его гетерогенную природу.

7. Представлена модель дерева решений кластеризации пациентов с ПОУГ для определения одного из четырех фенотипов заболевания на основании результатов комплекса клинико-генетических исследований.

8. В результате оценки факторов риска развития и выделения четырех фенотипов ПОУГ разработан алгоритм персонализированной диагностики и дифференцированного ведения пациентов с различными фенотипами.

Практические рекомендации

1. В комплексной диагностике ПОУГ рекомендуется использовать дополнительные методы: двунаправленную аппланационную тонометрию, микропериметрию, ОКТА, выявляющие клинические, морфо-функциональные, гемодинамические нарушения для оценки степени риска развития заболевания и последующего разделения пациентов с ПОУГ на определенные фенотипы.

2. Для определения риска развития ПОУГ и формирования фенотипов заболевания рекомендуется проводить оценку сопутствующей соматической патологии с расчетом интегрального показателя – Индекса коморбидности.

3. Для определения рисков развития ПОУГ рекомендуются программы для ЭВМ «Оценка функционального риска возникновения первичной открытоугольной глаукомы», а также «Способ прогнозирования риска развития ПОУГ».

4. В целях проведения профилактических мероприятий в семьях высокого риска развития ПОУГ у ближайших родственников пробанда целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мажорной мутации p.Q368X (c.1102C>T) в гене *MYOC*.

5. Для оказания дифференцированной офтальмологической помощи больным с ПОУГ на основании совокупности клинических, функциональных, морфометрических и генетических показателей и сопутствующей патологии

рекомендуется определение фенотипов заболевания по предложенной нами методике.

6. С целью выбора адекватной методологии диспансерного наблюдения за пациентами с ПОУГ целесообразно использовать стратегии персонализированного ведения пациентов, разработанные на основе анализа клинико-функциональных, морфометрических и генетических показателей, характеризующих заболевание с учетом деления пациентов на фенотипы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Коллективные монографии:

1. Азнабаев, Б.М. Оптическая когерентная томография + ангиография в диагностике, терапии и хирургии глазных болезней / Б.М. Азнабаев, Т.Р. Мухамадеев, Т.И. Дибаяев. Соавт. 6 главы **А.Ш. Загидуллина**. – М.: Август Борг, 2019. – 352 с.: ил. Глава 6. ISBN 9785901053713.
2. Азнабаев, Б.М. Оптическая когерентная томография + ангиография глаза / Б.М. Азнабаев, Т.Р. Мухамадеев, Т.И. Дибаяев. Соавт. глав № 12,13 **А.Ш. Загидуллина**. – М.: Август Борг, 2015. – 248 с. Главы 12,13.
3. Габдрахманова, А.Ф. Частичная атрофия зрительного нерва: монография / А.Ф. Габдрахманова, **А.Ш. Загидуллина**, Г.Ш. Абизгильдина. – г. Уфа: «Венол», 2014. – 158 с.

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и зарубежные публикации:

1. Газизова, И.Р. К вопросу о нейродегенерации при глаукоме / И.Р. Газизова, **А.Ш. Загидуллина** // «Современные проблемы науки и образования». – 2013. – № 1. – С.6.
2. Джемилева, Л.У. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы / Л.У. Джемилева, **А.Ш. Загидуллина**, С.Л. Лобов, Д.Ю. Кузнецов, Р.Р. Хасанова, А.Р. Зайнитова, Р.Р. Валева, Э.К. Хуснутдинова // **Медицинская генетика**. – 2013. – № 8. – С.3-14.
3. **Загидуллина, А.Ш.** Тенденции стартовой местной гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы / **А.Ш. Загидуллина**, Е.И. Гумерова, Р.К. Игбаев, С.А. Кадырова, А.Р. Басырова // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2014. – № 2. – С.52-55.
4. Шарафутдинова, Н.Х. Заболеваемость населения г. Уфы первичной глаукомой в 2011-2013 гг. / Н.Х. Шарафутдинова, И.Р. Газизова, **А.Ш. Загидуллина**, А.Г. Ямлиханов, Д.М. Ал Немер // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2014. – № 2. – С.78-82.
5. Азнабаев, Б.М. Сравнительный анализ морфометрических параметров диска зрительного нерва у больных первичной открытоугольной глаукомой / Б.М. Азнабаев, **А.Ш. Загидуллина**, А.А. Александров, Р.Р. Саттарова, Р.А. Абраров // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2015. – № 2. – С.21-24.
6. Джемилева, Л.У. Молекулярно-генетические аспекты наследственных форм первичной открытоугольной глаукомы в Республике Башкортостан / **А.Ш. Загидуллина**, Р.Р. Саттарова, А.Р. Зайнитова, С.Л. Лобов, Р.Р. Хасанова, И.М. Хидиятова, Б.М. Азнабаев, Э.К. Хуснутдинова // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2015. – № 2. – С.27-30.
7. **Загидуллина, А.Ш.** О фенотипах первичной глаукомы / **А.Ш. Загидуллина** // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2015. – № 2. – С.162-165.
8. Азнабаев, Б.М. ОКТ-ангиография: количественная и качественная оценка микрососудистого русла заднего сегмента глаза / Б.М. Азнабаев, Т.Р. Мухамадеев, А.А. Александров, **А.Ш. Загидуллина**, Т.И. Дибаяев // **Катарактальная и рефракционная хирургия**. – 2015. – № 3. – С.4-9.

