CC BY

https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100

Персонализированная медицина в решении проблемы глаукомы

А.Н. Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы
О.А. Киселева — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы
М.О. Кириллова — аспирант отдела глаукомы

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19

В обзоре рассмотрена проблема первичной глаукомы как социально значимого многофакторного заболевания. Обозначены основные причины, препятствующие своевременной диагностике и лечению больных глаукомой: «размытость границ», условность нормативов, недостаточно индивидуальный подход к лечению. Выделены основные факторы риска развития глаукомы, особое внимание уделено наследственной предрасположенности, отмечена роль «медицины будущего» в решении проблемы глаукомы. Описаны четыре основополагающих принципа: персонализация, предикция, превентивность и партисипативность (4П-медицина). Показано, что расширение научных представлений о ключевых факторах риска развития и прогрессирования глаукомы вместе с современным персонализированным и персонифицированным подходом позволят в дальнейшем разрабатывать точные индивидуальные стратегии профилактики и лечения данного заболевания.

Ключевые слова: первичная глаукома, патогенез, многофакторность, генетическая предрасположенность, соединительная ткань, персонализация, предикция, превентивность, партисипативность, 4П-медицина

Для цитирования: Журавлева А.Н., Киселева О.А., Кириллова М.О. Персонализированная медицина в решении проблемы глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 95-100. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Personalized medicine in glaucoma management

A.N. Zhuravleva — Cand. Med. Sci., researcher, glaucoma department
O.A. Kiseleva — Dr. Med. Sci., head, glaucoma department
M.O. Kirillova — Ph.D. student, glaucoma department

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
zh.eye@mail.ru

The review addresses the management of primary glaucoma as a socially significant multifactorial disease. The main reasons that impede the timely diagnosis and treatment of patients with glaucoma are indicated: blurring of boundaries, conventionality of standards, and lack of individualized approach to treatment. The main risk factors for the development of glaucoma are highlighted, with special attention to hereditary predisposition and the role of "medicine of the future" in managing glaucoma. Four fundamental principles are described: personalization, prediction, prevention and participative

attitude (P4 medicine). Advanced scientific understanding of the key risk factors for the development and progression of glaucoma, together with a modern personalized and personified approach will further develop precise individual strategies for the prevention and treatment of the disease.

Keywords: primary glaucoma, pathogenesis, multifactorial nature, genetic predisposition, connective tissue, personalization, prediction, prevention, participative management, P4 medicine

For citation: Zhuravleva A.N., Kiseleva O.A., Kirillova M.O. Personalized medicine in glaucoma management. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 95-100 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Первичная глаукома — наиболее часто встречающаяся причина развития необратимой слепоты во всем мире. Демографический рост и старение населения вызывает увеличение заболеваемости. Число больных глаукомой по всему миру в настоящее время составляет около 65 млн человек, к 2020 г. может вырасти до 79,6 млн, а к 2040 г. — до 111,8 млн [1–3].

Глаукома известна около 150 лет, из них более 100 лет ее ассоциировали с повышенным внутриглазным давлением (ВГД). Только в середине 70-х годов прошлого века наш соотечественник, А.П. Нестеров [4] впервые дал определение глаукомы как многофакторного заболевания. В настоящее время первичная глаукома рассматривается как хроническое заболевание с пороговым эффектом, которое представляет собой прогрессирующую оптическую нейропатию, характеризующуюся экскавацией диска зрительного нерва (ДЗН) и характерным сужением полей зрения.

Ключевыми аспектами в решении проблемы глаукомы на сегодняшний день являются: «размытость границ», условность нормативов и недостаточно индивидуальные подходы в лечении. Иногда *«размытость границ»* измеряется месяцами и годами. Заболевание уже есть, но нет его манифестации. До сих пор у пациентов с впервые установленным диагнозом «глаукома» в 40–80 % случаев диагностируются продвинутые стадии [5].

