

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7435254/#:~:text=Reduced%20retinal%20microcirculation%20may%20predict%20glaucoma%20progression>

Reduced retinal microcirculation may predict glaucoma progression

Снижение ретинальной микроциркуляции как предиктор прогрессирования глаукомы

Курышева Н.И.*

Центр Офтальмологии ФМБА России, ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ул. Гамалеи, Москва, 123098, Российская Федерация

EPMA J. 2020 Aug; 11(Suppl 1): 1–133.

Published online 2020 Aug 19. doi: [10.1007/s13167-020-00206-1](https://doi.org/10.1007/s13167-020-00206-1)

Ключевые слова: предиктивная превентивная персонализированная медицина, ПОУГ, прогрессирование глаукомы, оценка рисков, прогноз, предикторы прогрессирования, кровообращение глаза, оптическая когерентная томография, ОКТ-ангиография, персонализированное лечение, перфузия, GРА, ганглиозные клетки сетчатки, плотность капиллярной сети, парафовеолярная и перипапиллярная сетчатка, внутриглазное давление, перфузионное давление глаза, корнеальный гистерезис, возраст, мониторинг глаукомы

Актуальность исследования

Определить предикторы прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) с целью эффективного мониторингования и персонализированного подхода к лечению. Данный постулат является неотъемлемым принципом предиктивной превентивной персонализированной медицины (PPPM), целью которой является прогнозировать развитие / прогрессирование заболевания и целенаправленно предотвращать его, предоставляя ориентированное на конкретного пациента лечение.

Повышенное внутриглазное давление (ВГД) и его флюктуации, тонкая роговица, низкий корнеальный гистерезис, геморрагии на диске зрительного нерва, перипапиллярная атрофия хориоидеи, возраст пациентов, женский пол, псевдоэксфолиации, поздняя диагностика глаукомы, а также артериальная гипотензия или гипертензия, как правило, считаются основными признанными факторами прогрессирования ПОУГ. Хотя в литературе акцентируют внимание на системных и локальных сосудистых факторах в отношении прогрессирования глаукомы [1-3], предиктивная роль ретинальной микроциркуляции не установлена.

Оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТА) является новым неинвазивным методом обследования микроциркуляции сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи – ключевых структур, которые поражаются при глаукоме [4].

Цель настоящего исследования заключается в изучении предиктивной способности перипапиллярного кровотока и микроциркуляции во внутренних слоях макулы в определении прогрессирования глаукомы.

Материалы и методы

В проспективном и обсервационном исследовании 85 пациентов (85 глаз) находились под наблюдением в течение 2 лет и были разделены на две группы на основании наличия / отсутствия прогрессирования, выявленного с помощью программного обеспечения Guided Progression Analysis (GPA) на анализаторе поля зрения HFA II.

Исследование было одобрено Этическим комитетом (институциональным наблюдательным советом) Учреждения Федерального медико-биологического агентства России и проводилось в соответствии с Надлежащей клинической практикой (GCP) в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (Протокол N 5, 05.02.2016).

При контрольных визитах с интервалом в 4 месяца все пациенты прошли полное офтальмологическое обследование, включая проведение диагностической визуализации и функциональных тестов [4]. Плотность микроциркуляторного русла (VD) парафовеального поверхностного сплетения и полного анфас-изображения VD (полная относительная плотность капилляров $wiVD$) в дисковой / перипапиллярной области оценивали с помощью оптической когерентной томографии-ангиографии. Слой нервных волокон сетчатки (RNFL) и комплекс ганглиозных клеток, а также толщину внутренних слоев макулы измеряли с помощью SD-OCT, ВГД (IOP) и гистерезис роговицы – с помощью анализатора Ocular Response Analyzer.

Критерии включения и исключения были разработаны Курышевой Н.И. и др. [5].

Среднее перфузионное давление глаза (срПД) было рассчитано по формуле: $срПД = (2/3 \text{ диастолического артериального давления} + 1/3 \text{ систолическое артериальное давление}) \times 2/3 - ВГД$.

Обработка статистических данных

Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовался U-критерий Манна—Уитни с методом Рознера-Глинн-Ли и критерий χ^2 Пирсона.

Площадь под ROC-кривой (AUC) как параметр, связанный с прогрессированием, использовался для сравнения глаз с прогрессированием глаукомы с теми, в которых заболевание не прогрессировало.

