https://doi.org/10.17116/oftalma2018134335

Прогнозирование вероятности развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы методом регрессионного моделирования

В.Г. ЛИХВАНЦЕВА[1], В.А. СОКОЛОВ[2], О.Н. ЛЕВАНОВА[2], И.В. КОВЕЛЕНОВА[3]

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства России, Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация; [2]Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Высоковольтная ул. 9, Рязань, 390026, Российская Федерация; [3]ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница им. С.П. Боткина», ул. Третьего Интернационала, 7, Ульяновск, 432017, Российская Федерация

Прогнозирование клинического течения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) с целью профилактики слепоты и стабилизации патологического процесса является одним из приоритетных направлений в решении проблемы. Простые статистические методы корреляционного анализа представляют информацию о глубине связи каждого из факторов риска, но не указывают на суммарную результативность этих факторов в персонализированной комбинации. Исследование взаимосвязи факторов риска является предметом корреляционно-регрессионного анализа. Уравнение регрессии представляет собой зависимость математического ожидания результирующего признака от совокупности факторных признаков. **Цель** — разработка технологии прогнозирования вероятности развития и прогрессирования ПОУГ на основе персонализированной комбинации факторов риска методом многомерного линейного регрессионного анализа. **Материал и методы.** Материалом для настоящего исследования служили 66 пациентов (132 глаза) (23 женщины и 43 мужчины) с впервые выявленной ПОУГ. В контрольную группу вошли 14 пациентов (8 мужчин и 6 женщин). Офтальмологическое обследование дополняли биохимическим исследованием слезной жидкости. Определяли концентрацию матриксных металлопротеиназ (ММП): ММП-2 и ММП-9 в слезной жидкости обоих глаз «сэндвич» — методом твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты.** На основе экспертной оценки клинико-инструментальных показателей, отражающих гидродинамические нарушения (коэффициент легкости оттока — C, объем секреции внутриглазной жидкости — F, флюктуация внутриглазного давления), персонализированных морфометрических показателей сетчатки (средняя толщина сетчатки в макуле) и концентрации ММП-2 и ММП-9 в слезе разработаны регрессионные уравнения и многомерные пошаговые логистические модели, позволяющие рассчитать риск вероятности развития и прогрессирования ПОУГ. **Заключение.** Представленные регрессионные уравнения являются высокоинформативным и надежным инструментом для изучения вектора воздействия и оценки «силы» патогенного потенциала независимых факторов риска в сложившейся персонализированной комбинации.

Ключевые слова: *первичная открытоугольная глаукома, регрессионные уравнения, матриксные металлопротеиназы.*

Predicting the probability of development and progression of primary open angle glaucoma by regression modeling

V.G. LIKHVANTSEVA[1], V.A. SOKOLOV[2], O.N. LEVANOVA[2], I.V. KOVELENOVA[3]

[1]Institution of Advanced Training of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 91 Volokolamskoe Highway, Moscow, Russian Federation, 125310; [2]Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Public Health of the Russian Federation, 9 Vysokovoltnaya St., Ryazan, Russian Federation, 390026; [3]Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, 7 Tret'ego Internacionala St., Ulyanovsk, Russian Federation, 432017

Prediction of the clinical course of primary open-angle glaucoma (POAG) is one of the main directions in solving the problem of vision loss prevention and stabilization of the pathological process. Simple statistical methods of correlation analysis show the extent of each risk factor's impact, but do not indicate the total impact of these factors in personalized combinations. The relationships between the risk factors is subject to correlation and regression analysis. The regression equation represents the dependence of the mathematical expectation of the resulting sign on the combination of factor signs. **Purpose:** to develop a technique for predicting the probability of development and progression of primary open-angle glaucoma based on a personalized combination of risk factors by linear multivariate regression analysis. **Material and methods.** The study included 66 patients (23 female and 43 male; 132 eyes) with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. The control group consisted of 14 patients (8 male and 6 female). Standard ophthalmic examination was supplemented with biochemical study of lacrimal fluid. Concentration of matrix metalloproteinase MMP-2 and MMP-9 in tear fluid in both eyes was determined using «sandwich» enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. **Results.** The study resulted in the development of regression equations and step-by-step multivariate logistic models that can help calculate the risk of development and progression of POAG. Those models are based on expert evaluation of clinical and instrumental indicators of hydrodynamic disturbances (coefficient of outflow ease — C, volume of intraocular fluid secretion — F, fluctuation of intraocular pressure), as well as personalized morphometric parameters of the retina (central retinal thickness in the macular area) and concentration of MMP-2 and MMP-9 in the tear film. **Conclusion.** The newly developed regression equations are highly informative and can be a reliable tool for studying of the influence vector and assessment of pathogenic potential of the independent risk factors in specific personalized combinations.