Несмотря на возможности современных диагностических приборов, критерии, определяющие диагноз, могут быть выявлены только тогда, когда заболевание уже находится в своем развитии. В настоящее время диагностическая ценность таких эталонных стандартов ранней диагностики глаукомы, как компьютерная периметрия и структурная визуализация сетчатки (ОКТ), недостаточна для выявления заболевания на доклинических стадиях. Так, чувствительность SAP-периметрии и FDT-периметрии составляет в среднем 74–76 и 96 % соответственно. Однако столь высокие показатели обусловлены исследованиями больных с I–III стадиями глаукомы [6].

Фиксируемые с помощью ОКТ ранние структурные изменения внутренних слоев сетчатки в макулярной области и толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) перипапиллярно также подтверждают уже имеющиеся грубые деструктивные изменения на морфологическом уровне, несмотря на, казалось бы, не менее высокую чувствительность этих параметров — 60 и 98 % соответственно [7, 8]. Специфичность выявляемых изменений перипапиллярного СНВС с частотой 48 % определяется при уже имеющихся минимальных потерях в полях зрения и 84 % — при умеренных потерях в полях зрения, что, возможно, объясняется расчетом этого параметра на основании усредненных измерений на относительно большой площади [9]. По другим данным, истончение СНВС выявляется только у 53 % пациентов, имеющих дефекты поля зрения [10].

С появлением ОКТ-ангиографии в качестве критериев ранней диагностики стали рассматривать показатели кровотока сосудов сетчатки и хориоидеи в перипапиллярной и макулярной зонах [11]. Показано, что уже на ранних стадиях глаукомного процесса наблюдается наиболее выраженное снижение плотности капилляров в нижних отделах перипапиллярной сетчатки и макулы, а также на уровне решетчатой мембраны склеры, предшествующее структурным (изменения в ДЗН) и функциональным (поле зрения) нарушениям [12–18]. Однако в других исследованиях не найдено достоверной корреляции между снижением кровотока в макулярной области и результатами периметрии, толщиной СНВС или толщиной сетчатки по сегментам [19]. Периметрические индексы лучше коррелируют с показателями перипапиллярного кровотока, чем с морфометрическими параметрами ДЗН и перипапиллярной сетчатки, что может указывать на вторичность изменений гемодинамики по отношению к структурным нарушениям [14].

Таким образом, выявленные с помощью современных диагностических технологий, казалось бы, ранние глаукомные изменения в сетчатке и зрительном нерве являются результатом уже произошедшей к этому времени гибели нейронов. Поэтому одна из наиболее трудных задач в решении проблемы глаукомы — ранняя и доклиническая диагностика.

Условность нормативов. По современным представлениям глаукома рассматривается как ней-

родегенеративное заболевание зрительного нерва, которое начинается с аксональной дисфункции, непрерывно прогрессирует и характеризуется гибелью ганглиозных клеток сетчатки, последующей потерей аксонов, повреждением зрительного нерва и возможной потерей поля зрения [20]. Обращает на себя внимание то, что здесь нет даже упоминания о ВГД. Практически ВГД рассматривается как фактор риска. Диагноз «глаукома» звучит одинаково для всех больных, но протекает болезнь у каждого по-своему. Условность нормативов и несовершенство диагностических исследований могут быть причинами как ненужного пожизненного лечения больных глаукомой, так и позднего выявления заболевания с уже состоявшейся необратимой потерей нервных волокон. В связи с этим необходимо не только стандартизировать подходы к лечению, но и индивидуально подходить к каждому больному.

Именно поэтому целью современного здравоохранения является индивидуальный подход к пациенту, доклиническое выявление заболевания и разработка комплекса профилактических мер. В основе «медицины будущего» лежат четыре основополагающих принципа: персонализация, предикция, превентивность и партисипативность (4П-медицина).

Персонализация — это индивидуальный подход к пациенту. Для этой цели используются новейшие научные разработки: тщательный анализ и разбор генетических и физиологических особенностей конкретного человека. На основе генетического тестирования и сбора родительского (генеалогического) анализа отслеживаются биомаркеры, влияющие на развитие болезни. В рамках реализации этого принципа большое распространение получает создание генетического паспорта пациента.

