

Факторный анализ риска развития первичной открытоугольной глаукомы

© А.Ш. ЗАГИДУЛЛИНА, Б.М. АЗНАБАЕВ, Р.Х. ЗУЛКАРНЕЕВ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Среди всех форм глаукомы наиболее распространенной является первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ). Недостаточность сведений о патогенетических аспектах развития ПОУГ обуславливает необходимость дальнейшего исследования основных клинично-функциональных и генетических факторов риска (ФР) развития заболевания, а также взаимосвязей между ними с использованием современных методов математического анализа.

Цель исследования. Оценить значение ФР в развитии ПОУГ на основании многофакторного дисперсионного анализа.

Материал и методы. В исследование включено 348 пациентов в возрасте от 45 до 87 лет (348 глаз) с ПОУГ I–IV стадий, которым было проведено комплексное офтальмологическое и генетическое обследование. В контрольную группу вошли 48 лиц (48 глаз) без глаукомы, сопоставимые с пациентами с ПОУГ по полу и возрасту. Офтальмологическое обследование пациентов проведено в 2013–2019 гг. в Центре лазерного восстановления зрения «Оптимед» (Уфа), молекулярно-генетические исследования — в ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics v.21. Для проведения многофакторного анализа применяли метод главных компонент. Вычисляли корреляции между параметрами пациентов и основными факторами, используя способ вращения — варимакс. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты. В исследовании с применением факторного анализа с целью ранжирования факторов, ассоциированных с развитием ПОУГ, к наиболее значимым показателям высокого риска (16,75% общей дисперсии) развития заболевания были отнесены следующие переменные: возраст, индекс коморбидности, катаракта, псевдоэкзофолиативный синдром, интенсивность пигментации угла передней камеры.

Заключение. Факторный анализ является многомерным методом математического анализа, позволяющим изучить роль ФР в развитии ПОУГ и их ассоциаций с заболеванием, что способствует ранней диагностике и выявлению клинично-функциональных особенностей заболевания.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, факторы риска развития, факторный анализ, метод главных компонент.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Загидуллина А.Ш. — e-mail: rectorat@bashgmu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4576-3709>

Азнабаев Б.М. — <https://orcid.org/0000-0003-1796-8248>

Зулкарнеев Р.Х. — <https://orcid.org/0000-0002-9749-7070>

Автор, ответственный за переписку: Загидуллина А.Ш. — e-mail: aigul.zagidullina@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Загидуллина А.Ш., Азнабаев Б.М., Зулкарнеев Р.Х. Факторный анализ риска развития первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии. 2022;138(1):23–30. <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801123>

Factor analysis of the risk of developing primary open-angle glaucoma

© A.SH. ZAGIDULLINA, B.M. AZNABAEV, R.KH. ZULKARNEEV

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

Primary open-angle glaucoma (POAG) is the most common form of glaucoma. Insufficient information about the pathogenetic aspects of POAG development necessitates further research of the main clinical, functional, and genetic risk factors for the disease development, as well as their correlations using modern methods of mathematical analysis.

Purpose — to assess the significance of risk factors in POAG development based on multivariate analysis of variance.

Material and methods. The study included 348 patients (348 eyes) with stages I–IV POAG aged 45 to 87 years, who underwent a comprehensive ophthalmological and genetic examination. The control group consisted of 48 individuals (48 eyes) without glaucoma, matched with POAG patients in terms of gender and age. Ophthalmological examination of patients was carried out in 2013–2019 at the «Optimed» Laser Eye Surgery Center in Ufa, molecular genetic research — at the Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences. The results were statistically processed using the IBM SPSS Statistics v.21 program. The multivariate analysis employed the principal component method. Correlations between patient parameters and main factors were calculated using the method of rotation — varimax. The significance level was taken equal to 0.05 when testing statistical hypotheses.

Results. Factor analysis was used to rank the factors associated with POAG development, the following variables were attributed to the most significant indicators of high risk (16.75% of the total variance) of developing the disease: age, comorbidity index, cataract, pseudoexfoliative syndrome, pigmentation intensity in the anterior chamber angle.

Conclusion. Factor analysis is a multivariate method of mathematical analysis that allows studying the role of the risk factors for POAG development and their association with the disease, which contributes to early diagnosis and identification of clinical and functional features of the disease.