Пороговое значение (cut-off) определялось с помощью индекса Юдена. Числовые данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартного пакета программного обеспечения статистического анализа «SPSS 16.0 для Windows». Показатели с P-value $<0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Клинические переменные со статистически значимой AUC для глаз с прогрессированием ГОН и без прогрессирования представлены в Таблице 1. Согласно этим данным, $wiVD$ диска зрительного нерва и сосудов парафовеа поверхностного сплетения имела высокую AUC, которая была сопоставима с AUC пиковых значений ВГД в ходе наблюдения, срПД, исходного гистерезиса роговицы и структурных параметров, измеренных с помощью SD-OCT.

Таблица 1. Диагностическая способность изученных клинических параметров для дифференциации между группами с прогрессированием ПОУГ и без прогрессирования и их пороговые значения.

Variables	AUC ± S.E. 95% CI	p	Criterion (cut-off)
Peak follow-up IOP, mm Hg	0.792 ± 0.05 (0.677 0.880)	0.000	> 23.8
Corneal hysteresis, mm Hg	0.755 ± 0.07 (0.606 0.870)	0.000	≤9.6
OCT thickness ILM-IPL inferior- Hemi, μm	0.736 ± 0.07 (0.589 0.853)	0.001	≤105
wiVD disc, %	0.715 ± 0.07 (0.566 0.865)	0.001	≤45.2
Parafovea vessel density superficial	0.707 ± 0.07 (0.558 0.829)	0.005	≤45
Age, years along with	0.710 ± 0.07(0.588 0.813)	0.001	>70
Avg. RNFL, μm	0.692 ± 0.06 (0.567 0.799)	0.002	≤95.7
MOPP, mm Hg	0.682 ± 0.08 (0.521 0.819)	0.030	≤40

Abbreviations: AUC – area under ROC curve; CI – confidence interval, S.E. – standard error; OCT – optical coherence tomography, ILM – internal limiting membrane, IPL – inner plexiform layer

Была обнаружена положительная корреляция между толщиной внутренних слоев сетчатки в параfoвеа и параfoвеальной плотностью капиллярной сети в поверхностном слое ($r = 0.4$, $p = 0.01$).

Заключение

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором предиктивная способность параметров ОКТА при прогрессировании глаукомы была сопоставима с хорошо известными клиническими предикторами, такими как ВГД, гистерезис роговицы, RNFL и толщина ILM-IPL по данным ОКТ в нижней гемисфере. Появляется все больше доказательств того, что ранние повреждения, вызванные глаукомным процессом, затрагивает макулу, особенно ее нижнюю гемисферу [6]. Недостаточное кровоснабжение ганглиозных клеток макулы возникает при ранней стадии глаукомы [7]. Это служит основанием для более пристального изучения плотности капиллярной сети макулы при мониторинге глаукомы, чтобы было возможным обнаружить прогрессирование глаукомы как можно раньше, что соответствует первому принципу PPPM.

Идентификация предикторов прогрессирования любого заболевания позволяет определить индивидуальный профиль пациента, что требуется в соответствии с концепцией PPPM [8].

В сущности, когда заболевание диагностируется впервые, прогнозирование его прогрессирования позволяет оптимизировать методы лечения в каждом конкретном случае и сделать лечение индивидуальным. В случае глаукомы – это означает оптимизированный предписанный метод, например, более ранний переход на лазерное или даже хирургическое лечение, что может предотвратить дальнейшее ухудшение зрительных функций; в соответствии со вторым принципом PPPM. Даже в случае прогрессирования заболевания определение индивидуальных маркеров этого прогрессирования позволит выбрать персонализированное лечение, направленное именно на эти факторы, например, на снижение перфузионного давления глаза; в соответствии с третьим принципом PPPM.

Таким образом, в настоящем исследовании были выявлены новые, высоко надежные предикторы прогрессирования глаукомы, позволяющие в значительной мере расширить границы общепринятых стандартов мониторинга глаукомы.

Литература

1. Bingleli T, Schoetzau A, Konieczka K. In glaucoma patients, low blood pressure is accompanied by vascular dysregulation. *EPMA J.* 2018;9(4):387–391. 10.1007/s13167-018-0155-5
2. Shiga Y, Aizawa N, Tsuda S, et al. Preperimetric Glaucoma Prospective Study (PPGPS): predicting visual field progression with basal optic nerve head blood flow in normotensive PPG eyes. *Trans Vis Sci Tech.* 2018;7(1):11. 10.1167/tvst.7.1.11
3. Kurysheva NI, Ryabova TY, Shlapak VN. Heart rate variability: the comparison between high tension and normal tension glaucoma. *EPMA J.* 2018;9(1):35–45. 10.1007/s13167-017-0124-4
4. Huang D, Liu L, You Q. OCTA: a new tool for glaucoma evaluation. *Ophthalmol Manage.* June, 2018;22:22–24.
5. Kurysheva NI, Maslova EV, Zolnikova IV, et al. A comparative study of structural, functional and circulatory parameters in glaucoma diagnostics. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201599. 10.1371/journal.pone.0201599
6. Hood DC. Improving our understanding, and detection, of glaucomatous damage: An approach based upon optical coherence tomography (OCT). *Prog Retin Eye Res.* 2017;57:46–75. 10.1016/j.preteyeres.2016.12.002
7. Kurysheva NI. Macula in Glaucoma: Vascularity Evaluated by OCT Angiography. *Res J Pharm Biolo Chem Sci.* 2016;7(5):651–62.
8. Golubnitschaja O, Baban B, Boniolo G, et al. Medicine in the early twenty-first century: paradigm and anticipation - EPMA position paper 2016. *EPMA J.* 2016;7:23. 10.1186/s13167-016-0072-4