Предикция — это выявление предрасположенностей на основе такого паспорта и создание прогноза здоровья. Обладая знаниями об индивидуальных особенностях генома человека, можно выделить факторы риска и определить степень вероятности развития того или иного заболевания.

Превентивность — следующий этап после определения факторов риска. Его суть состоит либо в предотвращении, либо в снижении риска развития заболевания. Составленные на основе генетического анализа прогнозы позволяют разработать комплекс профилактических мер, а персонализированный подход позволяет сделать его наиболее эффективным.

Партисипативность, или вовлеченность пациента в процесс лечения. Пациент должен быть мотивирован на участие в профилактике и лечении и принимать на себя ответственность за свое здоровье. Популяризация здорового образа жизни, информированность о рисках и возможностях — именно это является основой для реализации данного принципа на практике.

Реализация принципов 4П-медицины возможна благодаря фундаментальным научным исследованиям и пониманию патогенеза заболевания на основании выявления функциональных, молекулярных и клеточных изменений, которые позволяют оценить происходящие патологические процессы, определить степень риска развития заболевания и разработать комплекс профилактических мер. Создание многочисленных баз данных по молекулярной биологии, биохимии, генетике позволит анализировать данные конкретных пациентов и разрабатывать точные индивидуальные стратегии профилактики и лечения.

В наибольшей степени данный подход касается *многофакторных заболеваний*, поскольку такие заболевания возникают при неблагоприятном сочетании ряда факторов: генетической предрасположенности и влиянии факторов «внешней среды» — вредных привычек, образа жизни и других. За генетическую предрасположенность чаще всего отвечают так называемые SNP (single nucleotide polymorphism — однонуклеотидные полиморфизмы, или замены, т. е. замена одной буквы в нити ДНК на другую). В случае наследственных заболеваний используется термин «мутация», а в случае многофакторных заболеваний — «полиморфизм». С молекулярной точки зрения это одно и то же: количественные и качественные изменения в структуре ДНК. Основные их различия состоят в частоте выявления и последствиях для организма. Внутри популяции определенная мутация встречается с частотой 1–2 %, при этом они либо не совместимы с жизнью, либо обязательно приводят к развитию заболевания. Полиморфизмы же встречаются с частотой более 1–2 %, могут быть нейтральными (никак не воздействовать на организм), либо предрасполагать к заболеваниям при определенных условиях, либо, наоборот, в некоторой степени защищать от их развития [21]. Само наличие генетической предрасположенности к заболеванию не обязательно приведет к его развитию. Однако при наличии неблагоприятных факторов внешней среды человек с наследственной предрасположенностью имеет значительно большую вероятность заболеть, чем люди без предрасположенности.

Одним из таких заболеваний является и первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ). В структуре многофакторных заболеваний ПОУГ находится на одном из лидирующих мест.

Хотя точные молекулярные механизмы глаукомы как многофакторного, генетически гетерогенного заболевания полностью не установлены, считается, что основными факторами риска его развития являются ВГД, наследственная предрасположенность, сосудистые нарушения и возраст [21–23].

По данным многих авторов, наследственная предрасположенность считается наиболее значимым фактором риска развития ПОУГ. Риск развития глаукомы у родственников I степени родства составляет от 9,2 до 22 %, в то время как у родственников неглаукомных пациентов он составляет 2,3 % [21, 24, 25].

Другой важный фактор риска развития глаукомы — сосудистые нарушения. Накоплено немало наблюдений, подтверждающих важную роль гемодинамических расстройств в развитии глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Вопрос, первичны они или вторичны, до сих пор остается спорным. Подтверждением того, что гемодинамические нарушения могут быть пусковым фактором развития глаукомы, сторонники сосудистой теории считают наличие нормотензивной глаукомы, а также частое прогрессирование ГОН на фоне нормализованного ВГД [26–30].