Keywords: primary open-angle glaucoma, risk factors, factor analysis, principal component analysis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Zagidullina A.Sh. — <https://orcid.org/0000-0003-4576-3709>

Aznabaev B.M. — <https://orcid.org/0000-0003-1796-8248>

Zulkarneev R.H. — <https://orcid.org/0000-0002-9749-7070>

Corresponding author: Zagidullina A.S. — e-mail: rectorat@bashgmu.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Zagidullina ASh, Aznabaev BM, Zulkarneev RKh. Factor analysis of the risk of developing primary open-angle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):23–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801123>

В настоящее время в медицине наблюдается тенденция к появлению большого количества дополнительных методов и разнообразных подходов к диагностике заболеваний. Данный факт неизбежно ведет к необходимости интерпретации значительного объема данных, включающих количественные и качественные показатели, которые характеризуют исходное состояние пациента, динамику развития заболевания, в том числе на фоне проводимого лечения.

Поднимается вопрос о применении технологий Big Data для анализа все более сложных массивов медицинских данных [1, 2]. Для этого используются специализированные цифровые алгоритмы, многомерные методы математического анализа. К таким методам относится и факторный анализ. Основная идея факторного анализа сводится к тому, что в случае наличия нескольких признаков, измеренных в группе индивидов, их изменения происходят согласованно. Можно предположить существование одной общей причины этой совместной изменчивости — фактора «скрытой» (латентной) переменной.

Среди всех форм глаукомы первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является наиболее распространенной. ПОУГ рассматривается как полиэтиологическое заболевание, в развитии которого предполагается важная роль различных патогенетических механизмов, среди которых можно выделить механические, сосудистые, генетические, дистрофические, метаболические, иммунные, взаимосвязанные между собой и вызывающие срыв механизмов регуляции внутриглазного давления (ВГД) [3, 4].

Важным является изучение зависимости между развитием заболевания и факторами риска (ФР) — местными и общими. Недостаточность сведений о патогенетических аспектах развития ПОУГ обуславливает необходимость дальнейшего исследования основных клинико-функциональных и генетических параметров пациентов с данным заболеванием как ФР развития заболевания, а также взаимосвязей

между ними на основе достаточно большой базы данных пациентов с ПОУГ с использованием современных методов математического анализа.

Цель исследования — оценка значения ФР в развитии ПОУГ на основании многофакторного дисперсионного анализа.

Материал и методы

В анализ были включены данные о 348 пациентах (348 глаз) с ПОУГ различных стадий, в возрасте от 45 до 87 лет (в среднем $61,28 \pm 10,13$ года), и 48 лиц контрольной группы (48 глаз), сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы. Пациенты проходили комплексное офтальмологическое обследование с применением стандартных методов: визометрии, бесконтактной тонометрии, рефрактометрии, биомикроскопии, офтальмоскопии, гониоскопии, автоматизированной периметрии в режиме «Глаукома» (Tomey, Германия), а также методов, дополняющих стандартный протокол обследования пациентов с ПОУГ, предусмотренный утвержденными Минздравом России федеральными клиническими рекомендациями [5]. В комплекс дополнительных методов исследования были включены: ультразвуковая эхобиометрия для измерения размера переднезадней оси (ПЗО) глазного яблока, пахиметрия для определения центральной толщины роговицы (ЦТР), оптическая когерентная томография (ОКТ) диска зрительного нерва (ДЗН) и макулы (в режимах 3D Disc и ONH), ОКТ с функцией ангиографии (ОКТА) ДЗН (Optovue Avanti RTVue XR, США). ОКТА-сканирование ДЗН проводили на участке размером $4,5 \times 4,5$ мм в режиме AngioDisc в соответствии со стандартным протоколом исследования с оценкой микроциркуляции ДЗН на полнослойном уровне (optic nerve head, ONH) и уровне, проходящем в слое нервных волокон и захватывающем перипапиллярные капилляры (radial peripapil-

lary capillaries, RPC), с определением индекса кровотока и плотности сосудистого рисунка ДЗН. Каждый пациент рассматривался как отдельный клинический случай. При асимметричном течении глаукоматозного процесса учитывали данные хуже видящего глаза.

Молекулярно-генетическое исследование осуществлялось путем забора венозной крови из локтевой вены с последующим определением спектра мутаций и ассоциаций полиморфных вариантов в генах миоцилина (*MYOC*); G-белка, содержащего 36 WDR-повторов (*WDR36*); оптиневрина (*OPTN*) и нейротрофина (*NTF4*).

Офтальмологическое обследование пациентов проведено в 2013—2019 гг. в Центре лазерного восстановления зрения «Оптимед» (Уфа), молекулярно-генетические исследования — в ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

Критериями включения пациентов в исследование явились диагноз «Первичная открытоугольная глаукома» (H40.1), установленный на основании клинических, лабораторно-инструментальных методов исследования в соответствии с современными диагностическими критериями, а также возраст пациентов старше 45 лет.