Keywords: *primary open-angle glaucoma, regression equations, matrix metalloproteinase.*

© Коллектив авторов, 2018

Для корреспонденции:
Леванова Ольга Николаевна — очный аспирант кафедры глазных и ЛОР болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
e-mail: levanova.olga2013@yandex.ru

Глаукома — тяжелое нейродегенеративное заболевание, приводящее к необратимой слепоте. Доля первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) составляет 90% всех ее форм, половина из них остаются недиагностированными. ПОУГ относят к мультифакторным заболеваниям с пороговым эффектом [1]. В развитии ПОУГ играют роль наследственность, сердечно-сосудистые нарушения и нарушения гидродинамики глаза, пожилой возраст, расовая принадлежность, наличие высоких аметропий и др. Так, вероятность развития глаукомы при наследственной предрасположенности возрастает в 1520 раз. При увеличении офтальмогипертензии на 1 мм рт.ст. вероятность глаукомы повышается на 10% [2]. Известно, что нестабильно меняющийся уровень внутриглазного давления (ВГД) в связи с неравномерными гидродинамическими нагрузками на решетчатый каркас зрительного нерва является более сильным фактором развития глаукомы, чем стабильно повышенное его значение. Указанные факторы риска могут встречаться в различных сочетаниях у пациента. Их патогенный потенциал и вектор воздействия будут меняться в зависимости от индивидуальной комбинации и, соответственно, определять прогноз манифестации ПОУГ или характер клинического течения заболевания.

Прогнозирование клинического течения заболевания с целью профилактики слепоты и стабилизации патологического процесса является одним из приоритетных направлений в решении проблемы глаукомы. В этом аспекте молекулярные маркеры, отражающие молекулярный гомеостаз и его нарушения в условиях непрерывного воздействия персонализированной комбинации патогенных факторов или факторов риска, представляются не менее перспективными, чем возрастной или гендерный фактор. В активной разработке находится поиск биомаркеров ПОУГ, позволяющих прогнозировать вероятность развития заболевания и характер его индивидуального течения [3]. Так, публикации последних лет посвящены изучению роли матриксных металлопротеиназ (ММП) [4] в повреждении трабекулы [5], индукции апоптоза [6—8] и нейродегенеративных процессов в зрительном анализаторе [9], ремоделирование решетчатой пластины склеры и области диска зрительного нерва (ДЗН) [10]. Доказана гиперэкспрессия ММП при глаукоме в трабекулярной сети [11], в шлеммовом канале [12], в сетчатке [13].

Простые статистические методы корреляционного анализа представляют информацию о глубине связи каждого из факторов риска, но не указывают на суммарную результативность этих факторов в персонализированной комбинации у того или иного больного. Исследование взаимосвязи этих признаков/факторов является предметом корреляционно-регрессионного анализа. Такой анализ включает в себя подбор вида математической модели (уравнения регрессии), поиск параметров оптимального уравнения и оценку адекватности выбранной модели. Уравнение регрессии представляет собой *зависимость* математического ожидания *результирующего признака от совокупности факторных признаков*.

Метод регрессионного моделирования нашел свое применение в офтальмологии. В основе работ В.Н. Алексеева и В.В. Агафоновой лежит математический способ прогнозирования риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии [14] и развития ОУГ на глазах с псевдоэксфолиативным синдромом [15] на основании многофакторного корреляционно-регрессионного анализа.

Цель исследования — разработка технологии прогнозирования вероятности развития и прогрессирования ПОУГ на основе персонализированной комбинации факторов риска методом многомерного линейного регрессионного анализа.

Материал и методы

Материалом для настоящего исследования служили 66 пациентов (132 глаза) (23 женщины и 43 мужчины) с впервые выявленной ПОУГ (Код МКБ-10: H-40.1). Из них на 34 (26%) глазах выявлена I стадия, на 35 (26,5%) — II стадия, на 35 — III стадия, и на 16 (12%) — IV. На 12 (9,09%) глазах заболевание еще не проявилось.

