

Индекс кривизны решетчатой мембраны склеры и его связь с морфофункциональными и микроциркуляторными нарушениями при глаукоме

Курьшева Н.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой глазных болезней¹, заведующая консультативно-диагностическим отделом²; <https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

Ким В.Ю., врач-офтальмолог консультативно-диагностического отдела², ассистент кафедры¹; <https://orcid.org/0000-0001-7861-5863>

Ким В.Е., врач-офтальмолог консультативно-диагностического отдела², ассистент кафедры¹; <https://orcid.org/0000-0002-8400-2817>

Лавер А.Б., ординатор кафедры офтальмологии¹. <https://orcid.org/0009-0002-1637-4712>

¹Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 123098, Российская Федерация, Москва, ул. Живописная, 46, корп. 8.

²Центр офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 123098, Российская Федерация, Москва, ул. Гамалеи, 15.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Курьшева Н.И., Ким В.Ю., Ким В.Е., Лавер А.Б. Индекс кривизны решетчатой мембраны склеры и его связь с морфофункциональными и микроциркуляторными нарушениями при глаукоме.

Национальный журнал глаукома. 2023; 22(3):15-25.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить взаимосвязь индекса кривизны решетчатой мембраны склеры (LCCI) с морфофункциональными и микроциркуляторными нарушениями при глаукоме.

МЕТОДЫ. LCCI исследован методом оптической когерентной томографии (ОКТ) у 108 пациентов (108 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой и 45 лиц контрольной группы (45 глаз) в возрасте от 60 до 81 года. Наряду с этим всем обследуемым проводились ОКТ-измерение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и ганглиозного комплекса (ГКС) и ОКТ-ангиография с определением плотности капиллярного русла в диске зрительного нерва (ДЗН), макуле (фовеа и парафовеа), а также измерение площади атрофии перипапиллярной хориоидеи (пППА), выпадения хориокапилляров (пвХК) и толщины хориоидеи в перипапиллярной зоне (ТХп).

РЕЗУЛЬТАТЫ. LCCI был достоверно выше у больных глаукомой по сравнению с контролем: соответственно, $7,65 \pm 0,17$ и $8,68 \pm 0,39$ ($p=0,016$). При глаукоме, но не в контроле, выявлены достоверные корреляции LCCI

с периметрическими индексами: MD ($r=-0,563$; $p<0,01$) и PSD ($r=0,454$; $p<0,01$), а также с параметрами СНВС ($r=-0,509$; $p<0,01$) и ГКС ($r=-0,618$; $p<0,01$), толщиной сетчатки в парафовеа ($r=-0,530$; $p<0,01$) и перипапиллярной хориоидеи ($r=-0,518$; $p<0,01$). Отмечена обратная зависимость между LCCI и плотностью капилляров в области ДЗН ($r=-0,480$; $p<0,01$) и в фовеа и парафовеа ($r=-0,455$; $p<0,01$). Большой зоне выпадения хориокапилляров соответствовали более высокие значения LCCI ($r=0,506$; $p<0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. LCCI является важным биомаркером глаукомного поражения. Связь данного показателя с параметрами микроциркуляторного русла в сетчатке, ДЗН и хориоидеи, а также с морфофункциональными параметрами указывает на раннее вовлечение решетчатой мембраны склеры в глаукомный процесс.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, оптическая когерентная томография, ОКТ-ангиография, решетчатая мембрана, выпадение хориокапилляров, перипапиллярная атрофия хориоидеи.

Для контактов:

Ким Виталий Юрьевич, e-mail: kim_vitality@mail.ru

ORIGINAL ARTICLE

Lamina cribrosa curvature index and its relationship with morphofunctional and microcirculatory disorders in glaucoma

KURYSHEVA N.I., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Academic Department of Ophthalmology¹, Head of the Consultative and Diagnostic Department²; <https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

KIM V.YU., ophthalmologist at the Consultative and Diagnostic Department², Assistant Professor at the Academic Department of Ophthalmology¹; <https://orcid.org/0000-0001-7861-5863>

KIM V.E., ophthalmologist at the Consultative and Diagnostic Department², Assistant Professor at the Academic Department of Ophthalmology¹; <https://orcid.org/0000-0002-8400-2817>

LAVER A.B., clinical resident at the Academic Department of Ophthalmology¹. <https://orcid.org/0009-0002-1637-4712>

¹Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 46-8 Zhivopisnaya St., Moscow, Russian Federation, 123098;

²Ophthalmological Center of the State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 15 Gamalei St., Moscow, Russian Federation, 123098.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Kuryшева N.I., Kim V.Yu., Kim V.E., Laver A.B. Lamina cribrosa curvature index and its relationship with morphofunctional and microcirculatory disorders in glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2023; 22(3):15-25.

Abstract

PURPOSE. To study the relationship of the lamina cribrosa curvature index with morphofunctional and microvascular parameters in glaucoma.

METHODS. The lamina cribrosa curvature index (LCCI) was studied using optical coherence tomography (OCT) in 108 patients (108 eyes) with primary open-angle glaucoma and 45 controls (45 eyes) aged 60 to 81 years. Additionally, all subjects underwent OCT measurement of the thickness of retinal nerve fiber layer (RNFL) and ganglion cell complex (GCC), OCT angiography to determine vessel density in the optic nerve disc, macula (fovea and parafovea), as well as measurement of the area of peripapillary choroidal atrophy (PCA), choroidal microvasculature dropout (cMVD) and the peripapillary choroidal thickness (CTp).

