



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ CLINICAL TRIALS

Научная статья

УДК 617.7-007.681

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-3-12-16>

Значимость нарушений ретиальной микроциркуляции как предикторов прогрессирования глаукомной оптической нейропатии

Н.И. Курышева¹, Е.О. Шаталова²

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

² «Клиника доктора Шаталова», Московская область, Орехово-Зуево

РЕФЕРАТ

Цель — оценить значимость нарушений ретиальной микроциркуляции в прогрессировании глаукомной оптической нейропатии (ГОН). **Материал и методы.** В проспективном 2-летнем исследовании 85 пациентов (124 глаза) определена плотность сосудов поверхностного плексуса параfoвеа (VD параfoвеа) и перипапиллярной сетчатки (VD ППС) методом оптической когерентной томографии (ОКТ) с функцией ангиографии, индекс периферического сопротивления (RI) и скорость кровотока в задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) и центральной артерии сетчатки (ЦАС) — методом цветового доплеровского картирования. Предикторные свойства каждого показателя рассчитывали по площади под ROC-кривой (AUC). **Результаты** проведенного исследования выявили высокую значимость параметров относительной плотности сосудов поверхностного плексуса в параfoвеолярной области (VD параfoвеа AUC 0,707 ± 0,07) и относительной плотности микроциркуляторного русла диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярной сетчатки (VD ППС 0,715 ± 0,07) в качестве предикторов прогрессирования ГОН.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, глаукомная оптическая нейропатия, глазной кровоток, оптическая когерентная томография с функцией ангиографии

Для цитирования: Курышева Н.И., Шаталова Е.О. Значимость нарушений ретиальной микроциркуляции как предикторов прогрессирования глаукомной оптической нейропатии. Точка зрения. Восток – Запад. 2022;3:12–16. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-3-12-16>

Автор, ответственный за переписку: Шаталова Екатерина Олеговна, katiamdtenax@yandex.ru

Original article

Significance of retinal microcirculation disorders as predictors of glaucomatous optic neuropathy progression

N.I. Kuryshева¹, E.O. Shatalova²

¹ Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Moscow

² «Clinic of doctor Shatalov», Moscow region, Orechovo-Zuevo

ABSTRACT

Purpose — to assess the significance of retinal microcirculation disorders in progression of glaucomatous optic neuropathy (GON). **Material and methods.** In this 2-year prospective study 85 patients (124 eyes) the vessel density of the superficial parafoveal plexus (VD parafovea) and peripapillary retina (VD ppr) were measured with optical coherence tomography angiography, peripheral resistance index (RI) and blood flow velocity of the posterior short ciliary arteries (PSCA) and the central retinal artery (CRA) were studied by color Doppler flow mapping method. The predictor properties of each indicator were calculated from the area under the ROC curve (AUC). **Results.** The results of the study revealed a high significance of the values of relative density of the superficial plexus vessels in the parafoveal region (VD parafovea AUC 0.70 ± 0.07), and the relative density of the microvasculature of the optic nerve head (ONH) and peripapillary retina (VD ppr 0.715 ± 0.07) as predictors of the progression of GON.

Keywords: primary open-angle glaucoma, glaucomatous optic neuropathy, ocular blood flow, optical coherence tomography angiography

For quoting: Kuryshева N.I., Shatalova E.O. Significance of retinal microcirculation disorders as predictors of glaucomatous optic neuropathy progression. Point of view. East – West. 2022;3:12–16. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-3-12-16>

Corresponding author: Shatalova Ekaterina Olegovna, katiamdtenax@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно современным взглядам, глаукома представляет собой группу мультифакторных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся развитием и прогрессированием глаукомной атрофии зрительного нерва с безвозвратной потерей зрительных функций. Учитывая высокие показатели распространенности глаукомы и тяжести исходов заболевания, нередко ведущих к слепоте и инвалидности, важной задачей на современном этапе является не только ранняя диагностика данного состояния, но и своевременная оценка риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Однако в клинической практике решение данного вопроса нередко вызывает сложности, так как на сегодняшний день нет четко обозначенных предикторов прогрессирования ГОН. Кроме того, по-прежнему нерешенным является вопрос нелинейной связи результатов периметрических и морфометрических тестов [1], что в значительной степени затрудняет оценку прогрессирования ГОН и ставит под вопрос корректность сопоставления результатов исследования структурных и функциональных изменений.