Локальные нарушения гемодинамики глаза в большей степени зависят от ауторегуляции сосудистого тонуса, которая обеспечивает сохранение стабильного кровотока в ДЗН и сетчатке даже при значительных колебаниях артериального давления (АД) и ВГД [29, 30]. Основной причиной сосудистой дисрегуляции считается вазоспазм, приводящий к дефициту кровообращения в ДЗН, гипоксии и ишемии, увеличению чувствительности ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), к росту ВГД и, как следствие, апоптозу ганглиозных клеток [28]. Благодаря ауторегуляции глазного кровотока при начальной глаукоме в отдельных участках перипапиллярной сетчатки кровоток может быть даже усилен, однако по мере развития процесса он снижается [11].

Системными нарушениями, приводящими к развитию ГОН, считаются: нарушение системного кровотока (артериальная гипер- и гипотензия), периферическая и центральная вазоконстрикция (например, мигрень), изменение реологических свойств крови, стеноз сонной артерии, сердечная недостаточность, сахарный диабет, гипотиреоз, диэнцефальная патология, ночная гипотензия, вариабельность систолического АД в течение суток, а также семейный анамнез [27, 29]. Каждый из перечисленных факторов в большей или меньшей степени может влиять на гемодинамику глаза.

В то же время изменения внутриглазного кровотока могут быть и вторичными по отношению к изменению ВГД, которое, в свою очередь, вторично по отношению к патологии склеры. Сниженный глазной кровоток приводит, с одной стороны, к структурным изменениям в переднем отрезке глаза, которые через некоторое время ведут к увеличению ВГД, с другой стороны — к ишемии и гипоксии задних отделов глаза, что может являться пусковым моментом развития апоптоза ГКС. Подтверждением взаимосвязи гемодинамических и структурных изменений является факт повреждения макулы: именно в нижних отделах макулярной зоны страдают крупные ГКС [31]. Однако гемоциркуляторные изменения, приводящие к запуску апоптоза, также могут быть вторичными и обусловливаться воздействием других факторов. Один из них — повышенное ВГД. При офтальмогипертензии происходит сдавление хориоидальных сосудов, падает градиент давления между внутриглазными артериями и венами, что приводит к снижению скоростных показателей хориоидального кровотока. Установлено, что ухудшение хориоидального кровотока сопровождается появлением зон ишемии в макулярной области сетчатки и в непосредственной близости от зрительного нерва, которые при нормализации ВГД уменьшаются по площади или исчезают [32].

Можно также предположить, что ретинальные и хориоидальные сосуды реагируют на колебания ВГД, что указывает на опосредованный механизм вовлечения сосудов сетчатки и хориоидеи в перипапиллярной и макулярной зонах в развитие ГОН.

Таким образом, существующее на сегодняшний день представление об участии гемодинамических нарушений в патогенезе глаукомы и в развитии ГОН является доказанным, но весьма относительным. Неоспоримым является лишь факт взаимодействия соматической сосудистой патологии и нарушения кровообращения в глазу, что определяет течение ГОН [33–37].

Другой особенностью патогенеза ПОУГ является дезорганизация соединительной ткани (СТ) глаза, в наибольшей степени затрагивающая коллагеновые структуры и рассматриваемая как начальное звено глаукомного процесса [38–43]. Известно, что в основе структурных изменений СТ лежат наследственные нарушения синтеза коллагена [40, 44]. Показано, что при ПОУГ происходит специфическая структурная дезорганизация СТ склеры в местах, соответствующих наибольшему перераспределению коллагена I и III типа; это может являться проявлением наследуемой патологии данных структурных белков [38, 39].