Reduced retinal microcirculation may predict glaucoma progression

Kuryshva NI*

***Corresponding author:** The Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center of FMBA, Gamalei St., Moscow, 123098, Russian Federation; e.mail: e-natalia@list.ru.

Keywords: predictive preventive personalized medicine, POAG, glaucoma progression, risk assessment, prognosis, predictors of progression, ocular blood flow, optical coherence tomography, OCT-angiography, personalized treatment, perfusion, GPA, retinal ganglion cells, vessel density, parafovea and peripapillary retina, intraocular pressure, ocular perfusion pressure, corneal hysteresis, age, glaucoma monitoring

Background

To determine the predictors of primary open angle glaucoma (POAG) progression successful monitoring and a personalized treatment approach. This postulate is an integral principle of predictive preventive personalized medicine (PPPM) that is to predict a disease development/progression and targetly prevent it by providing a treatment tailored to the person.

Increased intraocular pressure (IOP) and its fluctuations, thin cornea, low corneal hysteresis, optic disc hemorrhages, peripapillary atrophy of the choroid, age of patients, female sex, pseudoexfoliations, late detection of glaucoma, and arterial hypotension or hypertension are commonly considered to be the main recognized factors of POAG progression. Though systemic and local vascular factors in regard to glaucoma progression have been emphasized in literature [1–3], the predictive role of retinal microcirculation is not elucidated.

Optical coherence tomography angiography (OCTA) is a new non-invasive method for examination of the microcirculation of retina, optic nerve and choroid—the key structures affected by glaucoma [4].

The purpose of the present work is to study the predictive ability of peripapillary and inner macula microcirculation in glaucoma progression.

Materials and methods

In the prospective and observational study, 85 patients (85 eyes) were followed-up for 2 years and were divided into two groups on the basis of the presence/absence of progression detected using the Guided Progression Analysis (GPA) software on the Humphrey Field Analyzer II.

The study was approved by the Ethical Committee (Institutional Review Board) of the Institution of Federal Medical and Biological Agency of Russia and was conducted in accordance with Good Clinical Practice within the tenets of the Declaration of Helsinki (Protocol N 5, 05.02, 2016).

At follow-up visits with a 4-month interval, all the patients underwent complete ophthalmologic examinations and several imaging and functional tests [4]. The vessel density (VD) of the parafoveal superficial plexus and in whole image (wi) en face VD in the disc/peripapillary region were assessed using optical coherence tomography-angiography. Retinal nerve fiber layer (RNFL) and ganglion cells complex and the inner macular thickness were measured by SD-OCT, IOP, and corneal hysteresis using the Ocular Response Analyzer.

The inclusion and exclusion criteria have been detailed by Kuryshva et al. [5].

Mean ocular perfusion pressure (MOPP) was calculated using the formula: $MOPP = (2/3 \text{ diastolic blood pressure} + 1/3 \text{ systolic blood pressure}) \times 2/3 - IOP$.

Statistical processing

Mann–Whitney U test using Rosner–Glynn–Lee method and Pearson chi-squared test were applied to compare two independent groups by one characteristic.

The area under receiver operating characteristic curve (AUC) as a parameter's importance measure for distinguishing the progression from non-progression eyes was accessed.

Cut-off value was determined by means of Youden's index. The numerical data are represented as the mean \pm SD. Statistical processing of the obtained results was carried out using the standard package of statistical analysis software "SPSS 16.0 for Windows." Parameters with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

The clinical variables with statistically significant AUC for distinguishing the eyes with glaucoma progression and non-progression eyes are represented in Table 1. According to this data, wiVD disc and parafovea vessel density in superficial plexus had the high AUC that was comparable with AUC for peak follow-up IOP, MOPP, baseline corneal hysteresis, and structural parameters measured by SD-OCT.