Учитывая билатеральный характер заболевания и незыблемость прогноза в отношении парного глаза, эти глаза были выделены в отдельную группу — группу облигатного риска развития ПОУГ. Группа представляла особый интерес, поскольку находилась на грани «здоровья» и болезни. Появлялась возможность выявить и описать дифференцированную динамику корреляции, найти экспертные диагностические критерии, включая молекулярные маркеры, переходя от глаз с отсутствием ПОУГ (контроль) к глазам с облигатным риском ПОУГ, а затем к глазам с ПОУГ.

В контрольную группу вошли 14 пациентов (8 мужчин и 6 женщин, средний возраст 65,0±1,6 года), не имеющих родственников первой линии, страдающих глаукомой, с роговично-компенсированным внутриглазным давлением меньше 21 мм рт.ст., морфометрическими параметрами сетчатки и ДЗН, отсутствием дефектов полей зрения. По аналогии с ПОУГ, группа контроля была рандомизирована по гендерному признаку, возрасту, распространенности сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний, аметропиям.

Объем обследования больных соответствовал Федеральным стандартам диагностики ПОУГ. При постановке диагноза учитывали изменения ДЗН, выявляемые при офтальмоскопии (патологическое отклонение от нормы пропорций неврального ободка, глаукомная экскавация ДЗН, перипапиллярная атрофия, клиновидные дефекты в слое нервных волокон

сетчатки, примыкающие к краю ДЗН, геморрагии по краю ДЗН), периметрические дефекты полей зрения, выявляемые стандартной автоматизированной периметрией, повышенный офтальмотонус.

Критерием включения в исследование была впервые выявленная, нелеченая ПОУГ, критериями исключения — нормотензивная, закрытоугольная и псевдоэксфоллиативная глаукома, операции, травмы, воспалительные и аутоиммунные заболевания глаз в анамнезе, заболевания сетчатки и зрительного нерва, помутнение оптических сред глаза, затрудняющее осмотр глазного дна, аметропии средней и высокой степени, тяжелая соматическая патология (инфаркт миокарда, инсульт, флеботромбоз), острые заболевания печени и почек, нейроэндокринные и психические заболевания.

Всем пациентам проводили офтальмологическое обследование: визометрию, биомикроскопию, авторефрактометрию, офтальмоскопию, тонометрию, тонографию («GlauTest-60»), компьютерную периметрию («OCTOPUS 900», Швейцария), оптическую когерентную томографию (ОКТ, Stratus 3000, производитель «Zeiss», Германия).

Тонографией определяли истинное ВГД — Ро (в мм рт.ст.), коэффициент легкости оттока внутриглазной жидкости — С (в мм^3/мин/мм рт.ст.), минутный объем секреции внутриглазной жидкости — F (в мм^3/мин), объем вытесненной за время тонографии из передней камеры глаза внутриглазной жидкости — V (в мм^3), коэффициент Беккера (КБ).

В периметрии использовали стандартную пороговую программу 32, рекомендуемую в диагностике глаукомы. Пациентам с аномалиями рефракции и пресбиопией исследование проводили в условиях очковой коррекции для близи. Анализировали три основных показателя: *MD* (*mean deviation*) — среднее отклонение дефекта в анализируемой группе от возрастной нормы; *MS* (*mean sensitivity*) — среднюю внутригрупповую светочувствительность, *SLV* (*corrected loss variance*) — корректированную внутригрупповую вариабельность снижения светочувствительности (отражает выраженность очаговых изменений). Учитывали локализацию дефектов поля зрения и характер снижения светочувствительности.

Методом ОКТ оценивали параметры ДЗН и толщину слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в перипапиллярной зоне, толщину сетчатки в различных зонах, верифицируя признаки глаукомного ремоделирования. Данные представляли в виде стандартных протоколов сканирования макулы и ДЗН.

Обследование дополняли биохимическими исследованиями слезной жидкости (СЖ). Концентрацию ММП-2 и ММП-9 в СЖ обоих глаз определяли «сэндвич» — методом твердофазного иммуноферментного анализа. ММП-2 оценивали с помощью тест-набора фирмы «BCM Diagnostics», ММП-9 — с применением набора реактивов фирмы «Bander Medsystems». Чувствительность для ММП-2 составляла 0,047 нг/мл, для ММП-9 — 0,156 нг/мл.