RESULTS. LCCI was significantly higher in patients with glaucoma compared to the controls: 7.65 ± 0.17 and 8.68 ± 0.39 , respectively ($p=0.016$). Significant correlations of LCCI with perimeter indices were revealed in glaucoma, but not

in the control group: MD ($r=-0.563$; $p<0.01$) and PSD ($r=0.454$; $p<0.01$), as well as with RNFL parameters ($r=-0.509$; $p<0.01$) and GCC ($r=-0.618$; $p<0.01$), parafoveal retinal thickness ($r=-0.530$; $p<0.01$) and peripapillary choroid ($r=-0.518$; $p<0.01$). An inverse relationship was observed between LCCI and capillary density in the ONH ($r=-0.480$; $p<0.01$) and in fovea and parafovea ($r=-0.455$; $p<0.01$). Larger area of choroidal microvasculature dropout (cMVD) corresponded to higher LCCI values ($r=0.506$; $p<0.01$).

CONCLUSION. LCCI is an important biomarker of glaucoma lesions. The relationship of this indicator with the parameters of the microcirculatory bed in the retina, ONH and choroid, as well as with morphofunctional parameters indicates early involvement of the lamina cribrosa in the glaucoma process.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, optical coherence tomography, OCT angiography, lamina cribrosa, choriocapillaris drop out, peripapillary atrophy of the choroid.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — заболевание с недостаточно изученным патогенезом, который определяется разными фенотипами. Но для всех из них характерно раннее вовлечение в процесс ламинарной части зрительного нерва, где составляющие его аксоны ганглиозных клеток сетчатки и кровеносные сосуды проходят через решетчатую мембрану склеры (РМС) [1]. Именно эта зона наиболее подвержена воздействию повышенного внутриглазного давления (ВГД) и его флуктуаций. Сама РМС представляет собой сложную многослойную структуру, состоящую из пластов соединительной ткани, содержащей коллаген разных типов [2]. Согласно биомеханической теории патогенеза глаукомы, основным повреждающим фактором служит нарушение трансмембранного градиента давления [3], приводящее к деформации РМС. Особое значение при этом имеет растяжение волокон мембраны, что влечет за собой активацию рецепторов на поверхности их клеток, а также находящихся здесь астроцитов, чувствительных к указанным биомеханическим изменениям. В результате сложных каскадных реакций происходит ремоделирование коллагена РМС и окружающей ее перипапиллярной склеры [4, 5]. Поскольку биомеханическому воздействию подвергаются также проходящие через РМС аксоны и сосуды, то в итоге развивается ишемический инсульт аксонов, что приводит к их апоптозу и последующей гибели [6–9]. Глаукомные изменения самой РМС включают в себя уменьшение ее толщины, увеличение глубины прогиба и индекса кривизны, а также очаговые дефекты мембраны [1].

Таким образом, в настоящее время РМС рассматривается как важный диагностический критерий глаукомного поражения. В свое время академик В.В. Волков выдвинул мембрано-дистрофическую теорию патогенеза глаукомной оптиконейропатии (ГОН) [10]. Однако проблема долгое время заключалась в сложности визуализации данной структуры. Современные методы диагностики, такие как оптическая когерентная томография (ОКТ), особенно Swept-source-ОКТ (SS-ОКТ), позволяют более точно визуализировать РМС, открывая новые возможности диагностики глаукомы.

Длительное время наиболее изучаемым параметром была глубина прогиба РМС [6, 11–14]. Следует, однако, отметить, что важной составляющей при измерении данного параметра является толщина хориоидеи, которая, тем не менее, не имеет отношения к деформации РМС. Например, глаз с более толстой хориоидеей будет иметь большую глубину РМС, чем глаз с более тонкой хориоидеей, даже если оба из них имеют одинаковую деформацию со стороны РМС. Эта особенность может быть решена путем измерения глубины РМС от уровня переднего склерального канала (АССО), потому что он не включает в себя сосудистую оболочку. Однако

с помощью современных методов визуализации точное обнаружение АССО невозможно. Более достоверным диагностическим критерием выявления глаукомы служит индекс кривизны РМС (ИКРМС; LCCI — lamina cribrosa curvature index) [15], который, в свою очередь является показателем деформации и изменения положения решетчатой мембраны по отношению к плоскости мембраны Бруха и не зависит от толщины хориоидеи [7].

В литературе имеется немало исследований, показывающих диагностическую значимость LCCI при глаукоме [16–18]. Однако их данные неоднозначны, что может быть связано с различным кровоснабжением как самой РМС, так и окружающей ее перипапиллярной зоны. Кроме того, определение взаимосвязи между LCCI и морфофункциональными изменениями с одной стороны и микроциркуляторными нарушениями с другой важно с точки зрения понимания последовательности событий, происходящих при ГОН.

Целью настоящей работы явилось изучить взаимосвязь LCCI с морфофункциональными и микроциркуляторными нарушениями при глаукоме.

Материалы и методы

На базе консультативно-диагностического отделения Центра офтальмологии ФМБА России было проведено исследование, включившее 108 пациентов (108 глаз) с ПОУГ I–IV стадий (48 глаз с I стадией, 30 глаза со II стадией, 30 глаз с III стадией); группу контроля составили 45 здоровых пациентов (45 глаз) в возрасте от 60 до 81 года (средний возраст — $67,8 \pm 2,2$).

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской Декларацией и отраженными в правилах качественной клинической практики (GCP) и нормативных требованиях. Протокол исследования утвержден Этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Критерии включения: пациенты с ПОУГ и псевдоэкссфолиативной глаукомой начальной и развитой стадий, сферэквивалентом $< 6,0$ дптр, астигматизмом $< 2,0$ дптр, открытым углом передней камеры по данным ОКТ (не менее 30°) и без сопутствующей патологии органа зрения. Диагноз глаукомы устанавливался на основании наличия экскавации диска зрительного нерва (ДЗН), истончения нейроретинального ободка, локальных или диффузных дефектов СНВС, наличия вертикальной асимметрии отношения $\text{cup}/\text{disc} > 0,2$ между глазами (не сопряженным с разными размерами ДЗН), определяемого с помощью стереоскопии (Visucam 500, Carl Zeiss, Германия). Для оценки прогрессирования использовались только фотографии надлежащего качества. Функциональные нарушения расценивались как наличие в ≥ 2 последовательных

или 3 не последовательных протоколах полей зрения критериев периметрической глаукомы согласно НРА (Humphrey Field Analyzer). Результаты периметрии, выполненной по программе SAP 24-2, принимали как выходящие за пределы нормы, если стандартное отклонение (PSD) имело $p < 5\%$ либо результат теста GHT (Glaucoma Hemifield Test) детерминировался как «вне нормальных пределов».