Критериями исключения из исследования у пациентов с ПОУГ служили аномалии рефракции (астигматизм выше 2,0 дптр., миопия и гиперметропия средней и высокой степени), выраженное помутнение оптических сред глаза, патология зрительного нерва и сетчатки неглаукомного генеза, острые воспалительные и дегенеративные заболевания органа зрения, а также острая инфекционная патология, хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения. Участие в исследовании было подтверждено письменным согласием обследуемых.

Для проведения исследования все данные 348 пациентов с ПОУГ и 48 лиц контрольной группы регистрировали в разработанной «Индивидуальной карте обследования пациентов». Был проведен анализ следующих показателей:

1) демографических — пола (мужской/женский) и возраста;

2) анамнестических — наличия глаукомы у родственников;

3) клинико-функциональных офтальмологических — исходного уровня ВГД; центральной толщины роговицы (ЦТР); размера ПЗО; псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС) 1—3-й степени по Е.Б. Ерошевской (1997) [6]; ширины (узкий/широкий) угла передней камеры (УПК) согласно классификации Ван Бойнингена (1965) [7]; интенсивности пигментации УПК — на основе классификации А.П. Нестерова (2008) по степени выраженности в баллах от 0 до 4 [8]; классификации радужки по типам

(1—3-й типы) и цвету (1—6 вариантов) — по шкале В. В. Бунака [9];

4) морфометрических — по данным ОКТ (площадь ДЗН);

5) показателей кровотока ДЗН по данным ОКТА-индекса и плотности на уровнях ONH и RPC;

6) сопутствующей офтальмопатологии — миопии, гиперметропии, катаракты или артефакции;

7) показателя сопутствующей патологии внутренних органов с учетом возраста — индекса коморбидности (ИК) по М. Чарлсону (M.E. Charlson, 1987 г., модифицировано R.A. Deyo, 1992 г.) [10];

8) генетических — наличия мутаций и полиморфных вариантов в генах миоцилина (*MYOC*), семейства, имеющего WD-повторы (*WDR36*), нейротрофина (*NTF*), цитохрома P450 (*CYP450*).

Все полученные данные были проверены на правильность, противоречивость и нормальность выборки. Неранжируемые показатели были подвергнуты бинаризации, стандартизации.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics v.21. Для проведения многофакторного анализа применяли метод главных компонент и критерий Кайзера, вычисляли корреляции между параметрами и основными факторами, используя способ вращения — варимакс, предназначенный для максимизации дисперсий квадратов исходных факторных нагрузок по переменным для каждого фактора. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Для проверки нормальности размера используемой выборки был проведен тест Шапиро—Уилка, который показал, что используемая в анализе выборка, распределена по нормальному закону ($p > 0,05$).

В исследуемой выборке ПОУГ I стадии диагностирована на 182 глазах (52,3%), II — на 122 (35,06%), III — на 36 (10,34%), IV — на 8 (2,3%) с началом заболевания в среднем в возрасте $57,91 \pm 8,69$ года, с длительностью заболевания в среднем $3,37 \pm 4,22$ года. Двустороннее течение глаукомы было отмечено у 336 обследуемых, наследственность по глаукоме в семье была отягощена у 101 (29,02%). Незрелая возрастная катаракта диагностирована в 104 (29,89%) случаях, на 48 (13,79%) глазах ранее была проведена экстракция или факоэмульсификация катаракты; миопия слабой степени выявлена у 42 (12,07%), гиперметропия слабой степени — у 17 (4,89%), «синдром сухого глаза» — у 79 (22,7%), ПЭС — у 117 (33,62%) пациентов с ПОУГ. При оценке цвета и структуры радужки отмечено, что у 103 (29,6%) пациентов глаза были карие, у 81 (23,28%) — светло-карие. Радужка характеризовалась преимущественно радиально-гомогенным типом структуры

Таблица 1. Характеристика пациентов с ПОУГ по клиническим офтальмологическим показателям, $M \pm \sigma$ Table 1. Clinical ophthalmic parameters of patients with POAG, $M \pm \sigma$

Показатель	Пациенты с ПОУГ ($n=348$)	Контрольная группа ($n=48$)
ВГД, мм рт.ст.	25,29 $\pm$ 3,73**	17,21 $\pm$ 2,25
ЦТР, мкм	543,09 $\pm$ 29,93	542,69 $\pm$ 30,64
ПЗО, мм	23,51 $\pm$ 0,87	23,45 $\pm$ 0,95
Показатели ОКТ		
Площадь ДЗН, мм ²	2,08 $\pm$ 0,32	2,07 $\pm$ 0,38
Показатели ОКТА		
ONH индекс	0,14 $\pm$ 0,08*	0,14 $\pm$ 0,014
RPC индекс	0,06 $\pm$ 0,05**	0,15 $\pm$ 0,1
ONH плотность, %	97,95 $\pm$ 2,00*	98,65 $\pm$ 1,26
RPC плотность, %	60,87 $\pm$ 12,71**	70,44 $\pm$ 5,59

Примечание. Значимость различий по сравнению с контролем: * — при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,001$.