В настоящее время ассоциации полиморфных вариантов генов коллагена со специфическими деструктивными изменениями в СТ глаза при ПОУГ изучены недостаточно. При этом каждый из наиболее значимых факторов риска ПОУГ в той или иной мере отражает состояние СТ глаза — дисгенез переднего сегмента, близорукость, тонкая роговица. В основе ряда теорий патогенеза глаукомы (ретенционная, биомеханическая, метаболическая и др.) лежат деструктивно-дистрофические изменения СТ глаза. Предполагается, что они могут быть ассоциированы с мутациями в генах, участвующих в формировании компонентов экстрацеллюлярного матрикса [40]. В результате подобных мутаций в генах, кодирующих первичную структуру основных структурных белков (коллагена и эластина), а также регуляторов фибриллогенеза (фибуллин и др.), происходят такие изменения, как делеция, мутация, инсерция. В итоге в цепях коллагена и эластина формируются так называемые аномальные триммеры, которые не выдерживают должных механических нагрузок [41, 43].

На сегодняшний день актуальными являются исследования по поиску генетических факторов риска развития глаукомы. Как было указано выше, риск заболеть глаукомой у лиц с наследственной

предрасположенностью в целом в 10 раз выше, чем среднепопуляционный [21]. Установлено, что гены оптиневрина, миоцеллина и цитохрома играют немаловажную роль в патогенезе глаукомы [21, 45–47]. Однако гены системы фибриллярных белков и регуляторных ферментов, непосредственно участвующие в специфических изменениях СТ глаза при глаукоме, до сих пор изучены недостаточно.

В то же время важно отметить, что генетическая предрасположенность к глаукоме может являться фактором, предопределяющим специфику не только молекулярно-генетических маркеров дезорганизации СТ на начальных стадиях ГОН, но также ранних морфофункциональных проявлений доклинической, так называемой пластической стадии функциональных изменений.

Согласно современным представлениям, на доклинических стадиях глаукомы происходит медленное развитие нейродегенеративных изменений, начинающееся с исчезновения дендритов и синапсов во внутреннем плексиформном слое, а также потери разветвленных терминалей аксонов ГКС и их синапсов на нейронах латерального коленчатого тела [48–50]. Поскольку изменения в структуре генов могут быть выявлены задолго до появления клинических симптомов заболевания, к которому у пациента есть генетическая предрасположенность, чрезвычайно актуальным является внедрение в клиническую практику эффективных и доступных методов ранней диагностики глаукомы, основанных на понимании клинических и молекулярно-генетических механизмов ее развития.

Таким образом, несмотря на возможности диагностических технологий, критерии, определяющие диагноз ПОУГ, в настоящее время могут быть выявлены в основном тогда, когда заболевание уже находится в своем развитии. В связи с этим возрастает теоретическая и практическая значимость индивидуального подхода к пациенту, когда учитываются не только непосредственные локальные проявления заболевания, но и совокупность вариативных фенотипических признаков — как всего организма пациента, так и его отдельных тканей или клеток. Речь идет об индивидуальных генетических, эпигенетических, транскриптомных, протеомных, метаболомных и метагеномных маркерах возникновения заболевания у каждого пациента [51–54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день надежная доклиническая диагностика глаукомы и мониторинг ее прогрессирования все еще остаются нерешенной проблемой. Несовершенство диагностики является одной из причин позднего выявления заболевания с уже состоявшейся необратимой потерей зрительных функций. В клинической практике требуются специфичные и доступные маркеры скрытых стадий ГОН. Наибольший успех, на наш взгляд, представляют эпигенетические маркеры скрытых стадий глаукомы вместе с объективной оценкой параметров различных этапов гибели ГКС на основании структурной визуализации сетчатки, периметрических и электрофизиологических исследований. Новые стратегии доклинической диагностики глаукомы с позиций современной персонифицированной медицины являются основой кардинального решения проблемы этого тяжелого заболевания.