9. Азнабаев, Б.М. Количественная оценка микроциркуляции диска зрительного нерва у больных первичной открытоугольной глаукомой / Б.М. Азнабаев, А.А. Александров, **А.Ш. Загидуллина** // **Научно-практический журнал «Врач-аспирант»**. – 2015. – № 4.1 (71). – С.129-132.
10. Азнабаев, Б.М. Новые возможности ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы / Б.М. Азнабаев, **А.Ш. Загидуллина**, А.А. Александров // **Научно-практический журнал «Наука и бизнес: пути развития»**. – 2015. – № 6 (48). – С.149-152.
11. **Загидуллина, А.Ш.** Корреляционные связи параметра микроциркуляции диска зрительного нерва с показателями ретробульбарной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой / А.Ш. Загидуллина, А.А. Александров, А.Ф. Самигуллина, Б.М. Азнабаев // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2016. – № 1. – С.63-66.
12. **Загидуллина, А.Ш.** Эволюция понятия «глаукома» и классификация данного заболевания / А.Ш. Загидуллина // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2016. – № 1. – С.163-166.
13. Азнабаев, Б.М. Первичная инвалидность глаукомой населения Республики Башкортостан / Б.М. Азнабаев, **А.Ш. Загидуллина**, Д.Р. Рашитова // **Здоровье и образование в XXI веке**. – 2016. – № 11. – С.63-65.
14. Азнабаев, Б.М. Мультиинструментальный подход в диагностике первичной открытоугольной глаукомы / Б.М. Азнабаев, А.А. Александров, **А.Ш. Загидуллина** // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2016. – № 1. – С.54-56.
15. Азнабаев, Б.М. Анализ заболеваемости глаукомой населения Республики Башкортостан / Б.М. Азнабаев, **А.Ш. Загидуллина**, Д.Р. Рашитова // **Национальный журнал Глаукома**. – 2017. – Т. 16, № 1. – С.53-61.
16. Азнабаев, Б.М. Микроциркуляция диска зрительного нерва у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой нормального и повышенного внутриглазного давления / Б.М. Азнабаев, **А.Ш. Загидуллина**, А.А. Александров, Г.Р. Исмагилова, Р.Р. Саттарова // **Катарактальная и рефракционная хирургия**. – 2016. – № 3. – С.50-53.
17. **Загидуллина, А.Ш.** Особенности микроциркуляции и морфометрии диска зрительного нерва у больных глаукомой нормального давления / А.Ш. Загидуллина, Б.М. Азнабаев, А.А. Александров, Г.Р. Исмагилова, Р.Р. Саттарова // **РМЖ. Клиническая офтальмология**. – 2017. – № 1. – С.17-20.
18. Азнабаев, Б.М. Первичная и повторная инвалидность глаукомой населения Республики Башкортостан / Б.М. Азнабаев, **А.Ш. Загидуллина**, Д.Р. Рашитова // **Национальный журнал Глаукома**. – 2017. – № 2. – С.48-56.
19. Азнабаев, Б.М. Микропериметрия и морфометрические показатели диска зрительного нерва и макулярной области у больных первичной открытоугольной глаукомой / Б.М. Азнабаев, А.А. Александров, **А.Ш. Загидуллина**, Г.Р. Исмагилова, Р.Р. Саттарова // **Офтальмология**. – 2017. – № 15 (4). – С.341-346.
20. Лобов, С.Л. Анализ мутаций в гене CYP1B1 у пациентов первичной врожденной и первичной открытоугольной глаукомой / С.Л. Лобов, Р.Р. Хасанова, **А.Ш. Загидуллина**, И.С. Зайдуллин, Л.У. Джемилева, Э.К. Хуснутдинова // **Медицинская генетика**. – 2017. – № 6. – С.29-35.
21. **Zagidullina, A.Sh.** Our experience of using optical coherence tomography angiography in primary open angle glaucoma diagnostics / A.Sh. Zagidullina, A.A. Alexandrov, B.M. Aznabaev // **7th World Glaucoma Congress Abstract book**. – 2017. – P. 488.
22. **Загидуллина, А.Ш.** Влияние нарушений системной гемодинамики на развитие открытоугольной глаукомы / А.Ш. Загидуллина, А.Р. Нугманова // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2018. – № 2. – С.116-121.
23. **Zagidullina, A.Sh.** Molecular -genetic study of primary open-angle glaucoma in patients from Bashkortostan Republic / A. Zagidullina, B. Aznabaev, S. Lobov, L. Dzhemileva, R. Khasanova, A. Zainitova, E. Khusnutdinova // **13th EGS Congress Abstract book**. – 2018. – P. 179. <http://www.egs2018.org/sites/www.egs2018.org/files/documenti/egs2018-abstract-book.pdf>.