Table 1 Diagnostic ability of studied clinical parameters in differentiating the POAG progression and non-progression groups and their cut-off scores

Variables	AUC \pm S.E. 95% CI	<i>p</i>	Criterion (cut-off)
Peak follow-up IOP, mm Hg	0.792 \pm 0.05 (0.677 0.880)	0.000	> 23.8
Corneal hysteresis, mm Hg	0.755 \pm 0.07 (0.606 0.870)	0.000	\leq 9.6
OCT thickness ILM-IPL inferior- Hemi, μ m	0.736 \pm 0.07 (0.589 0.853)	0.001	\leq 105
wiVD disc, %	0.715 \pm 0.07 (0.566 0.865)	0.001	\leq 45.2
Parafovea vessel density superficial	0.707 \pm 0.07 (0.558 0.829)	0.005	\leq 45
Age, years along with	0.710 \pm 0.07 (0.588 0.813)	0.001	> 70
Avg, RNFL, μ m	0.692 \pm 0.06 (0.567 0.799)	0.002	\leq 95.7
MOPP, mm Hg	0.682 \pm 0.08 (0.521 0.819)	0.030	\leq 40

Abbreviations: AUC – area under ROC curve; CI – confidence interval, S.E. – standard error; OCT – optical coherence tomography, ILM – internal limiting membrane, IPL – inner plexiform layer

A positive correlation was observed between the thickness of the retinal inner layers in parafovea and the parafovea vessel density in the superficial layer ($r = 0.4$, $p = 0.01$).

Conclusion and expected impact

To the best of our knowledge, this is the first study where the predictive ability of OCTA parameters in glaucoma progression was comparable with well-known clinical predictors such as IOP, corneal hysteresis, and RNFL and OCT thickness ILM-IPL in inferior hemisphere. There is a growing body of evidence that early glaucomatous damage involves the macula, especially its inferior hemisphere [6]. The insufficient blood supply to ganglion cells in macula occurs in early glaucoma [7]. This is a reason to look more closely at the macula VD in glaucoma monitoring in order to *predict* and to detect glaucoma progression earlier that corresponds to the first principle of PPPM.

Identification of the progression predictors of any disease allows determining a patient's individual profile. This is required in accordance with the concept of PPPM [8].

In fact, when a disease is diagnosed for the first time, prediction of its progression allows optimizing the treatment methods in each particular case and making the treatment personalized. In glaucoma it means the optimized prescribed method, for example, an earlier transition to laser or even surgical treatment, that may *prevent* further deterioration of visual function; in agreement with the second principle of PPPM. Even in the case of disease progression, the identification of individual markers of this progression will allow choosing the *personalised* treatment aimed specifically at these factors, for example, at reduction of ocular perfusion pressure; in line with the third principle of PPPM.

In conclusion, the present study has revealed new highly reliable predictors of glaucoma progression that allow significantly expanding the boundaries of generally accepted standards for glaucoma monitoring.

References

1. Binggeli T, Schoetzau A, Konieczka K. In glaucoma patients, low blood pressure is accompanied by vascular dysregulation. EPMA J. 2018;9(4):387–391. 10.1007/s13167-018-0155-5
2. Shiga Y, Aizawa N, Tsuda S, et al. Preperimetric Glaucoma Prospective Study (PPGPS): predicting visual field progression with basal optic nerve head blood flow in normotensive PPG eyes. Trans Vis Sci Tech. 2018;7(1):11. 10.1167/tvst.7.1.11
3. Kuryшева NI, Ryabova TY, Shlapak VN. Heart rate variability: the comparison between high tension and normal tension glaucoma. EPMA J. 2018;9(1):35–45. 10.1007/s13167-017-0124-4
4. Huang D, Liu L, You Q. OCTA: a new tool for glaucoma evaluation. Ophthalmol Manage. June, 2018;22:22–24.
5. Kuryшева NI, Maslova EV, Zolnikova IV, et al. A comparative study of structural, functional and circulatory parameters in glaucoma diagnostics. PLoS One. 2018;13(8):e0201599. 10.1371/journal.pone.0201599
6. Hood DC. Improving our understanding, and detection, of glaucomatous damage: An approach based upon optical coherence tomography (OCT). Prog Retin Eye Res. 2017;57:46–75. 10.1016/j.preteyeres.2016.12.002
7. Kuryшева NI. Macula in Glaucoma: Vascularity Evaluated by OCT Angiography. Res J Pharm Biolo Chem Sci. 2016;7(5):651–62.
8. Golubnitschaja O, Baban B, Boniolo G, et al. Medicine in the early twenty-first century: paradigm and anticipation - EPMA position paper 2016. EPMA J. 2016;7:23. 10.1186/s13167-016-0072-4