в 154 (44,25%) случаев. ИК по М. Чарлсону составил в среднем $3,49 \pm 1,66$.

В результате молекулярно-генетического анализа у восьми неродственных пациентов с ПОУГ в гене *MYOC* выявлены мутации p.Q368X (с.1102C>T) в гетерозиготном состоянии. Установлено, что все лица имели отягощенный по глаукоме семейный анамнез. Полиморфный вариант rs61730974 (с.1041T>C, p.Tyr347=) в гене *MYOC* был выявлен в гетерозиготном состоянии у двух пациентов и в гомозиготном состоянии — у одного в сочетании с мутацией с.940A>T (p.Phe314Phe) в гене *WDR36*. В гене *WDR36* были выявлены четыре мутации: с.1009G>T (p.Ala337Ser), с.940A>T (p.Phe314Phe), с.1156A>G (p.Arg386Gly), с.-4C>A (g.5114C>A), а также три полиморфных варианта: rs7705304, rs13153937, rs62376783. Мутация с.412G>T (Glu138X) в гене *NTF4* была обнаружена у трех пациентов в сочетании с полиморфным вариантом с.103C>T (Leu35=). В гене оптиневрина в нашей выборке пациентов мутации не были выявлены.

В табл. 1 представлены значения количественных офтальмологических параметров пациентов с ПОУГ и лиц контрольной группы.

В результате многофакторного дисперсионного анализа были определены основные факторы по принципу их разделения. Для этого использованы метод главных компонент и критерий Кайзера. Результаты проведенного анализа с отображением главных компонент представлены в виде графика простого нормализованного стресса Кеттелла («критерий каменистой осыпи») на рисунке.

В результате проведенного многофакторного дисперсионного анализа на графике Кеттелла определены 24 главные компоненты. Выявлены первые три компоненты, после которых убывание собственных значений слева направо постепенно замедляется.

Дисперсия, представленная последовательными компонентами (факторами) в результате анализа с помощью метода главных компонент, отражена в табл. 2.

Опираясь на критерий Кайзера с использованием метода выделения — анализа главных компонент —

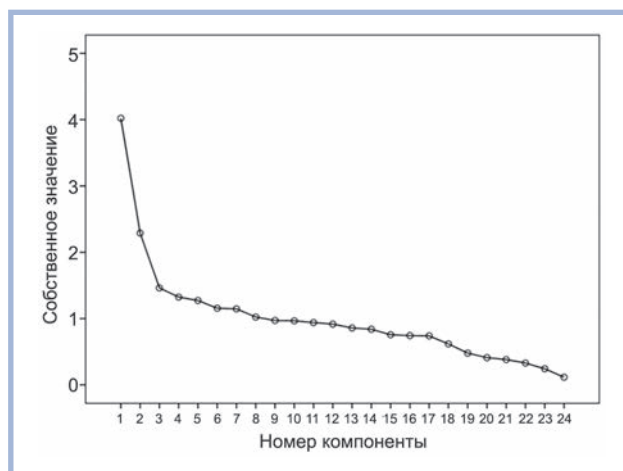


График нормализованного простого стресса с главными компонентами по Кеттелу.

Graph of normalized simple stress with principal components by Cattell.

были отобраны восемь компонент (факторов) с собственными значениями больше 1, которые были использованы в следующей фазе анализа, устанавливающей корреляции между параметрами пациентов и выделенными компонентами. С целью оптимизации полученных корреляций применены повороты осей с вращением факторов. Был использован способ вращения — варимакс, который предназначен для максимизации дисперсий квадратов исходных факторных нагрузок по новым осям и по переменным для каждого фактора, что соответствовало максимизации дисперсий в столбцах матрицы квадратов исходных факторных нагрузок. В данном анализе вращение сошлось за 13 итераций. В результате были получены факторы, которые отмечены высокими нагрузками для одних переменных и низкими — для других (табл. 3).