24. Нугманова, А.Р. Тонометрия у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с учетом индивидуальных морфометрических показателей глаза и биохимических свойств корнеосклеральной оболочки / А.Р. Нугманова, Б.М. Азнабаев, **А.Ш. Загидуллина**, М.А. Гизатуллина // **Практическая медицина**. – 2018. – Т. 6, № 9. – С.130-135.
25. Нугманова, А.Р. Основные маркеры дисфункции сосудистого эндотелия при первичной открытоугольной глаукоме (обзор) / А.Р. Нугманова, **А.Ш. Загидуллина** // **Саратовский научно-медицинский журнал**. – 2018. – Т. 14, № 4. – С.820-824.
26. Азнабаев, Б.М. Анализ и прогноз заболеваемости глаукомой взрослого населения Республики Башкортостан / Б.М. Азнабаев, **А.Ш. Загидуллина**, Э.В. Фахретдинова // **Саратовский научно-медицинский журнал**. – 2018. – Т. 14, № 4. – С.825-828.
27. **Загидуллина, А.Ш.** Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и первичной открытоугольной глаукомы (обзор) / А.Ш. Загидуллина, Э.А. Латыпова, А.Р. Нугманова // **Саратовский научно-медицинский журнал**. – 2018. – Т. 14, № 4. – С.949-953.
28. **Загидуллина, А.Ш.** Преимущества применения динамической двунаправленной аппланационной тонометрии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы / А.Ш. Загидуллина, Б.М. Азнабаев, И.А. Лакман, Р.Р. Исламова, Р.Р. Саттарова // **Российский офтальмологический журнал**. – 2019. – Т. 12, № 2. – С.12-17. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-12-17.
29. Азнабаев, Б.М. Взаимосвязи между биомеханическими свойствами корнеосклеральной оболочки и морфометрическими показателями глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / Б.М. Азнабаев, **А.Ш. Загидуллина**, И.А. Лакман, Р.Р. Исламова, Р.Р. Саттарова // **Офтальмология**. – 2019. – № 3. – С.335-343.
30. **Zagidullina, A.Sh.** Microperimetry in Primary Open-Angle Glaucoma Diagnosis / A.Sh. Zagidullina, B.M. Aznabaev, A.A. Aleksandrov // **ECronicon Ophthalmology RCO.01**. – 2019: 01-03. <https://www.ecronicon.com/rco19/pdf/ECOP-01-RCO-01.pdf>.
31. Нугманова, А.Р. Показатели микроциркуляции диска зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме / А.Р. Нугманова, **А.Ш. Загидуллина**, А.М. Жуматаева, В.В. Мунасыпова // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2020. – № 4. – С.73-75.
32. **Загидуллина, А.Ш.** Синдром пигментной дисперсии и пигментная глаукома / А.Ш. Загидуллина, Р.Р. Ямгутдинов, Л.И. Гилемзянова, В.У. Галимова // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2020. – № 4. – С.103-107.
33. Азнабаев, Б.М. Первичная инвалидность вследствие глаукомы в Республике Башкортостан за 2014-2019 годы / Б.М. Азнабаев, **А.Ш. Загидуллина**, Э.В. Фахретдинова, А.А. Арсланова // **Национальный журнал Глаукома**. – 2021. – № 1. – С.39-46.
34. Азнабаев, Б.М. Инвалидность вследствие глаукомы в Республике Башкортостан за 2014-2019 годы / Б.М. Азнабаев, **А.Ш. Загидуллина**, А.А. Арсланова // **Национальный журнал Глаукома**. – 2021. – № 2. – С.44-50.
35. **Zagidullina A.Sh.** Primary Open-angle Glaucoma Combined with Concomitant Somatic Pathology / A.Sh. Zagidullina, B.M. Aznabaev // **Russian Open Medical Journal**. – 2021 – 10: Volume 10. Issue 4. DOI: 10.15275/rusomj.2021.0417
36. **Загидуллина, А.Ш.** Факторный анализ риска развития первичной открытоугольной глаукомы / Загидуллина А.Ш., Азнабаев Б.М., Зулкарнеев Р.Х // **Вестник офтальмологии**. – 2022. – № 1. – С. 23-30.