К контрольной группе относились лица той же возрастной группы (старше 60 лет) со значениями ВГД от 10 мм рт.ст. до 21 мм рт.ст. без повышения ВГД в анамнезе, с отсутствием дефектов поля зрения, неизменным ДЗН, нормальным состоянием СНВС и открытым углом передней камеры при гониоскопии.

Критерии исключения: терминальная стадия глаукомы, первичная закрытоугольная глаукома, недостаточно прозрачные оптические среды, отсутствие устойчивой фиксации, медикаментозный миоз, сферозэквивалент $\geq 6,0$ дптр., астигматизм $\geq 2,0$ дптр., низкое качество снимка ДЗН, операции на органе зрения в анамнезе, наличие хронических системных аутоиммунных заболеваний, острых сосудистых дисрегуляций, сахарного диабета, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, деменции, хронических системных заболеваний, требующих приема системных глюкокортикоидов, а также другой сопутствующей офтальмопатологии.

Для каждого пациента оценивался только один глаз с наиболее выраженной степенью глаукомного поражения.

Комплексное офтальмологическое обследование пациентов включало: сбор анамнеза, визометрию (проектор знаков SZP 350, Carl Zeiss AG, Германия), авторефрактометрию (HRK-7000A, Huvitz, Корея), биомикроскопию (щелевая лампа SL 120, Carl Zeiss AG, Германия), гониоскопию (VG4LNF, Volk, США), офтальмоскопию (бесконтактная линза Volk Optical 78D, Volk, США), измерение ВГД с использованием анализатора биомеханических свойств глаза (Ocular Response Analyzer, ORA, Reichert, США), измерение центральной толщины роговицы (ЦТР) (RTVue-100, Optovue Inc., США).

При анализе полей зрения учитывали индексы среднего отклонения светочувствительности сетчатки (MD) и индексы стандартного отклонения распределения пороговых значений (PSD).

ОКТ с целью измерения толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и ганглиозного комплекса сетчатки (ГКС) и толщины сетчатки в макулярной области (ТСм), а также ОКТ-ангиографию с целью измерения плотности капиллярного русла в ДЗН и фовеа-парафовеа осуществляли на приборе RtVue xR Avanti (Optovue, Inc, США) с функцией AngioVue ОКТ-ангиографии по методу, описанному нами ранее [19–21]. Толщину хориоидеи в фовеа (ТХф) и перипапиллярной области (ТХп) осуществляли с помощью Retina Cross Line (Optovue

Rtvue 100, CA) согласно ранее описанной нами методике [19]. Толщину хориоидеи определяли как расстояние между гиперрефлективной линией сигнала от пигментного эпителия (ПЭ) до непрерывной гипорефлективной линии на границе склера-хориоидея. Для вертикального и горизонтального сканов выполняли измерения в семи точках: центральной точке и по три точки в направлении superior и inferior или назально и темпорально с интервалом 1000 микрон (т.е. в зоне до 3 мм от фовеа). Значение параметра ТХф усредняли по двум измерениям: для вертикального и горизонтального сканов. Измеряли также толщину хориоидеи в точке, отстоящей на 3 мм назально от центра фовеа в направлении центра диска, т.е. в точке, максимально близкой к перипапиллярной зоне (ТХп).

Определение площади выпадения хориокапилляров и перипапиллярной атрофии хориоидеи

Определение площади выпадения хориокапилляров осуществляли в проекции бета-зоны перипапиллярной атрофии хориоидеи (рис. 1А), которая определялась с помощью ОКТ-ангиографии заднего отрезка глаза (RTVue-100, Optovue Inc., США) в области атрофии пигментного эпителия сетчатки с более четко видимыми хориоидальными сосудами и склерой. Выпадение хориокапилляров определяли как фокальное секторальное выпадение капилляров без какой-либо видимой микрососудистой сети в перипапиллярной области на изображениях en face в режиме ангиографии (рис. 1Б). Выпадение должно было присутствовать как минимум в 4 последовательных горизонтальных В-сканах. При получении изображений плохого качества с наличием артефактов, препятствовавших контурированию и расчету площади выпадения хориокапилляров, глаза исключали из анализа.

Площадь выпадения хориокапилляров (рис. 1Б) в мм² внутри бета-зоны рассчитывали с помощью сторонней программы ImageJ по пикселям (версия 1.53; доступна на сайте: <https://imagej.nih.gov/ij/download.html>)

Выпадение хориокапилляров были идентифицированы двумя независимыми наблюдателями, которые не знали клинической информации об испытуемых. Выпадение хориокапилляров считалось идентифицированным только тогда, когда оба наблюдателя определяли, что оно присутствует в одном и том же секторе. Разногласия между этими двумя наблюдателями разрешались третьим наблюдателем.

На сканах 4,5×4,5 мм на уровне хориоидеи внутри бета-зоны определялась полная потеря хориокапилляров (рис. 1Б: красные стрелки), с помощью сторонней программы ImageJ по пикселям посчитана площадь выпадения хориокапилляров в мм² внутри бета-зоны (рис. 1Б: красные области).