В результате преобразований компонент, полученных после вращения, для преобразованного фактора 1 отмечены высокие факторные нагрузки по таким переменным, как возраст, катаракта (или артифакция), коморбидность, ПЭС, пигментация УПК,

Таблица 2. Полная объясненная дисперсия собственных значений компонент (факторов) пациентов с ПОУГ

Table 2. Full explained variance of eigenvalues of component parts (factors) among POAG patients

Компонента	Начальные собственные значения			Суммы квадратов нагрузок извлечения			Суммы квадратов нагрузок вращения		
	итого	процент дисперсии	кумулятивный процент	итого	процент дисперсии	кумулятивный процент	итого	процент дисперсии	кумулятивный процент
1	4,02	16,75	16,75	4,02	16,75	16,75	3,63	15,14	15,14
2	2,29	9,54	26,29	2,29	9,54	26,29	1,95	8,11	23,24
3	1,46	6,09	32,38	1,46	6,09	32,38	1,84	7,65	30,89
4	1,32	5,52	37,9	1,32	5,52	37,9	1,39	5,8	36,69
5	1,27	5,3	43,2	1,27	5,3	43,2	1,23	5,14	41,83
6	1,16	4,82	48,02	1,16	4,82	48,02	1,22	5,09	46,92
7	1,15	4,78	52,79	1,15	4,78	52,79	1,22	5,08	52,0
8	1,02	4,26	57,06	1,02	4,26	57,06	1,21	5,06	57,06

Таблица 3. Корреляции между параметрами и компонентами (варимакс нагрузки). Матрица повернутых компонент

Table 3. Correlations between parameters and components (varimax loading). Rotated component matrix

Параметры (n=348)	Повернуты компоненты							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Пол	0,062	−0,150	−0,063	0,608	−0,046	−0,206	0,285	0,288
Возраст	0,915	−0,096	−0,062	−0,047	0,000	−0,028	−0,016	0,001
Миопия	−0,059	0,762	−0,119	0,082	0,026	−0,016	0,015	−0,023
Гиперметропия	−0,002	−0,182	−0,003	−0,487	0,013	−0,105	0,023	0,372
Катаракта	0,804	0,025	−0,164	0,003	−0,066	0,034	0,018	0,020
Коморбидность	0,901	−0,104	−0,078	−0,010	0,027	−0,037	−0,053	0,068
Наследственность	0,003	−0,053	0,095	0,027	−0,074	0,798	0,040	0,134
ВГД	0,216	0,031	−0,053	0,131	0,006	0,116	0,663	0,038
ЦТР	−0,164	−0,541	0,074	0,263	0,055	−0,071	0,082	−0,233
ПЗО	−0,034	0,785	−0,071	0,371	−0,061	0,016	0,008	−0,211
ПЭС	0,753	0,113	−0,111	−0,040	0,105	−0,022	−0,047	0,084
Ширина УПК	−0,113	0,188	0,106	0,684	0,008	0,091	−0,123	0,013
Пигментация УПК	0,654	0,017	−0,143	−0,025	−0,053	0,070	0,323	−0,177
Цвет радужки	0,014	0,185	−0,002	0,113	−0,571	−0,138	−0,094	0,049
Тип радужки	−0,016	−0,029	−0,039	0,117	0,769	−0,193	0,025	−0,022
Размер ДЗН	−0,051	0,466	0,044	0,061	−0,214	−0,226	0,094	−0,030
ОНН индекс	−0,061	−0,080	0,494	0,129	−0,108	0,085	0,003	0,096
RPC индекс	−0,075	0,001	0,577	−0,001	−0,064	0,213	0,242	−0,169
ОНН плотность	−0,131	0,026	0,740	−0,033	0,190	−0,111	−0,227	0,003
RPC плотность	−0,316	−0,170	0,730	−0,064	0,020	−0,160	−0,068	−0,098
Ген <i>MIOS</i>	0,001	−0,017	−0,069	0,046	−0,021	0,120	0,008	0,823
Ген <i>WDR36</i>	0,277	0,116	0,085	−0,075	0,379	0,340	0,056	0,224
Ген <i>NTF</i>	0,176	−0,009	−0,007	0,131	−0,161	0,154	−0,624	0,001
Ген <i>CYP</i>	−0,103	−0,158	−0,203	0,078	0,109	0,378	−0,198	−0,227

Примечание. Полужирным шрифтом отмечены наиболее значимые факторные нагрузки для переменных.

и низкие по всем остальным переменным; для фактора 2 — высокие факторные нагрузки по переменным (миопия, ПЗО и ЦТР); для фактора 3 — высокие нагрузки по параметрам ОКТА (плотности сосудистого рисунка на уровне ОНН и RPC, индексу кровотока слоя RPC); для фактора 4 — по гендерному признаку, ширине УПК; для фактора 5 — по цвету и типу радужки; для фактора 6 — по отягощенной в отношении глаукомы наследственности; для фактора 7 — по уровню ВГД и по изменениям, выявленным в гене *NTF*; для фактора 8 — по изменениям в гене *MIOS*.