В базу данных вошли более 400 анализируемых показателей, включая результаты исследований, формализованных *по «бинарному» принципу*: «0» — при отсутствии признака/фактора/симптома; «1» — при его наличии (наследственность, пол, результаты физикального исследования, некоторые инструментальные показатели); *количественные показатели* — результаты иммунобиохимических исследований, данные инструментальных методов диагностики, а также иные факторы, например возраст, стаж заболевания.

На основе современных методов медицинской статистики был разработан ряд моделей, из которых затем отбирали наиболее надежные варианты. В качестве инструмента исследований был выбран линейный регрессионный анализ, позволяющий изучить линейные зависимости между наборами объясняемых и объясняющих переменных.

На первом этапе был выполнен корреляционный анализ с уточнением причинно-следственных связей и поиском возможных факторов риска. Просчитана связь всех клинико-инструментальных показателей с ПОУГ и признаками ее прогрессирования, сцепленная связь со стадией. Затем проводили корреляционно-регрессионный анализ с подбором формы аналитического уравнения связи. Оценивали адекватность и статистическую значимость полученной модели, на основе которых выбирали оптимальную формулу.

Анализировали коэффициенты взаимной корреляции между различными парами базовых факторов риска. Если выявляли комбинацию факторов с сильной или очень сильной зависимостью, то менее сильный фактор выводили из состава базового набора факторов. Далее на основе программной системы статистического анализа SAS строили модели линейной регрессии для различных сочетаний этих факторов. При построении моделей отмечали объем выборки, вероятность доверия к модели (коэффициент значимости модели), вычисленную на основе использования распределения Стьюдента.

На любом шаге регрессионного моделирования, начиная с первого шага «Step 1», указывали количество глаз, имеющих ВСЕ интересующие параметры, указанные в модели. Все регрессионные модели на всех шагах рассчитаны по методу Maximum R-square Improvement. Первые 4 шага моделирования система SAS отрабатывала так, что уровень значимости основных анализируемых факторов риска соответствовал величине меньше 0,01. На 5-м шаге моделирования SAS представляла регрессионное уравнение, содержащее ВСЕ объясняющие факторы в МОДЕЛИ с указанием степени достоверности наименее значимых факторов риска в указанной комбинации. Таким образом, модель, полученная на 5-м шаге, имеющая достоверные коэффициенты

корреляции каждого из объясняющих факторов, и являлась итоговой моделью. Высчитывались общая значимость модели (например, $p<0,001$) и итоговая объясняющая способность регрессионной модели — *R-square* (например, *R-square* = 0,69898). Последняя позволяла объяснить 69,9% индивидуальной вариабельности прогнозируемого показателя на основе измерения у конкретного глаза/пациента индивидуальных показателей или рассчитать прогноз искомых показателей.

Результаты

Проведенные исследования позволили получить около 30 линейных регрессионных уравнений, позволяющих прогнозировать вероятность развития и прогрессирования ПОУГ. Наилучшие модели представлены для обсуждения.

Так, для прогнозирования вероятности прогрессирования манифестировавшей ПОУГ с переходом с менее продвинутой стадии на более продвинутую предложена следующая модель.

Исходно она имела следующий вид (*уравнение* 1):

Прогнозирование глаукомы = наследственность · ММП-2 · ММП-9 · легкость оттока водянистой влаги (С) (в мм^3/мин/мм рт.ст.) · продукция внутриглазной жидкости (F) (в мм^3/мин) · средняя толщина сетчатки в височно-наружной зоне макулы (в мкм) · минимальный суточный показатель ВГД (в мм рт.ст.) · суточная флюктуация ВГД,

где наследственность — бинарный показатель с кодом: 0 — наследственность не отягощена; 1 — отягощена; ММП-2 и ММП-9 — количественные показатели ММП-2 и ММП-9 в слезе больного глаза (в нг/мл).

По завершении процедуры проверки системой SAS 7 из 8 первоначально включенных в модель показателей оказались статистически значимыми (не менее $p<0,05$). При прогнозировании вероятности прогрессирования ПОУГ фактор риска «наследственность» оказался статистически незначимым.