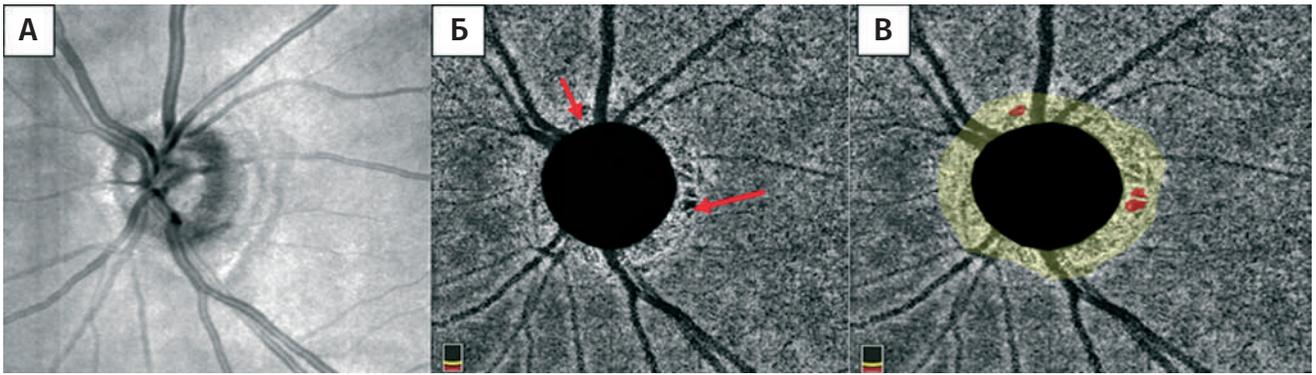


Рис. 1 (А, Б, В). Определение площади и локализации выпадения хориокапилляров в пределах бета-зоны на карте плотности сосудов диска зрительного нерва.
Fig. 1 (A, B, B). Determining the area and localization of choroidal microvasculature dropout within the β-zone on vessel density map of optic nerve head.

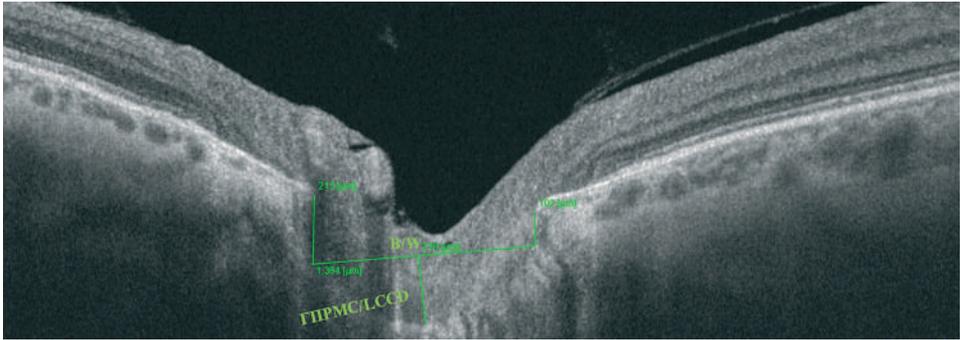


Рис. 2. Клинический пример определения параметров ОКТ заднего отрезка глаза (линейное сканирование, проходящее через границу нижней и средней трети ДЗН) для расчета индекса кривизны решетчатой мембраны склеры (объяснение в тексте).
Fig. 2. Clinical example of measuring OCT parameters of the posterior eye segment (linear scan through the border between the inferior and middle third of the optic nerve head) to determine LCCI (explained in the text).

Определение LCCI

LCCI рассчитывался следующим образом: на ОКТ-скане ДЗН была проведена линия между двумя точками — окончаниями экскавации ДЗН на уровне мембраны Бруха, от которых были опущены два перпендикуляра до передней поверхности РМС, между ними проведена линия (В/В), от середины которой в свою очередь опущен перпендикуляр до РМС — показатель глубины прогиба РМС (LCCD, lamina cribrosa curvature depth) (рис. 2). LCCI рассчитывается по формуле: $LCCI = LCCD/W \times 100$ [15].

Методы статистической обработки

Исследуемые группы были однородны по возрасту. Между показателями были посчитаны корреляции по методу Пирсона и по методу Спирмена. Фундаментальное различие между двумя коэффициентами корреляции заключается в том, что коэффициент Пирсона работает с линейной зависимостью между двумя переменными, тогда как коэффициент Спирмена также работает с монотонными отношениями (то есть в данном случае зависимость

не обязательно должна быть линейной). Исходя из вышесказанного, корреляции были подсчитаны двумя методами. Характеристики для каждого из показателей включают в себя среднее, несмещенную оценку стандартного отклонения и границы доверительного интервала для математического ожидания.

Результаты

Из 350 пациентов с глаукомой, наблюдавшихся в Центре офтальмологии ФМБА России, с 2019 по 2022 гг., были отобраны 108, соответствующие критериям включения/исключения. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. По большинству изучаемых параметров больные глаукомы достоверно отличались от группы контроля, за исключением площади выпадения хориокапилляров ($p=0,786$), толщины сетчатки в параfovea в верхней и нижней частях ($p=0,608$, $p=0,625$ соответственно), ЦТР ($p=0,678$), а также ТХф ($p=0,456$).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных глаукомой и группы контроля.

Table 1. Clinical characteristics of study patients with primary open-angle glaucoma and control group.