Выявленные высокие факторные нагрузки для переменных по факторам 3—8 соответствуют низким нагрузкам для переменных по факторам 1 и 2. Это свидетельствует о том, что выбранные восемь факторов наилучшим образом характеризуют популяцию больных ПОУГ.

Таким образом, проведенный анализ позволил установить, что преобразованный фактор 1 ассоциирован с демографическим параметром (возраст больных), соматическим (ИК), сопутствующей офтальмологической патологией (катаракта или артерия, ПЭС, интенсивная пигментация УПК); фактор 2 со-

пряжен с офтальмологическими параметрами (миопическая рефракция, ПЗО, ЦТР); фактор 3 — с показателями ОКТА, отражающими состояние микрососудистого русла ДЗН.

Обсуждение

Ведение пациентов с ПОУГ требует тщательного анализа основных признаков заболевания, отражающих его развитие и прогрессирование, с учетом клинических, функциональных и генетических факторов. Знания о ФР, связанных с развитием ПОУГ, могут способствовать раннему выявлению и научно обоснованному лечению заболевания [11].

В обзорах литературы упоминается о ряде ФР, связанных с развитием ПОУГ [11, 12]. Имеются данные об инициировании в результате генетических нарушений каскада событий, которые приводят к глаукоматозному повреждению зрительного нерва и ремоделированию решетчатой пластинки склеры. В некоторых исследованиях выявлена значительная роль генов миоцилина, оптиневрина и цитохрома CYP1B1 в развитии глаукомы [13–15].

Кроме того, полногеномные исследования ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками показали связи вариантов мутаций в определенных генах [16, 17] у пациентов с ПОУГ.

Результаты проведенного факторного анализа согласуются с данными других исследователей, использовавших с этой целью различные математические статистические методы анализа. Так, в рандомизированном когортном исследовании индивидуального продольного дизайна D. Kreft и соавт. [18] на большой выборке из 250 тыс. индивидуумов были изучены отдельные связанные с ПОУГ ФР заболевания, построена многовариантная регрессионная модель. Исследование показало значительно более высокий уровень заболеваемости и распространенности ПОУГ для женщин по сравнению с мужчинами, увеличение заболеваемости и распространенности с возрастом и роль таких ФР, как травмы глаза и орбиты, дегенерация радужки и цилиарного тела, миопия, сосудистые окклюзии сетчатки и диабет. Также сообщалось о повышенном риске глаукомы при сердечно-сосудистых заболеваниях, мигрени [19], апноэ во сне [20].

В исследованиях, посвященных изучению местных ФР развития ПОУГ, установлены положительные связи заболевания с миопией [21, 22], дегенеративными заболеваниями радужной оболочки и цилиарного тела [23].

На основании проведенного многофакторного дисперсионного анализа согласно значениям изучаемых переменных нами были выделены факторы, различные по своей значимости с точки зрения ассоциации с ПОУГ. Большое количество исходных

переменных заменены меньшим числом факторов, являющихся объединенной причиной совместной изменчивости. При проведенных преобразованиях основными требованиями явились: 1) минимальная потеря информации, содержащейся в исходных данных; 2) возможность максимального представления итоговых факторов через исходные переменные.

Простой факторный анализ в исследовании N. Wang и соавт. [24] при наблюдении за 107 пациентами с ПОУГ и 149 пациентами контрольной группы без ПОУГ в течение 5 лет показал, что риск ПОУГ связан с возрастом, семейным анамнезом, уровнем ВГД, артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, курением, алкоголем и мутацией гена миоцилина. При проведении логистического регрессионного анализа в том же исследовании была подтверждена связь ПОУГ в основном с ВГД, семейным анамнезом, гипертензией, курением, употреблением алкоголя и мутацией гена миоцилина.

В исследовании B.J. Fan и соавт. [25] изучены ассоциации генетических факторов и факторов окружающей среды с ПОУГ в китайской популяции. Проведенный авторами однофакторный анализ показал, что ПОУГ связана с семейным анамнезом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, потреблением алкоголя и изменением последовательности в гене миоцилина (*T353I*; $p < 0,04$). Многовариантный логистический регрессионный анализ подтвердил, что ПОУГ была в значительной степени связана с семейным анамнезом [отношение шансов (ОШ) 20,2], артериальной гипертензией (ОШ 3,58), курением (ОШ 10,8), потреблением алкоголя (ОШ 0,028) и *T353I* (ОШ 6,03; во всех случаях $p < 0,05$).