Из 7 параметров 2 (легкость оттока водянистой влаги и средняя толщина сетчатки в височно-наружной зоне макулы) проявили отрицательную связь с прогнозируемым показателем, а остальные 5 параметров — положительную связь. Итоговое уравнение для прогноза ПОУГ приняло следующий вид (*уравнение 2*):

Прогнозируемая стадия ПОУГ = 1,22+0,102 · ММП-2 +0,017 · ММП-9 – 3,013 · легкость оттока водянистой влаги (С) (в мм^3/мин/мм рт.ст.)+0,224 · продукция внутриглазной жидкости (F) (в мм^3/мин)–0,015 · средняя толщина сетчатки в височно-наружной зоне макулы (в мкм)+0,06 · минимальный суточный показатель ВГД (в мм рт.ст.)+0,042 · суточная флюктуация ВГД.

Результативность модели составляет: p=0,0001 (т.е. $p<0,001$).

Итоговая объясняющая способность: *R-square* = 0,69897733.

Параметр *R-square* показал, что использование данного регрессионного уравнения позволяет объяснить 69,9% индивидуальной вариабельности прогнозируемого показателя. Стадия ПОУГ могла быть спрогнозирована на основе индивидуальных значений показателей конкретного глаза: ММП-2, ММП-9, легкости оттока водянистой влаги (С), продукции внутриглазной жидкости (F), средней толщины сетчатки в височно-наружной зоне макулы, минимального суточного ВГД, суточной флюктуации ВГД.

Как видно из формулы, прогноз стадии ПОУГ возможен на основе комбинации из 7 перечисленных факторов риска. Знак «минус» перед кодом «легкость оттока водянистой влаги» и «средняя толщина сетчатки в височно-наружной зоне макулы» свидетельствует о том, что они находятся в обратной корреляции со стадией. Чем выше их значения, тем меньше вероятность прогрессирования или перехода на более продвинутую стадию ПОУГ. В то время как другие факторы риска, присутствующие в этой комбинации: количественные показатели ММП-2 и ММП-9 в слезе, продукция внутриглазной жидкости, минимальный суточный показатель ВГД, суточная флюктуация ВГД, — напротив, находятся в прямой связи с прогрессированием. Чем выше их значения, тем вероятнее прогрессирование ПОУГ. Коэффициент, сопровождающий каждый из указанных факторов риска, представленных в формуле, отражает их «силу» или их «патогенный» потенциал. В соответствии с этим коэффициентом, можно говорить о том, что в сложившейся комбинации уровень ММП-2 (0,102*)* играет более значимую роль, чем ММП-9 (0,017).

Возможности прогнозирования вероятности развития глаукомы отражает это же *уравнение 1*, но, поскольку научную версию проверяли на здоровых глазах группы контроля, в подгруппе глаз облигатного риска и на глазах с I стадией ПОУГ для такого случая оно выглядит иначе (см. *уравнение 3*).

Вероятность развития глаукомы = –1,531+0,159 · наследственность+0,0047 · ММП-9 (в нг/мл)+0,067 · минимальный суточный показатель ВГД (в мм рт.ст.)+0,052 · суточная флюктуация ВГД.

Только 4 из 8 факторов риска, первоначально включенных в модель, оказались статистически значимыми ($p<0,05$): наследственность, ММП-9, минимальный суточный показатель ВГД, суточная флюктуация ВГД. Заметим, что все факторы продемонстрировали положительный вектор связи с прогнозируемым показателем «вероятность развития глаукомы».

Результативность модели составила: p=0,0001 (т.е. $p<0,001$).

Итоговая объясняющая способность регрессионной модели равна: *R-square* =0,86897192.

Это означает, что использование данного регрессионного уравнения позволяет объяснить 86,9% индивидуальной вариабельности прогнозируемого показателя «вероятность развития глаукомы» на основе измерения у конкретного глаза индивидуальных значений показателей: наследственности, ММП-9, минимального суточного показателя ВГД, суточной флюктуации ВГД.