В связи с этим актуальным является применение мультимодального подхода в диагностике ГОН, в значительной степени расширяющего возможности диагностического поиска новых критериев оценки прогрессирования, которые, в свою очередь, позволили бы преодолеть диссоциацию результатов структурных и функциональных исследований. Данные литературы иллюстрируют, что применение лишь одного из доступных методов диагностики не может дать полноценную картину морфофункциональных изменений. Так, признаки прогрессирования ГОН, выявленные методом стандартной автоматизированной периметрии имеют достоверно более высокую вариабельность и большую частоту ложноположительных результатов по сравнению с оптической когерентной томографией (ОКТ) [2]. В свою очередь, в ряде работ показано, что изменения, выявляемые методом оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТА), имеют большую корреляцию с функциональными изменениями, чем структурные, выявляемые при ОКТ [3]. Возможность использования ОКТА позволяет нам оценить роль ретиального кровотока как в развитии, так и в прогрессировании ГОН. Следует отметить, что в литературе имеются единичные сведения об изменениях плотности капиллярной сети во внутренних слоях макулярной области [4] и перипапиллярной зоны сетчатки по мере прогрессирования глаукомы, и данные этих исследований неоднозначны [5].

В связи с этим на сегодняшний день актуальным является исследование состояния не только ретробульбарного кровотока пациентов с глаукомой, но и микроциркуляторного русла, а также поиск наиболее важных предикторов прогрессирования ГОН, с целью лучшего понимания патогенеза ГОН и последовательности событий в развитии заболевания. Все это позволит сделать подход к выбору тактики лечения персонализированным и, как следствие, более эффективным.

ЦЕЛЬ

Изучить, каким образом изменения ретиальной микроциркуляции связаны с прогрессированием глаукомной оптической нейропатии (ГОН).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данное проспективное исследование были включены 213 пациентов с начальной и развитой стадиями первичной открытоугольной глаукомы. В соответствии с принятыми в рамках данного исследования критериями включения/исключения из этих больных было отобрано 85 пациентов (124 глаза), которые наблюдались в течение 2 лет.

Объем обследования включал авторефрактометрию, визометрию, гониоскопию, пахиметрию, биометрию, тонометрию, стандартную автоматизированную периметрию, стереоскопию диска зрительного нерва (ДЗН). Исследовали плотность сосудов поверхностного плексуса параfoвеа (VD параfoвеа) и перипапиллярной сетчатки (VD ППС) методом ОКТ с функцией ангиографии, индекс периферического сопротивления (RI) и скорость кровотока в задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) и центральной артерии сетчатки (ЦАС) — методом цветового доплеровского картирования. Предикторные свойства каждого показателя рассчитывали по площади под ROC-кривой (AUC). Определение скорости прогрессирования ГОН осуществлялось с помощью программного обеспечения Guided Progression Analysis (GPA) анализатора поля зрения Humphrey II по индексу поля зрения (VFI) или периметрическому индексу MD, а также с использованием точечного анализа событий [6].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартного пакета программ SPSS Statistics 16.0. Показатели со значением P-value < 0,05 считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе данного исследования была подтверждена высокая прогностическая значимость циркуляторных расстройств, а именно параметров ретробульбарного кровотока и перфузионного давления в прогрессировании глаукомы, что сопоставимо с имеющимися на сегодняшний день данными литературы [7, 8].