В нескольких эпидемиологических исследованиях была показана важность сосудистых ФР, в частности артериальной гипертензии и гипотензии, в патогенезе и прогрессировании глаукомной оптической нейропатии [26]. Установлено, что снижение кровотока в сосудах глаза и орбиты отрицательно влияет на прогноз заболевания [27]. При этом нарушения центральной и регионарной гемодинамики реализуются через опосредованные изменения, происходящие на микроциркуляторном уровне [28].

В настоящем исследовании системные (клинические проявления при артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, хронической ишемии головного мозга, сахарном диабете учитывались при вычислении ИК) и местные (снижение показателей микроциркуляции ДЗН) сосудистые факторы оказались ассоциированными с ПОУГ.

Выявление и ранжирование факторов, влияющих на развитие ПОУГ, способствуют раскрытию клинико-функциональных и патогенетических особенностей заболевания. В проведенном исследовании с помощью многомерного факторного анализа были установлены и сгруппированы показа-

тели, ассоциированные с ПОУГ, с ранжированием их по степени значимости и влиянию на развитие заболевания.

Заключение

В результате применения факторного анализа с целью ранжирования факторов, ассоциированных с развитием ПОУГ, к наиболее значимым показателям высокого риска (16,75% общей дисперсии) развития заболевания были отнесены следующие переменные («факторы возрастной инволюции»): возраст, ИК, катаракта, псевдоэкзофолиативный синдром, интенсивность пигментации угла передней камеры; к группе среднего риска (9,53% общей дисперсии) — миопия и размер ПЗО глазного яблока; к группе низкого риска (6,09%) — параметры ОКТА, отражающие снижение кровотока ДЗН, такие как плотность полнослойного уровня и слоя нервных волокон сетчатки и др.

Таким образом, факторный анализ является многомерным методом математического анализа, позволяющим изучить роль ФР развития ПОУГ и их ассоциаций с заболеванием, что способствует ранней диагностике и выявлению клинико-функциональных особенностей заболевания.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А.З., Р.З.

Сбор и обработка материала: А.З.

Статистическая обработка: А.З., Р.З.

Написание текста: А.З.

Редактирование: Р.З., Б.А.

Источник финансирования: Раздел работы, посвященный генетическим исследованиям, поддержан грантами РФФИ №14-04-97002-р_поволжье_а, 14-04-97007-р_поволжье_а, 12-04-97004-р_поволжье_а.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Цветкова Л.А., Черченко О.В. Внедрение технологий Big Data в здравоохранение: оценка технологических и коммерческих перспектив. *Экономика науки*. 2016;2(2):138-150. Ссылка активна на 04.08.20. Tsvetkova LA, Cherchenko OV. Implementation of Big Data technologies in the healthcare system: Evaluation of technological and commercial perspectives. *Ekonomika nauki = The Economics of Science*. 2016;2(2):138-150. Accessed 04.08.20. (In Russ.). <https://www.cleverence.ru/articles/auto-busines/big-data-chto-eto-takoe-prostyimi-slovami-kharakteristiki-tehnologii-bolshikh-dannykh-i-metody-ikh-o/>
2. Dash S, Shakyawar S, Sharma M, Kaushik S. Big data in healthcare: management, analysis and future prospects. *Journal of Big Data*. 2019;6:54. <https://doi.org/10.1186/s40537-019-0217-0>
3. 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 псевдоэкзофолиативного 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 = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2013;(3):60-65. (In Russ.).
4. Leske M., Wu S., Hennis A., Honkanen R., Nemesure B. 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>
5. Федеральные клинические рекомендации по офтальмологии, утвержденные Минздравом России, 2017. Ссылка активна на 04.08.20. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po oftal'mologii, utverzhdennye Minzdravom Rossii, 2017. Accessed 04.08.2020. (In Russ.). <https://oor.ru/vracham/klrek/klinicheskie-rekomendatsii-utverzhdennye-mz-rt/>
6. Малов В.М., Ерошевская Е.Б., Малов И.В., Осипова Т.А. Распространенность псевдоэкзофолиативного синдрома, классификация и результаты хирургического лечения больных при подвывихе хрусталика. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2013;15(3-6):1853-1856. Malov VM, Eroshetskaya EB, Malov IV, Osipova TA. Prevalence of pseudoexfoliative syndrome, classification and results of surgical treatment of patients with crystalline lens incomplete dislocation. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Samara State Medical University*. 2013;15(3-6):1853-1856. (In Russ.).
7. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. Под ред. Егорова Е.А., Астахова Ю.С., Еричева В.П. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. Natsional'noye rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchikh vrachev [National guide of glaucoma: for medical practitioners]. Eds Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Erichev V.P. M.: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.).
8. Нестеров А.П. Глаукома. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2014. Nesterov AP. *Glaukoma [Glaucoma]*. M.: LLC «Medical information agency»; 2014. (In Russ.).
9. Дидиченко М.П., Ягузинская И.И. Зависимость цвета глаз от морфологических особенностей радужки человека. *Colloquium-journal*. 2019;3(27):23-25. Didichenko MP, Yaguzhinskaya II. The dependence of the eye color from morphological features of the iris of a person. *Colloquium-journal*. 2019;3(27):23-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2520-6990-2019-10009>
10. Кочетова Е.В. Оценка коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(4):11-14. Kochetova EV. Evaluation of comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(4):11-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-4-11-14>
11. Leske C. Open-Angle Glaucoma — An Epidemiologic Overview. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14(4):166-172. <https://doi.org/10.1080/09286580701501931>
12. McMonnies C. Glaucoma history and risk factors. *J Optom*. 2017;10(2):71-78. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2016.02.003>
13. Tamm E. Myocilin and glaucoma: facts and ideas. *Prog Retin Eye Res*. 2002;21(4):395-428. [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(02\)00010-1](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(02)00010-1)
14. Sarfarazi M, Rezaie T. Optineurin in primary open angle glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003;16(4):529-541. [https://doi.org/10.1016/s0896-1549\(03\)00061-0](https://doi.org/10.1016/s0896-1549(03)00061-0)
15. Fingert J. Primary open-angle glaucoma genes. *Eye (Lond)*. 2011;25(5):587-595. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.97>
16. He J, Lu S, Chen L, Tam P, Zhang B, Leung C, Pang C, Tham C, Chu W. Coding Region Mutation Screening in Optineurin in Chinese Normal-Tension Glaucoma Patients. *Dis Markers*. 2019;58:20537. <https://doi.org/10.1155/2019/5820537>
17. Chen M, Yu X, Xu J, Ma J, Chen X, Chen B, Gu Y, Wang K. Association of gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(4):1105-1121. <https://doi.org/10.1167/iov.18-25922>