Параметры / Variables	Контрольная группа Controls (n = 45)		std	ПОУГ / POAG (n = 108)		std	p-value
Возраст, годы / Age, years	68,77	±2,2	5,72	70,54	±1,67	7,19	0,08
Корнеальный гистерезис, мм рт.ст. Corneal hysteresis mm Hg	11,8	±0,61	1,58	9,77	±0,49	2,06	<0,001
ВГД мм рт.ст. / IOP mm Hg (ORA IOPcc)	15,99	±1,32	3,44	19,41	±1,14	4,91	0,001
ЦТР, мкм / CCT, μ m	546,92	±8,29	21,57	549	±4,45	19,12	0,678
MD, дБ / dB	-0,07	±0,61	1,58	-6,27	±1,83	7,85	<0,001
PSD, дБ / dB	1,41	±0,32	0,84	4,82	±0,98	4,20	<0,001
СНВС, мкм / RNFL, μ m	93,58	±2,57	6,68	77,49	±3,66	15,75	<0,001
СНВС сверху, мкм / RNFL superior, μ m	95,27	±2,7	7,02	79,37	±3,59	15,44	<0,001
СНВС снизу / RNFL inferior, μ m	91,88	±2,84	7,40	75,51	±4,04	17,38	<0,001
ГКС, мкм / GCC, μ m	94,42	±2,41	6,28	80,94	±3,21	13,78	<0,001
ГКС сверху, мкм / GCC superior, μ m	94	±2,6	6,78	81,89	±3,29	14,14	<0,001
ГКС снизу, мкм / GCC inferior, μ m	94,69	±2,48	6,46	80,07	±3,29	14,15	<0,001
Сосудистая плотность в парафовеа сверху, % Parafovea VD superior, %	46,46	±1,82	4,72	39,31	±1,53	6,46	<0,001
Сосудистая плотность в парафовеа снизу, % Parafovea VD inferior, %	46,95	±1,38	3,60	39,69	±1,43	6,07	<0,001
Сосудистая плотность ДЗН сверху, % Disc VD superior, %	50,51	±0,71	1,84	42,27	±2,35	10,04	0,005
Сосудистая плотность ДЗН снизу, % Disc VD inferior, %	49,71	±0,62	1,61	48,19	±14,84	63,37	0,004
Толщина сетчатки в парафовеа сверху, мкм Parafovea thickness superior, μ m	298,5	±10,65	27,71	304,77	±6,99	29,64	0,625
Толщина сетчатки в парафовеа снизу, мкм Parafovea thickness inferior, μ m	296,88	±10,27	26,71	302,23	±6,92	29,34	0,608
Средняя плотность сосудов в макулярной зоне сверху, % / Whole Image VD (macula scan) superior, %	46,41	±1,57	4,09	38,35	±1,52	6,47	<0,001
Средняя плотность сосудов в макулярной зоне снизу, % / Whole Image VD (macula scan) inferior, %	46,89	±1,42	3,69	37,76	±1,67	7,14	<0,001
Средняя толщина сетчатки сверху, мкм Whole Image thickness superior, μ m	283,12	±4,97	12,93	265,23	±7,95	33,95	<0,001
Средняя толщина сетчатки снизу, мкм Whole Image thickness superior, μ m	281,04	±5,01	13,04	258,3	±8,03	34,02	<0,001
Площадь выпадения хориокапилляров, мм ² Choriocapillaris microvasculare dropout area, mm ²	0,09	±0,05	0,12	0,14	±0,03	0,15	0,786
ТХф / Foveal choroidal thickness, μ m	264,62	±19,41	50,50	273,83	±9,64	41,43	0,456
ТХп, мкм / Peripapillary choroidal thickness, μ m	154,62	±17,41	50,50	123,83	±9,64	21,45	0,043
ИКРМС / LCCI	7,65	±0,17	0,45	8,68	±0,39	1,66	0,016

Примечание: Parafovea VD — относительная плотность капилляров в парафовеа, %, Disk VD — относительная плотность капилляров в области ДЗН, %, Parafovea thickness — толщина сетчатки в парафовеа, мкм, Whole Image VD — средняя плотность капилляров, %, Whole Image thickness — средняя толщина сетчатки от внутренней пограничной мембраны до пигментного эпителия сетчатки, мкм, std — стандартное отклонение, p-value — достоверность отличия по сравнению с контрольной группой. Статистически значимые значения выделены жирным шрифтом.

Note: Parafovea VD — Vessels density in parafovea, %, Disk VD — Vessels density in optic disk area, %, Whole Image VD — Whole Image vessels density, %, std — Standard deviation, p-value — statistical significance in comparison with controls. Statistically significant values are highlighted in bold.

Таблица 2. Корреляция LCCI с клиническими показателями у больных глаукомой.
Table 2. Correlation of LCCI with clinical indicators in patients with glaucoma.

Параметры / Variables	r	p-value
MD, дБ / dB	-0,563	<0,001
PSD, дБ / dB	0,454	<0,001
СНВС, мкм / RNFL, μm	-0,509	<0,001
СНВС сверху, мкм / RNFL superior, μm	-0,516	<0,001
СНВС снизу / RNFL inferior, μm	-0,465	<0,001
ГКС, мкм / GCC, μm	-0,618	<0,001
ГКС сверху, мкм / GCC superior, μm	-0,605	<0,001
ГКС снизу, мкм / GCC inferior, μm	-0,603	<0,001
Толщина сетчатки в парафовеа сверху, мкм / Parafoveal thickness superior, μm	-0,530	<0,001
Толщина сетчатки в парафовеа снизу, мкм / Parafoveal thickness inferior, μm	-0,540	<0,001
Средняя толщина сетчатки в макулярной области снизу, мкм / Whole Image thickness (macula scan) inferior, μm	-0,535	<0,001

Примечание: Parafoveal thickness — толщина сетчатки в парафовеа, мкм, Whole Image thickness — средняя толщина сетчатки от внутренней пограничной мембраны до пигментного эпителия сетчатки в макулярной области 6×6 мм, мкм. Статистически значимые значения выделены жирным шрифтом.