Литература/References

1. *Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014; 121: 2081–90.
2. *Quigley H.A., Broman A.T.* The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br. J. Ophthalmol. 2006; 90: 262–7.
3. *Sotimehin A.E., Ramulu P.Y.* Measuring Disability in Glaucoma. J Glaucoma. 2018 Nov; 27 (11): 939–49. doi: 10.1097/IJG.0000000000001068
4. *Нестеров А.П.* Глаукома. Москва: Мединформ; 2008.
   Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medinform; 2008 (in Russian).
5. *Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М.* Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (3): 4–7.
   Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. Russian ophthalmological journal. 2013; 6 (3): 4–7 (in Russian).
6. *Leite M.T., Rao H.L., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Medeiros F.A.* Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. Ophthalmology. 2011; 118: 1331339. http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.11.029
7. *Kim J.S., Ishikawa H., Gabriele M.L., et al.* Retinal nerve fiber layer thickness measurement comparability between time domain optical coherence tomography (OCT) and spectral domain OCT. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010; 5: 896–902. doi 10.1167/iovs.09-4110
8. *Park S.B., Sung K.R., Kang S.Y., Kim K.R., Kook M.S.* Comparison of glaucoma diagnostic capabilities of cirrus HD and stratus optical coherence tomography. Arch. Ophthalmol. 2009; 127: 1603–9. https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.296
9. *Medeiros F.A., Zangwill L.M., Bowd C., et al.* Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. Am. J. Ophthalmol. 2005; 139: 44–55. doi: 10.1016/j.ajo.2004.08.069
10. *Kuang T.M., Zhang C., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Medeiros F.A.* Estimating the lead time gained by optical coherence tomography in detecting glaucoma before development of visual field defects. Ophthalmology. 2015; 122 (10): 2002–9. doi:10.1016/j.ophtha.2015.06.015
11. *Siesky B., Harris A., Amireskandari A., Marek B.* Glaucoma and ocular blood flow: an anatomical perspective. Expert Rev. Ophthalmol. 2012; 7 (4): 325–40. https://doi.org/10.1586/eop.12.41
12. *Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Фомин А.В., Лагутин М.Б.* Паттерн-зрительные вызванные потенциалы и их связь с перипапиллярным и ретробульбарным кровотоком при глаукоме. Вестник офтальмологии. 2018; 134 (3): 19–27.
    Kurysheva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V., Fomin A.V., Lagutin M.B. Conventional evoked potentials and their relationship with the peripapillary and retrobulbar blood flow in glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 2018; 134 (3): 19–27 (in Russian). https://doi.org/10.17116/oftalma2018134319
13. *Jia Y., Wei E., Wang X., et al.* Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. Ophthalmology. 2014; 121: 1322–32. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.021
14. *Jonas J., Harazny J., Budde W.M., et al.* Optic disc morphometry correlated with confocal laser scanning Doppler flowmetry measurements in normal-pressure glaucoma. J. Glaucoma. 2003; 12: 260–5.
15. *Hafez A.S., Bizzarro R.L., Lesk M.R.* Evaluation of optic nerve head