Обсуждение

Одним из приоритетных направлений в решении проблемы ПОУГ является раннее прогнозирование заболевания с целью профилактики слепоты и стабилизации патологического процесса. В последнее время в области изучения глаукомы был достигнут значительный прогресс. Однако, несмотря на это, часто при диагностике глаукомы сталкиваются с большими трудностями, которые очень сложно разрешить только с помощью классических методов медицины. Стали появляться работы, где в диагностике применяются различные компьютерные программы [16, 17]. Большую помощь могут также оказать и математические методы, отличающиеся большим многообразием. Для синтеза математической модели, характеризующей тот или иной диагностический процесс на основе законов распределения и значений вероятностей присутствия, могут использоваться методы регрессионного, кластерного, дискриминантного анализов [18].

Метод моделирования представляется ценным информативным инструментом для оценки влияния разных факторов риска, их патогенного потенциала в сложившейся персонализированной комбинации, а главное позволяет выработать адекватную стратегию и тактику ведения больного с учетом вероятности прогрессирования. Так, представляет интерес факт исключения программой SAS как незначимого фактора «наследственность» из первой представленной модели прогнозирования прогрессирования заболевания. При этом он присутствует во второй модели — вероятности развития ПОУГ. Судя по сопряженному коэффициенту, этот фактор является ключевым при определении вероятности развития ПОУГ на фоне сложившейся концентрации ММП-9, минимального суточного ВГД и суточных флюктуаций ВГД в полученной комбинации.

Не меньший научно-практический интерес представляет и другой факт: в модели прогноза вероятности развития заболевания (ПОУГ) SAS отброшены количественный персонализированный показатель «продукция внутриглазной жидкости», ММП-2 и «средняя толщина сетчатки в височно-наружной зоне макулы». Отбрасывание SAS фактора «средняя толщина сетчатки в височно-наружной зоне макулы» является аргументом в пользу утверждения, что морфометрические изменения являются вторичными по отношению к гидродинамическим нарушениям и нарушениям метаболического гомеостаза и не могут участвовать в прогнозе вероятности развития ПОУГ.

Кроме того, присутствие в модели прогрессирования ПОУГ факторов «продукция внутриглазной жидкости» и «легкость оттока водянистой влаги» и их отсутствие в модели прогноза вероятности развития заболевания позволяют думать о том, что в механизмах прогрессирования объем прокачиваемой водянистой влаги через глаз более важен, чем в триггерных механизмах развития ПОУГ.

При этом в модели прогноза вероятности развития ПОУГ SAS оставлены персонализированный «минимальный суточный показатель ВГД» и «суточная флюктуация ВГД». Роль флюктуации ВГД в качестве независимого фактора риска развития ПОУГ была продемонстрирована на ежегодном заседании Американского Общества Офтальмологов в 2003 г., а также на заседании Американского Глаукомного Общества в 2006 г. [19], но опровергнута исследованием B. Bengtsson и A. Heijl в 2005 г. [20], работой M. Gordon в 2002 г. [21] и B. Bengtsson в 2007 г. [22]. Представленные нами данные подтверждают роль этого феномена и в развитии, и в прогрессировании ПОУГ.

Присутствие в модели прогноза риска развития ПОУГ ММП-9 свидетельствует о высокой сопряженности связи этого показателя с реализацией прогнозируемого события. Его повышение проверено нами эмпирическим путем на большом клиническом материале. Присутствие ММП-9 в обеих моделях свидетельствует о важности повышения уровня продукции ММП-9 как на этапе развития заболевания, так и на этапе прогрессирования. Этот феномен предшествует морфометрическим изменениям сетчатки и зрительного нерва. Представленные факты являются веским аргументом в пользу утверждения о том, что нарушения молекулярного гомеостаза предшествуют нарушениям тканевого гомеостаза. Более высокие коэффициенты сопряженности перед факторами «минимальное суточное ВГД» и «суточная флюктуация ВГД» говорят о большем значении гидродинамических нарушений или о том, что гидродинамические нарушения опережают молекулярные.

В совокупности представленные выше данные позволяют считать ММП-9 высокодостоверным и информативным независимым маркером риска развития и прогрессирования ПОУГ. Аналогичный независимый патогенный потенциал присутствует у таких маркеров, как «минимальный суточный показатель ВГД» и «суточная флюктуация ВГД», выявляемых ранее многими отечественными и зарубежными исследователями [23—25]. Из регрессионных уравнений видно, что каждый из членов уравнения

вносит свою «лепту» в вероятность развития и прогрессирования ПОУГ.