В настоящей работе впервые была обнаружена обратно пропорциональная зависимость между скоростью истончения слоя нервных волокон и систолической скоростью кровотока в центральной вене сетчатки (ЦВС) (табл. 1), что подчеркивает важную роль нарушений венозного оттока из глаза в развитии глаукомы и имеет прогностическую значимость в мониторинге заболевания. При этом было установлено, что прогрессирование ГОН ассоциировалось со снижением как артериального, так и венозного ретробульбарного кровотока, а наиболее значимой в качестве предиктора являлась диастолическая скорость кровотока в центральной артерии сетчатки (ЦАС).

Таблица 1

Значимые корреляции, выявленные в ходе исследования

Table 1

Significant correlations identified during the study

Параметр Variables	ЦВС Vsist CRV Vsist	ЗКЦА мед Vmean PSCA med Vmean	ЗКЦА мед Vdiast PSCA med Vdiast	Ср ПД Avg. Perfusion Pressure	ТМ, парафовеа Macular Thickness, parafovea
Скорость истончения СНВС/год Thinning rate RNFL/year	$r = -0,28$ $p = 0,01$	$r = -0,24$ $p = 0,01$	$r = -0,23$ $p = 0,03$		
КГК ср. Avg. GCC				$r = 0,36$ $p = 0,01$	
КГК нижн. GCC inferior				$r = 0,35$ $p = 0,01$	
FLV				$r = -0,4$ $p = 0,01$	
GLV				$r = -0,39$ $p = 0,01$	
Плотность сосудов парафовеа, VD parafov					$r = 0,4$ $p = 0,01$

Примечание: ЦВС – центральная вена сетчатки; ЗКЦА мед – медиальные ЗКЦА; Vsist – систолическая скорость; Vmean – диастолическая скорость; Vdiast – диастолическая скорость; СНВС – слой нервных волокон сетчатки; КГК ср. – средняя толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки; срПД – среднее перфузионное давление; ТМ пф – толщина макулы в парафовеа; КГК – комплекс ганглиозных клеток; FLV – уровень фокальных потерь КГК; GLV – уровень глобальных потерь КГК; r – коэффициент корреляции; p – показатель достоверности

Note: CRV – central retinal vein; PSCA med – medial PSCA; Vsist – systolic velocity; Vmean – mean velocity; Vdiast – diastolic velocity; RNFL – retinal nerve fiber layer; Avg. GCC – average ganglion cell complex; Avg. Perfusion Pressure – average perfusion pressure; GCC – ganglion cell complex; FLV – focal loss volume; GLV – global loss volume; r – correlation ratio; p – certainty factor

Обращает внимание, что при снижении диастолической скорости кровотока в ЦАС, систолической скорости кровотока в ЦВС, а также диастолической скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) височных на 1 см/сек риск прогрессирования ГОН увеличивался на 22, 22, 23 % соответственно (табл. 2).

Важно подчеркнуть, что скорость истончения слоя нервных волокон в год, согласно нашим данным, находилась в обратно пропорциональной зависимости от систолической скорости кровотока в ЦВС, диастолической и средней скорости кровотока в медиальных ЗКЦА. Также нами была выявлена обратная корреляция между прогрессированием ГОН и средним перфузионным давлением (ср ПД; табл. 1), а снижение ср ПД на 1 мм рт. ст. увеличивало риск прогрессирования ГОН на 14 % (табл. 2).

В ходе исследования нами были выявлены предикторы прогрессирования ГОН (табл. 2), а также определена их прогностическая значимость и пороговые значения (табл. 3).

Особое внимание в данной работе было уделено анализу параметров микроциркуляторного русла сетчатки (МЦС). В частности, нами было установлено, что при снижении относительной плотности сосудов поверхностного плексуса парафовеолярной области на 10 %, риск прогрессирования ГОН достоверно возрастал в 6

раз (табл. 2). При этом пороговые значения данного параметра составили 45 % (AUC 0,7) (табл. 3).