Учебные пособия:

1. Азнабаев, Б.М. Микроциркуляция диска зрительного нерва у больных глаукомой: учебное пособие / Б.М. Азнабаев, А.А. Александров, **А.Ш. Загидуллина**. – Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2019. – 74 с.
2. Азнабаев, Б.М. Лечение первичной глаукомы: учебное пособие / Б.М. Азнабаев, **А.Ш. Загидуллина**, Э.А. Латыпова, Р.А. Батыршин, А.Р. Нугманова. – Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2019. – 77 с.

Патенты и свидетельства о регистрации электронных ресурсов РФ:

1. Патент РФ № 2014107633/15(012108) от 07.12.2015 г. «Способ выявления мутации p.Q368X в гене миоцилина (MYOC), вызывающей развитие первичной открытоугольной глаукомы» (Джемилева Л.У., Лобов С.Л., Зайнитова А.Р., **Загидуллина А.Ш.**, Саттарова Р.Р., Хусаинова Р.И., Ахметова В.Л., Хидиятова И.М., Карунас А.С., Хуснутдинова Э.К.).
2. Свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017619685 от 01.09.2017 г. «Оценка функционального риска возникновения первичной открытоугольной глаукомы» (Азнабаев Б.М., **Загидуллина А.Ш.**, Лакман И.А., Исламова Р.Р., Вахрамеев А.Ю.).
3. Свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019613358 от 13.03.2019 г. «Скоринг развития первичной открытоугольной глаукомы» (Азнабаев Б.М., **Загидуллина А.Ш.**, Лакман И.А., Исламова Р.Р., Вахрамеев А.Ю.).
4. Свидетельство РФ о регистрации электронного ресурса в ОФЭРНиО № 24812 от 21.06.2021 г. «Алгоритм адаптации и обучения базы знаний в системе поддержки принятия решений». «Хроники ОФЭРНиО» (152). – 2022. – №1. – с. 63 (Черняховская Л.Р., Никулина Н.О., **Загидуллина А.Ш.**).
5. Патент РФ № 2752031 от 22.07.2021 г. «Способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы» (Азнабаев Б.М., **Загидуллина А.Ш.**, Лакман И.А., Исламова Р.Р.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВГД – внутриглазное давление
Ген *CYP11B1* – цитохрома 450
Ген *MYOC* – миоцилина
Ген *NTF4* – нейротрофина
Ген *OPTN* – оптиневрина
Ген *WDR36* – семейства G-белка, содержащего 36 WDR -повторов
ГКС – ганглиозные клетки сетчатки
ДЗН – диск зрительного нерва
ДР – дерево решений
ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии
ИК – индекс оценки коморбидности
КГ – корнеальный гистерезис
ОКТ – оптическая когерентная томография
ОКТА – оптическая когерентная томография с ангиографией
ПЗО – передне-задняя ось
ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома
ПЭС – псевдоэксфолиативный синдром
СНВС – слой нервных волокон сетчатки
ССГ – синдром сухого глаза
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
УПК – угол передней камеры
ФРР – фактор резистентности роговицы
ЦДК – цветное доплеровское картирование
ЦЛВЗ – Центр лазерного восстановления зрения
ЦТР – центральная толщина роговицы
AvTh – average threshold
DRR – development risk ratio
MI – macular integrity
MD – mean deviation – среднее отклонение
ONH – optic nerve head
ORA – Ocular Response Analyzer – анализатор биомеханических свойств глаза
PSD – pattern standart deviation – паттерн-стандартное отклонение
RPC – radial peripapillary capillaries