Note: Parafoveal thickness — thickness of the retina in parafovea, μm , Whole Image thickness — average thickness of the retina in 6x6 mm macular region from internal limiting membrane to retinal pigment epithelium, μm . Statistically significant values are highlighted in bold.

Мы выявили положительные корреляции между LCCI, периметрическим индексом PSD и площадью выпадения хориокапилляров. Отмечались отрицательные корреляции между LCCI и периметрическим индексом MD, толщиной СНВС, комплекса ГКС, плотностью капилляров в области ДЗН и перипапиллярной зоне, толщиной сетчатки в парафовеа и ТХп (табл. 2, 3). В группе контроля достоверные корреляции между LCCI и данными показателями выявлены не были.

Обсуждение

Данное исследование показало взаимосвязь между LCCI и показателями микроциркуляторного русла в сетчатке, ДЗН и хориокапиллярном русле у пациентов с ПОУГ.

Следует отметить, что интерес исследователей к LCCI неуклонно растет [15, 22]. Ранее различными авторами подчеркивалась связь данного показателя с периметрическими индексами MD и PSD и толщиной СНВС [17, 23, 24], что послужило основанием рассматривать LCCI в качестве нового биомаркера глаукомного поражения, в частности, с целью ранней диагностики ПОУГ [15]. Эти данные совпадают с результатами настоящего исследования (табл. 2), показавшего корреляцию между LCCI и MD ($r=-0,563$; $p<0,01$), LCCI и PSD ($r=0,454$; $p<0,01$)

и LCCI и толщиной СНВС ($r=-0,509$; $p<0,01$). Нами, кроме того, отмечена статистически значимая корреляция между LCCI и ТХп, а также площадью ее перипапиллярной атрофии и выпадения хориокапилляров у пациентов, страдающих ПОУГ, но не в контрольной группе, что указывает на прогностическую значимость хориокапиллярного кровотока при глаукоме.

Впервые нормальные значения индекса LCCI ($7,46\pm 1,22$) были определены корейскими учеными, которые исследовали 250 здоровых глаз (125 человек) в возрасте от 20 до 83 лет и заметили, что индекс кривизны увеличивался с возрастом [18]. В отличие от указанной работы, в наше исследование вошли лица старше 60 лет. И хотя полученные значения индекса ($7,65\pm 0,17$) в контрольной группе пациентов мало отличались от приведенных выше, мы обратили внимание на тот факт, что у пожилых лиц, в отличие от молодых в работе Lee S.H. et al., LCCI не зависит от возраста. Это можно объяснить повышением жесткости РМС в пожилом возрасте, когда деформация мембраны определяется иными факторами [25].

Достоверное увеличение LCCI по сравнению со здоровыми лицами подчеркивается всеми авторами [15, 17, 18, 22], включая результаты настоящего исследования. Интересно отметить, что LCCI, по данным литературы, был достоверно выше у пациентов

Таблица 3. Корреляция LCCI с показателями микроциркуляции в ДЗН, перипапиллярной сетчатке и хориокапиллярном слое у больных глаукомой.

Table 3. Correlation of LCCI with microcirculation indices in the ONH, peripapillary retina and choriocapillaris in patients with glaucoma.

Показатель / Variable	r	p-value
Относительная плотность капилляров в области ДЗН сверху, % / Disc VD superior, %	-0,480	<0,001
Относительная плотность капилляров в области ДЗН снизу, % / Disc VD inferior, %	-0,484	<0,001
Средняя плотность сосудов в макулярной зоне сверху, % / Whole Image VD (macula scan) superior, %	-0,455	<0,001
Средняя плотность сосудов в макулярной зоне снизу, % / Whole Image VD (macula scan) inferior, %	-0,430	<0,001
Средняя толщина сетчатки в макулярной области, мкм / Whole Image thickness (macula scan), μm	-0,532	<0,001
Площадь выпадения хориокапилляров, mm^2 / Peripapillary microvasculare dropout area, mm^2	0,506	<0,001
Толщина перипапиллярной хориоидеи, мкм / Peripapillary choroidal thickness, μm	-0,518	<0,001

Примечание: Disk VD — относительная плотность капилляров в области ДЗН, %; Whole Image VD — средняя плотность капилляров в макулярной области 6x6 мм, %; Whole Image thickness — средняя толщина сетчатки от внутренней пограничной мембраны до пигментного эпителия сетчатки в макулярной области 6x6 мм, мкм. Статистически значимые значения выделены жирным шрифтом.

Note: Disk VD — relative vessels density in the optic nerve head area, %; Whole Image VD — Whole Image vessels density in 6x6 mm macular area, %; Whole Image thickness — average thickness of the retina in 6x6 mm macular region from internal limiting membrane to retinal pigment epithelium, μm . Statistically significant values are highlighted in bold.

с глаукомой нормального давления по сравнению с лицами с офтальмогипертензией, несмотря на более высокое ВГД при офтальмогипертензии [22]. Более того, это ассоциировалось с одновременным снижением толщины РМС. Этот факт можно объяснить тем, что деформация РМС определяется не только уровнем ВГД, но свойствами самой мембраны, а также перипапиллярной склеры. Изменение их коллагена связано со сложными процессами ремоделирования, в основе которых лежит гипоксия как следствие дефицита микроциркуляции [4]. Именно гипоксия запускает активацию астроцитов и микроглии посредством гипоксия-индуцибельного фактора (HIF-1 α), что в дальнейшем приводит к дисбалансу троансформирующего фактора роста β и матриксных металлопротеиназ [26].

Ранее было показано, что фокальные дефекты РМС вызваны дефицитом хориокапиллярного кровотока [27].

Следует подчеркнуть, что как перипапиллярная хориоидея, так и РМС кровоснабжаются из задних коротких цилиарных артерий [28–31]. Дефицит кровоснабжения ламинарной области может вызвать структурные изменения коллагена и эластина РМС, делая ее более уязвимой к деформации даже при нормальном ВГД [32, 33]. Таким образом, снижение кровообращения в области РМС может быть одной из причин структурных изменений самой мембраны [32, 34].