В целом представленные данные позволяют сделать следующие выводы:

1. Разработанные модели представляются высокоточной и надежной технологией прогнозирования вероятности развития и прогрессирования ПОУГ на основе персонализированной комбинации факторов риска методом многомерного линейного регрессионного анализа.

2. Представленные регрессионные уравнения являются высокоинформативным и надежным инструментом для изучения вектора воздействия и оценки «силы» патогенного потенциала независимых факторов риска в сложившейся персонализированной комбинации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Leske MC, Wu SY, Hennis A. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008;115:85-93. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.017
2. Алешаев М.И. Факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. Учебное пособие для врачей. Пенза: ГОУ ДПО ПИУ; 2009. [Aleshaev MI. Faktory riska razvitija pervichnoj otkrytougol'noj glaukomy. Uchebnoe posobie dlja vrachej. Penza: GOU DPO PIU; 2009. (In Russ.)].
3. Graham KL, McCowan C, White A. Genetic and Biochemical Biomarkers in Canine Glaucoma. *Vet Pathol*. 2017;54(2):194-203. https://doi.org/10.1177/0300985816666611
4. Соколов В.А., Леванова О.Н. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Российский Медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. Рязань. 2013;21(2): 136-141. [Sokolov VA, Levanova ON. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Rossiiskii Mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. Ryazan'. 2013;21(3):136-141. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/pavlovj20132136-141
5. Alexander JP. Expression of matrix metalloproteinases and inhibitor by human trabecular meshwork. *Invest Ophthamol Vis sci*. 1991;32:172-180. https://doi.org/10.1167/iovs.13-13630
6. Agapova OA, Ricard CS, Salvador-Silva M, Hernandez MR. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human optic nerve head astrocytes. *Glia*. 2001;33(3):205-216. https://doi.org/10.1002/1098-1136(200103)33:3<205::aid-glia1019>3.0.co;2-d
7. Chintala SK, Zhang X. Deficiency in matrix metalloproneinase gelatinase B (MMP-9) protec retinal ganglion cell death a nerve ligation. *Biol Chem*. 2002;277(49):47461-47468. https://doi.org/10.1074/jbc.m204824200
8. Gu Z. A highly specific inhibitor of matrix metalloproteinase-9 rescues laminin from proteolysis and neurons from apoptosis in transient focal cerebra ischemia. *J Neurosci*. 2005;25(27):6401-6408. https://doi.org/10.1523/jneurosci.1563-05.2005
9. Yan X. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):666-673. https://doi.org/10.1001/archopht.118.5.666
10. Pena JD. Elastosis of the lamina cribrosa in glaucomatous optic neuropathy. *Exp Eye Res*. 1998;67(5):517-524. https://doi.org/10.1006/exer.1998.0539
11. De Groef L. MMPs in the trabecular meshwork: promising targetsor future glaucoma therapies? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(12):7756-7763. https://doi.org/10.1167/iovs.13-13088
12. Ronkoo S, Rekonen P, Kaarnirata K. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the chamber angle of normal eyes and patient with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Greafe's Arch Clin Exp Ophtalmology*. 2007;245:697-700. https://doi.org/10.1007/s00417-006-0440-1
13. De Groef L. MMPs in the neuroretinaand optic nerve: modulators of glaucoma pathogenesis and repair? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(3):1953-1964. https://doi.org/10.1167/iovs.13-13630
14. Алексеев В.Н., Егоров Е.А., Газизова И.Р., Зайнуллина С.Р. Математический способ прогнозирования риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии. *РМЖ «Клиническая Офтальмология»*. 2015;4:169-171. [Alekseev VN, Egorov EA, Gazizova IR, Zaynullina SR. Predicting progressive glaucomatous optic neuropathy using the mathematical method. *RMZh «Klinicheskaya Oftal'mologiya»*. 2015;4:169-171. (In Russ.)].
15. Агафонова В.В., Франковска-Герлак М.З., Соколовская Т.В., Брижак П.Е., Бессарабов А.Н. Роль местных и общесоматических факторов в развитии открытоугольной глаукомы у пациентов с глазными проявлениями псевдоэксфолиативного синдрома. *Офтальмохирургия*. 2013;3:60-65. [Agafonova VV, Frankovska-Gerlak MZ, Sokolovskaya TV, Brizhak PE, Bessarabov AN. The role of the local and general somatic factors for the open-angle glaucoma development in patients with eye manifestations of pseudoexfoliation syndrome. *Oftal'mokhirurgiya*. 2013;3:60-65. (In Russ.)].
16. Gordon MO, Torri V, Miglior S. Ocular Hypertension Treatment Study Group; European Glaucoma Prevention Study Group; Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2007;114(1):10-19. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.08.031
17. Солянникова О.В., Бердникова Е.В., Экгардт В.Ф., Болотов А.А., Тур Е.В. Прогнозирование динамики зрительных функций у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмологические ведомости*. 2015;8(1):36-42. [Soljannikova OV, Berdnikova EV, Jekgardt VF, Bolotov AA, Tur EV. Forecasting of dynamics of visual functions in patients with primary open-angle glaucoma depending on the stage of the disease. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2015;8(1):36-42. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/ov2015136-42
18. Каримов Р.Н. *Обработка экспериментальной информации*. Учебное пособие Ч. 3. Многомерный анализ. Саратов: СГТУ; 2000. [Karimov RN. *Obrabotka ehksperimental'noj informacii*. Uchebnoe Posobie. Saratov: SGTU;. 2000. (In Russ.)].
19. Lichter P. Intraocular pressure fluctuation is a risk factor for visual field loss in glaucoma patients. *American Academy of ophthalmology annual meeting*. 2003;18:22-24.
20. Bengtsson B, Heijl A. Diurnal intraocular pressure fluctuation: not an independent risk factor for glaucomatos visual field lossin high-risk ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(6):513-518. https://doi.org/10.1007/s00417-004-1103-8
21. Gordon M. The Ocular Hypertension Treatment Study. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(6):714. https://doi.org/10.1001/archopht.120.6.714
22. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A, et al. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114(2):205-209. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.07.060
23. David R. Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(5):280-283. https://doi.org/10.1136/bjo.76.5.280
24. Choi J, Kim KH, Jeong J, Cho H, Lee CH, Kook MS. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmology*. 2007;48(1):104-108. https://doi.org/10.1167/iovs.06-0615
25. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, Caprioli J. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology*. 2004;111(9): 1627-1635. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.02.017