Большую прогностическую ценность продемонстрировал кровоток в зоне перипапиллярной сетчатки. Было выявлено, что при увеличении относительной плотности капиллярной сети перипапиллярной сетчатки и ДЗН (RPC Inside Disc) на 10 %, риск прогрессирования снижался в 8 раз (табл. 2), а пороговые значения для данного параметра были детерминированы как 41,2 % (AUC 0,7) (табл. 3).

Следует сказать, что данные литературы свидетельствуют о наличии корреляционной связи между толщиной внутренних слоев макулы (в частности, ганглиозного комплекса) и плотностью ее капиллярной сети [9, 10]. Нами также была отмечена положительная корреляция между толщиной внутренних слоев сетчатки и относительной плотностью сосудов поверхностного сплетения в парафовеолярной зоне, что подчеркивает важность нарушений микроциркуляции в поражении ганглиозного слоя при глаукоме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данного исследования была не только установлена прямая взаимосвязь между нарушением кровотока и прогрессированием глаукомной оптической ней-

Таблица 2

Предикторы прогрессирования ГОН

Table 2

Predictors of glaucoma progression

Параметр Variables	β	Wald	ОШ (%)	С.О. от β	p	95 % ДИ
Относ. плотность сосудов поверхностного слоя, парафовеа, % Relative vessel density, parafoveal superficial layer, %	- 0,5	10,2	0,60 (40)	0,1	0,000	- 0,72 - 0,14
ЦАС, Vdiast, см/сек CRA, Vdiast, cm/s	- 0,25	9,0	0,78 (22)	0,08	0,003	- 0,42 - 0,08
VD ППС, %	- 0,11	8,4	0,89 (11)	0,02	0,002	- 0,12 - 0,04
ЦВС, Vsist, см/сек CRV, Vsist, cm/s	- 0,24	5,9	0,78 (22)	0,1	0,015	- 0,47 - 0,05
Среднее ПД, мм рт. ст. MOPP, mm Hg	- 0,15	5,7	0,86 (14)	0,06	0,017	- 0,28 - 0,02
ЗКЦА (вис.), Vdiast, см/сек PSCA, Vdiast, cm/s	- 0,26	5,6	0,77 (23)	0,1	0,020	- 0,48 - 0,04

Примечание: β – коэффициент регрессии; Wald Chi-Square – показатель прогностической значимости; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; С.О. – стандартное отклонение; p – фактический уровень значимости U – критерия Манна – Уитни; VD ППС – относительная плотность капиллярной сети радиального сплетения перипапиллярной сетчатки

Note: β – regression coefficient; Wald Chi-Square – predictive value; ОШ – odds ratio; ДИ – confidence interval; C.O. – standard deviation; p – significance level for Mann – Whitney test; VD ППС – radial peripapillary capillary density

Таблица 3

Пороговые значения выявленных предикторов прогрессирования ГОН

Table 3

Threshold values of identified predictors of GON progression

Параметр Variables	AUC \pm с.о. p	95 % ДИ AUC	Cutoff Русский?
Относ. плотность сосудов поверхностного слоя, парафовеа, % Relative vessel density, parafoveal superficial layer, %	0,707 \pm 0,07 0,005	0,558 0,829	\leq 45
RPC Inside Disc (VD ППС) А где по-русски?	0,715 \pm 0,07 0,001	0,566 0,865	\leq 45,25
ЦАС, Vdiast, см/с CRA, Vdiast, cm/s	0,712 \pm 0,07 0,005	0,558 0,837	\leq 3,31

Примечание: Cutoff – пороговое значение для разделения групп по данному параметру; AUC – оценка площади под ROC-кривой \pm стандартное отклонение AUC; p-value – фактический уровень значимости U-критерия Манна – Уитни

Note: Cutoff – threshold estimation for splitting groups by the variable; AUC – estimated area under ROC-curve \pm AUC standard deviation; p-value – significance level for Mann – Whitney U-test