18. Kreft D, Doblhammer G, Guthoff R, Frech S. Prevalence, incidence, and risk factors of primary open-angle glaucoma — a cohort study based on longitudinal data from a German public health insurance. *BMC Public Health*. 2019;19(1):851. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6935-6>
19. Cursiefen C, Wisse M, Cursiefen S, Junemann A, Martus P, Korth M. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(1):102-104. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(99\)00289-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(99)00289-5)
20. Lin C, Hu C, Ho J, Chiu H, Lin H. Obstructive sleep apnea and increased risk of glaucoma: a population-based matched-cohort study. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1559-1564. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.006>
21. Cho H, Kee C. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(4):434-447. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2013.09.003>
22. Marcus M, de Vries M, Junoy Montolio F, Jansonius N. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1989-1994.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.03.012>
23. Farrar S, Shields M, Miller K, Stoup C. Risk factors for the development and severity of glaucoma in the pigment dispersion syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1989;108(3):223-229. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(89\)90110-4](https://doi.org/10.1016/0002-9394(89)90110-4)
24. Wang N, Peng Z, Fan B, Liu Y, Dong X, Liang X, Luan J. Case control study on the risk factors of primary open angle glaucoma in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2002;23(4):293-296.
25. Fan B, Leung Y, Wang N, Lam S, Liu Y, Tam O, Pang C. Genetic and environmental risk factors for primary open-angle glaucoma. *Chinese Med J*. 2004;117(5):706-710.
26. Grzybowski A, Och M, Kancierz P, Leffler C, De Moraes C. Primary open-angle glaucoma and vascular risk factors: a review of population based studies from 1990 to 2019. *J Clin Med*. 2020;9(3):761. <https://doi.org/10.3390/jcm9030761>
27. Каменских Т.Г., Усанов Д.А., Скрипаль А.В., Лопатинская Н.Р., Сагайдачный А.А. Сравнительный анализ показателей регионарного кровотока и данных дистанционной термографии у больных с первичной открытоугольной глаукомой. Глаукома. *Журнал НИИ ГБ РАМН*. 2012; (1):20-25. Kamenskih TG, Usanov DA, Skripal AV, Lopatinskaya NR, Sagaidachny AA. Comparative analysis of parameters regional blood flow and distant thermography in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma. Journal SRI GB RAMS*. 2012;(1):20-25. (In Russ.).
28. Еричев В.П., Егоров Е.А. О патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(6):98-104. Erichev VP, Egorov EA. On the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 2014;130(6):98-104. (In Russ.).

Поступила 05.08.2020

Received 05.08.2020

Принята к печати 22.10.2020

Accepted 22.10.2020