С другой стороны, последовательность событий все еще неясна. Так, Kim и соавт., измерив кровоток в преламинарной зоне, в самой РМС и перипапиллярной хориоидее, показали снижение LCCI в ответ на снижение ВГД после трабекулэктомии, что сопровождалось улучшением микроциркуляции в РМС [35]. Авторы предположили, что именно деформация РМС является тем фактором, который приводит к ухудшению в ней микроциркуляции. Таким образом, опять встает вопрос о последовательности механических и сосудистых факторов в патогенезе ГОН. Следует отметить, что, по данным Kim, снижение ВГД приводило к улучшению кровотока только в РМС, но не в перипапиллярной сетчатке и ДЗН. В нашей предыдущей работе мы также показали отсутствие улучшения кровотока в ДЗН, несмотря на существенное снижение ВГД в результате лечения аналогами простагландинов и их фиксированными комбинациями [36].

Эти данные подчеркивают тот факт, что вопрос о приоритетности сосудистых факторов в развитии ГОН изучен недостаточно, и требуется больше исследований в динамике на протяжении продолжительного срока наблюдений.

Результаты выявленной корреляции LCCI с морфофункциональными и микроциркуляторными показателями в настоящем исследовании позволяют предположить, что деформация РМС лежит в основе как структурных, так и сосудистых нарушений.

Но она же может быть вызвана дефицитом кровоснабжения самой мембраны. Ранее нами было показано, что снижение кровотока в задних коротких цилиарных артериях, питающих хориоидею и РМС, ассоциировано со снижением толщины СНВС и сетчатки во всех секторах макулярной области [37].

Увеличение ЛССИ, по нашим данным, достоверно связано как с истончением перипапиллярной хориоидеи, так и площадью выпадения хориокапилляров. Все это подтверждает теорию о первичном инсульте РМС при глаукоме, выдвинутую Burgoyne C, согласно которой первичное повреждение происходит в аксонах ГКС преимущественно на уровне РМС [38]. Степень этого повреждения определяется как повышенным ВГД, так и биомеханическими свойствами тканей глаза, особенно склеры [39], но также, по-видимому, и дефицитом кровоснабжения мембраны. Требуется дальнейшие исследования, чтобы подтвердить роль микроциркуляторных расстройств в повреждении РМС.

Литература

- Downs J.C., Girkin C.A. Lamina cribrosa in glaucoma. *Current opinion in ophthalmology* 2017; 28(2):113-119. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000354>
- Куренков В.В., Ключанов В.С., Кузнецова Н.В., Чиненова К.В., Коновалов М.Е., Пожарский М.Д. Визуализация решетчатой пластинки склеры с помощью оптической когерентной томографии. Возможности и перспективы диагностики. Обзор. *Офтальмология* 2019; 16(2):159-162. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-159-162>
- Tan N.Y., Koh V., Girard M.J., Cheng C.Y. Imaging of the lamina cribrosa and its role in glaucoma: a review. *Clinical & experimental ophthalmology* 2018; 46(2):177-188. <https://doi.org/10.1111/ceo.13126>
- Strickland R.G., Garner M.A., Gross A.K., Girkin C.A. Remodeling of the Lamina Cribrosa: Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches for Glaucoma. *International journal of molecular sciences* 2022; 23(15):8068. <https://doi.org/10.3390/ijms23158068>
- Li L., Song F. Biomechanical research into lamina cribrosa in glaucoma. *National science review* 2020; 7(8):1277-1279. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa063>
- Арутюнян Л.Л., Анисимова С.Ю., Морозова Ю.С., Анисимов С.И. Биометрические и морфометрические параметры решетчатой пластинки у пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2021; 20(3):11-19. <https://doi.org/10.25700/2078-4104-2021-20-3-11-19>
- Курешева Н.И., Ким В.Ю. Исследование решетчатой мембраны склеры при глаукоме. Точка зрения. Восток – Запад 2022; 2:60-69. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-2-60-66>
- Quigley H.A., Addicks E.M., Green W.R., Maumenee A.E. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Archives of ophthalmology* 1981; 99(4):635-649. <https://doi.org/10.1001/archophth.1981.03930010635009>
- Luo H., Yang H., Gardiner S.K., Hardin C., et al. Factors Influencing Central Lamina Cribrosa Depth: A Multicenter Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018; 59(6):2357-2370. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23456>
- Волков В.В. Трехкомпонентная классификация открытоугольной глаукомы (на основе представлений о ее патогенезе). *Глаукома* 2004; 1:57-67.
- Kim M., Bojikian K.D., Slabaugh M.A., Ding L., et al. Lamina depth and thickness correlate with glaucoma severity. *Indian Journal of Ophthalmology* 2016; 64(5):358-363. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.185594>

Заключение

Будучи новым биомаркером глаукомного поражения, ЛССИ является важным диагностическим и прогностическим признаком при глаукоме. Связь данного показателя с параметрами микроциркуляторного русла в сетчатке, ДЗН и хориоидеи, а также с морфофункциональными параметрами является косвенным доказательством первичного вовлечения РМС в глаукомный процесс.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Курешева Н.И.

Сбор и обработка материала: Ким В.Ю., Ким В.Е.,

Лавер А.Б.

Статистическая обработка: Курешева Н.И., Ким В.Ю.,

Ким В.Е.

Написание статьи: Курешева Н.И., Ким В.Ю., Ким В.Е.,

Лавер А.Б.

Редактирование: Курешева Н.И., Ким В.Ю.