ропатии, но и обозначены предикторы с максимально высокой прогностической ценностью – такие, как относительная плотность сосудов поверхностного плексуса в парафовеолярной области (VD парафовеа AUC 0,707 \pm 0,07), относительная плотность микроциркуляторного русла ДЗН и перипапиллярной сетчатки (VD ППС 0,715 \pm 0,07).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Malik R, Swanson WH, Garway-Heath DH. The «structure-function» relationship in glaucoma: past thinking and current concepts. Clin. Exp. Ophthalmol. 2012;40:369–380. doi.org/10.1111/j.1442-9071.2012.02770.x

2. Zhang X, Dastiridou A, Francis BA et al. Comparison of glaucoma progression detection by optical coherence tomography and visual field. *Am. J. Ophthalmol.* 2017;184:63–74. doi.org/10.1016/j.ajo.2017.09.020
3. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016;57:OCT451–OCT459. doi: 10.1167/iops.15-18944
4. Shoji T, Zangwill LM, Akagi T et al. Progressive macula vessel density loss in primary open-angle glaucoma: A longitudinal study. *Am. J. Ophthalmol.* 2017;182:107–117. doi.org/10.1016/j.ajo.2017.07.011
5. Holló G. Comparison of peripapillary OCT angiography vessel density and retinal nerve fiber layer thickness measurements for their ability to detect progression in glaucoma. *J. Glaucoma.* 2018;27(3):302–305. doi: 10.1097/IJG.0000000000000868
6. Chauhan BC, Malik R, Shuba LM et al. Rates of glaucomatous visual field change in a large clinical population. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014;55(5):2885–2892. doi.org/10.1167/iops.14-14643
7. Galassi F, Sodi A, Ucci F et al. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch. Ophthalmol.* 2003;121(12):1711–1715. doi.org/10.1001/archophth.121.12.1711
8. Martínez A. Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2005;83(6):716–722. doi.org/10.1111/j.1600-0420.2005.00567.x
9. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Riyazuddin M et al. A comparison of the diagnostic ability of vessel density and structural measurements of optical coherence tomography in primary open angle glaucoma. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173930. doi: 10.1371/journal.pone.0173930. eCollection 2017.
10. Kuryshva NI, Parshunina OA, Shatalova EO et al. Value of structural and hemodynamic parameters for the early detection of primary open-angle glaucoma. *Curr. Eye Research.* 2017;42(3):411–417. doi.org/10.1080/02713683.2016.1184281

Информация об авторах

Курьшева Наталья Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней МБУ ИНО ФМБА России, заведующая консультативно-диагностическим отделением Центра офтальмологии ФМБА России, e-natalia@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

Шаталова Екатерина Олеговна — офтальмолог-хирург, «Клиника доктора Шаталова», Орехово-Зуево, katiamdtenax@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7424-4823>

About authors

Kuryshva Natalia Ivanovna — MD, Professor, Head of the Department of Eye Diseases of the MBU INO of the FMBA of Russia, Head of the Consultative and Diagnostic Department of the Center of Ophthalmology of the FMBA of Russia, e-natalia@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

Shatalova Ekaterina Olegovna — ophthalmologist-surgeon, «Dr. Shatalov's Clinic», Orekhovo-Zuyevo, e-mail: katiamdtenax@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7424-4823>

Вклад авторов в работу

Н.И. Курьшева: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Е.О. Шаталова: сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

Authors' contribution

N.I. Kuryshva: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, statistical processing of data, writing, editing, final approval of the version to be published.

E.O. Shatalova: collecting, analyzing and processing material, writing text, editing.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Financial transparency: Authors have no financial interest in the submitted materials or methods.

Conflict of interest: None.

Поступила: 15.02.2022

Переработана: 26.06.2022

Принята к печати: 31.08.2022

Originally received: 15.02.2022

Final revision: 26.06.2022

Accepted: 31.08.2022