and peripapillary retinal blood flow in glaucoma patients, ocular hypertensives, and normal subjects. Am. J. Ophthalmol. 2003; 136 (6): 1022–31. doi:10.1016/s0002-9394(03)00632-9
16. *Deokule S., Vizzeri G., Boehm A., Bowd C., Weinreb R.N.* Association of visual field severity and parapapillary retinal blood flow in open angle glaucoma. J. Glaucoma. 2010; 19 (5): 293–8. doi: 10.1097/ijg.0b013e3181b6e5b9
17. *Plange N., Kaup M., Weber A., Arend K., Remky A.* Retrobulbar haemodynamics and morphometric optic disc analysis in primary open-angle glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2006; 90 (12): 1501–4. doi: 10.1136/ bjo.2006.099853
18. *Logan J.F., Rankin S.J., Jackson A.J.* Retinal blood flow measurements and neuroretinal rim damage in glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2004; 88 (8): 1049–54. doi: 10.1136/bjo.2003.034884
19. *Kromer R., Glusa P., Framme C., Pielen A., Junker B.* Optical coherence tomography angiography analysis of macular flow density in glaucoma. Acta Ophthalmol. 2019; 97 (2): 199–206. doi: 10.1111/aos.13914
20. *Weinreb R.N., Friedman D.S., Fechtner R.D., et al.* Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. Am. J. Ophthalmol. 2004; 138 (3 Sep.): 458–67.
21. *Fuse N.* Genetic bases for glaucoma. Tohoku J. Exp. Med. 2010; 221: 1–10.
22. *Raymond V.* Molecular genetics of the glaucomas: mapping of the first five "GLC" loci. Am. J. Hum. Genet. 1997; 60: 272–7.
23. *Sarfarazi M.* Recent advances in molecular genetics of glaucomas. Hum. Mol. Genet. 1997; 6: 1667–77.
24. *Wolfs R.C., Klaver C.C., Ramrattan R.S., et al.* Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. Arch. Ophthalmol. 1998; 116: 1640–5.
25. *Green C.M., Kearns L.S., Wu J., et al.* How significant is a family history of glaucoma? Experience from the Glaucoma Inheritance Study in Tasmania. Clin. Exp. Ophthalmol. 2007; 35 (9): 793–9. doi: 10.1111/j.1442-9071.2007.01612.x
26. *Волков В.В.* Глаукома при псевдонормальном давлении. Москва: Медицина; 2001.
Volkov V.V. Glaucoma in pseudonormal intraocular pressure. Moscow: Meditsina; 2001 (in Russian).
27. *Xu X., Xiao H., Guo X., et al.* Diagnostic ability of macular ganglion cell inner plexiform layer thickness in glaucoma suspects. Medicine. 2017; 96: 51 (e9182). doi: 10.1097/MD.0000000000009182
28. *Chung H.S., Harris A., Halter P.J.* Regional differences in retinal vascular reactivity. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999; 40 (10): 2448–53.
29. *Schmidl D., Garhofer G., Schmetterer L.* The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow - relevance for glaucoma. Exp. Eye Res. 2011; 93 (2): 141–55. doi: 10.1016/j.exer.2010.09.002
30. *Costa V.P., Harris A., Anderson D., et al.* Ocular perfusion pressure in glaucoma. Acta Ophthalmol. 2014; 92: e252-e266. doi: 10.1111/aos.12298
31. *Glovinsky Y., Quigley H.A., Dunkelberger G.R.* Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1991; 32 (3): 484–91.
32. *Goldberg I.* Relationship between intraocular pressure and preservation of visual field in glaucoma. Surv. Ophthalmol. 2003; 48: 3–7.
33. *Hayreh S.S.* Blood flow in the optic head and factors that may influence it. Prog. Retin. Eye Res. 2001; 20 (5): 595–624.
34. *Grieshaber M.C., Flammer J.* Blood flow in glaucoma. Curr. Opin. Ophthalmol. 2005; 16: 79–83.
35. *Rusia D., Harris A., Pernic A., et al.* Feasibility of creating a normative database of colour doppler imaging parameters in glaucomatous eyes and controls (Review). Br. J. Ophthalmol. 2010; 95 (9): 1193–8.
36. *Hwang J., Konduru R., Zhang X., et al.* Relationship among visual field, blood flow, and neural structure measurements in glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53: 3020–6.
37. *Wang Y., Bower D., Izatt J., Tan O., Huang D.* Retinal blood flow measurement by circumpapillary Fourier domain Doppler optical coherence tomography. J. Biomed. Opt. 2008; 13 (6): 064003. doi: 10.1117/1.2998480
38. *Журавлева А.Н., Нероев В.В., Андреева Л.Д.* Изучение фибронектина склеры при первичной открытоугольной глаукоме (иммуногистохимическое исследование). Вестник офтальмологии. 2009; 125 (3): 12–5.