Поступила 11.04.17

Люксфен®

Бримонидин 0,2% 5 мл

ТЬМА ОТСТУПАЕТ



- **Снижение офтальмотонуса до 10-12 мм рт.ст., контроль 12 часов[1]**
- **Нейропротекторные свойства даже в условиях повышенного офтальмотонуса[2,3,4]**
- **Дополнительное увлажнение поверхности глаза за счет поливинилового спирта[5]**
- **Кратность применения – 2 раза в сутки[1]**
- **Производится в Европейском Союзе, в соответствии со стандартами GMP[*1]**

Рег. номер: ЛП-001494 от 16.01.2012

1. Инструкция по применению лекарственного препарата ЛЮКСФЕН. 2. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Collins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. Mol Neurodegener. 2011; 6: 4. 3. Lopez-Colome A.M.L., Morgan-Tamosunas R., de Icaveda J.M., Villegas-Perez M.P., Vidal-Sanz M. Transient ischemia of the retina results in cell type-specific neuronal loss and variable survival of Brn3-positive ganglion cells. Exp Neurol. 2002; 178: 243-256. 4. Donello Doug, Wilson A. Retinal Ganglion Cell Neuroprotection Using Brimonidine in Prevention of Retinal Ganglion Cells in Experimental Glaucoma, Glaucoma – Basic and Clinical Concepts, book edited by Shaban Rasadi, Published: November 11, 2011. 5. Kim C.Y., Hong S., Seong G.J. Brimonidine 0.2% versus Brimonidine Purite 0.15% in Active ocular hypertension. J Ocul Pharmacol Ther. 2007
6. Малюгин Б.Э., Шамшинова А.Е., Сенсорная нервная система: диагностика, патология, лечение. ГУ «Офтальмологический научный центр» Российской академии медицинских наук, Москва – 2011.

*Стандарт GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика) — система нормативных правил и условий, определяющих производство качественных лекарств, медицинских изделий, биологически активных добавок, продуктов питания, ветеринарных препаратов, активных ингредиентов, контролируемых производителем в Европейском Союзе и других странах.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»: 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5.
Тел.: +7 (495) 510 88 78 www.valeant.com

VALEANT BAUSCH+LOMB