Zhuravleva A.N., Neroev V.V., Andreeva L.D. The study of scleral fibronectin in primary open-angle glaucoma (immunohistochemical study). Vestnik oftal'mologii. 2009; 125 (3): 12–5 (in Russian).
39. *Ижевская В.Л., Киселева О.А., Журавлева А.Н., Халилов Ш.А.* Полиморфизмы генов коллагена I и III типов и их связь с развитием ПОУГ. Генетика. 2013; 12 (6): 3–11.
Izhevskaya V.L., Kiseleva O.A., Zhuravleva A.N., Khalilov Sh.A. Polymorphisms of collagen genes I and III types and their connection with the development of POAG. Genetika. 2013; 12 (6): 3–11 (in Russian).
40. *Сеннова Л.Г.* Ретроспективный взгляд на роль соединительной ткани в патогенезе глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2018; 17 (1): 113–6.
Sennova L.G. A retrospective analysis of the role of connective tissue in the pathogenesis of glaucoma. National Journal glaucoma. 2018; 17 (1): 113–6 (in Russian). https://doi.org/10.25700/NJG.2018.01.11
41. *Журавлева А.Н., Андреева Л.Д., Нероев В.В.* Коллагеновая теория старения и генетический код в патогенезе глаукомы. Клиническая геронтология. 2009; 15 (8–9): 78.
Zhuravleva A.N., Andreeva L.D., Neroev V.V. Collagen theory of aging and the genetic code in the pathogenesis of glaucoma. Klinicheskaya gerontologiya. 2009; 15 (8–9): 78 (in Russian).
42. *Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е.* Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. Москва: Реальное Время; 2015.
Iomdina E.N., Bauer S.M., Kotliar K.E. Eye biomechanics: theoretical aspects and clinical applications. Moscow: Real Time; 2015 (in Russian).
43. *Girard M.J., Suh J.-K., Bottlang F.M., et al.* Biomechanical changes in the sclera of monkey eyes exposed to chronic IOP. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52: 5656–69.
44. *Кадурина Т.И., Горбунова В.Н.* Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Элби-СПб; 2009.
Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. Guidelines for physicians. Sankt Petersburg: Elbu-SPb; 2009 (in Russian).
45. *Астахов Ю.С., Рахманов В.В.* Наследственность и глаукома. Офтальмологические ведомости. 2012; 4 (4): 51–7.
Astakhov Yu.S., Rakhmanov V.V. Heredity and glaucoma. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2012; 4 (4): 51–7 (in Russian).
46. *Kubota R., Noda S., Wang Y., et al.* A novel myosin-like protein (myocilin) expressed in the connecting cilium of the photoreceptor: molecular cloning, tissue expression, and chromosomal mapping. Genomics. 1997; 41 (3): 360–9.
47. *Stone E.M., Fingert J.H., Alward W.L., et al.* Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. Science. 1997; 275 (5300): 668–70.
48. *Porciatti V., Ventura L.M.* Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. J. Neuroophthalmol. 2012; 32 (4): 354–8. doi: 10.1097/WNO.0b013e3182745600
49. *Зуева М.В.* Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. Национальный журнал глаукома. 2016; 15 (1): 70–85.
Zueva M.V. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. National journal glaucoma. 2016; 15 (1): 70–85 (in Russian).
50. *Morgan J.E.* Retina ganglion cell degeneration in glaucoma: an opportunity missed? A review. Clin. Exp. Ophthalmol. 2012; 40: 364–8. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02789.x
51. *Chan I.S., Ginsburg G.S.* Personalized medicine: progress and promise. Annu Rev Genomics Hum Genet 2011; 12: 217–44. doi: 10.1146/annurev-genom-082410-101446
52. *Scudellari M.* Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. Nat. Med. 2012; 18 (3): 326. https://doi.org/10.1038/nm0312-326
53. *Johnson A.D., O'Donnell C.J.* An open access database of genome wide association results. BMC Med. Genet. 2009; 10: 6. doi: 10.1186/1471-2350-10-6
54. *Archakov A., Aseev A., Bykov V., et al.* Gene-centric view on the human proteome project: the example of the Russian roadmap for chromosome 18. Proteomics. 2011; 11 (10): 1853–6. doi: 10.1002/pmic.201000540

Для контактов: Анастасия Николаевна Журавлева
E-mail: zh.eye@mail.ru

Поступила: 04.06.2019
Принята к печати: 18.06.2019