References

- Downs J.C., Girkin C.A. Lamina cribrosa in glaucoma. *Current opinion in ophthalmology* 2017; 28(2):113-119. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000354>
- Kurenkov V.V., Klyuganov V.S., Kuznetsova N.V., Chinenova K.V., Kononov M.E., Pozharitsky M.D. Visualization of the Lamina Cribrosa of Sclera Using Optical Coherence Tomography. The Opportunities and Prospects for Diagnostics (Review). *Ophthalmology in Russia* 2019; 16(2):159-162. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-159-162>
- Tan N.Y., Koh V., Girard M.J., Cheng C.Y. Imaging of the lamina cribrosa and its role in glaucoma: a review. *Clinical & experimental ophthalmology* 2018; 46(2):177-188. <https://doi.org/10.1111/ceo.13126>
- Strickland R.G., Garner M.A., Gross A.K., Girkin C.A. Remodeling of the Lamina Cribrosa: Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches for Glaucoma. *International journal of molecular sciences* 2022; 23(15):8068. <https://doi.org/10.3390/ijms23158068>
- Li L., Song F. Biomechanical research into lamina cribrosa in glaucoma. *National science review* 2020; 7(8):1277-1279. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa063>
- Arutyunyan L.L., Anisimova S.Yu., Morozova Yu.S., Anisimov S.I. Biometric and morphometric parameters of the lamina cribrosa in patients with different stages of primary openangle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2021; 20(3):11-19. <https://doi.org/10.25700/2078-4104-2021-20-3-11-19>
- Kuryseva N.I., Kim V.Yu. Examination of lamina cribrosa in glaucoma. Point of view. East – West 2022; 2:60-69. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-2-60-66>
- Quigley H.A., Addicks E.M., Green W.R., Maumenee A.E. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Archives of ophthalmology* 1981; 99(4):635-649. <https://doi.org/10.1001/archophth.1981.03930010635009>
- Luo H., Yang H., Gardiner S.K., Hardin C., et al. Factors Influencing Central Lamina Cribrosa Depth: A Multicenter Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018; 59(6):2357-2370. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23456>
- Volkov V.V. The three-classification of open-angle glaucoma (based on representations about its pathogenesis). *Glaukoma* 2004; 1:57-67.
- Kim M., Bojikian K.D., Slabaugh M.A., Ding L., et al. Lamina depth and thickness correlate with glaucoma severity. *Indian Journal of Ophthalmology* 2016; 64(5):358-363. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.185594>

12. Naz A.S., Qamar A., Haque S.U., Zaman Y., et al. Association of lamina cribrosa morphometry with retinal nerve fiber layer loss and visual field defects in primary open-angle glaucoma. *Pakistan journal of medical sciences* 2020; 36(3):521-525. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.3.1553>
13. Lee E.J., Kim T.W., Kim M., Kim H. Influence of lamina cribrosa thickness and depth on the rate of progressive retinal nerve fiber layer thinning. *Ophthalmology* 2014; 122(4):721-729. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.10.007>
14. Li L., Bian A., Cheng G., Zhou Q. Posterior displacement of the lamina cribrosa in normal-tension and high-tension glaucoma. *Acta ophthalmologica* 2016; 94(6):e492-e500. <https://doi.org/10.1111/aos.13012>
15. Lee S.H., Kim T.W., Lee E.J., Girard M.J., et al. Diagnostic Power of Lamina Cribrosa Depth and Curvature in Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2017; 58(2):755-762. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20802>
16. Kim J.A., Kim T.W., Lee E.J., Girard M.J.A., et al. Relationship between lamina cribrosa curvature and the microvasculature in treatment-naïve eyes. *The British journal of ophthalmology* 2020; 104(3):398-403. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-313996>
17. Lee E.J., Kim T.W., Kim J.A., Kim G.N., et al. Elucidation of the Strongest Factors Influencing Rapid Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2019; 60(10):3343-3351. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-26519>
18. Lee S.H., Kim T.W., Lee E.J., Girard M.J.A., et al. Lamina Cribrosa Curvature in Healthy Korean Eyes. *Scientific Reports* 2019; 9:1756. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38331-7>
19. Курышева Н.И., Бояринцева М.А., Фомин А.В. Хориоидея при первичной закрытоугольной глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии. *Офтальмология* 2013; 10(4):26-31. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2013-4-26-31>
20. Kuryшева, N.I. Macula in Glaucoma: Vascularity Evaluated by OCT Angiography. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2016; 7(5):651-662.
21. Kuryшева, N.I., Shatalova E.O. Parafoveal vessel density dropout may predict glaucoma progression in the long-term follow up. *Journal of Ophthalmology and Research* 2022; 5:150-166.
22. Kim J.A., Kim T.W., Lee E.J., Girard M.J.A., et al. Comparison of Lamina Cribrosa Morphology in Eyes with Ocular Hypertension and Normal-Tension Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2020; 61(4):4. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.4.4>
23. Kim J.A., Kim T.W., Weinreb R.N., Lee E.J., et al. Lamina Cribrosa Morphology Predicts Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss In Eyes with Suspected Glaucoma. *Scientific reports* 2018; 8(1):738. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17843-8>
24. Lee E.J., Kim T.W., Kim J.A., Lee S.H., et al. Predictive Modeling of Long-Term Glaucoma Progression Based on Initial Ophthalmic Data and Optic Nerve Head Characteristics. *Translational vision science & technology* 2022; 11(10):24. <https://doi.org/10.1167/tvst.11.10.24>
25. Куренков В.В., Ключанов В.С., Кузнецова Н.В., Чиненова К.В., Коновалов М.Е., Пожарицкий М.Д. Визуализация решетчатой пластинки склеры с помощью оптической когерентной томографии. Возможности и перспективы диагностики. Обзор. *Офтальмология* 2019; 16(2):159-162. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-159-162>
26. Lee P., Chandel N.S., Simon M.C. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond. Nature reviews. *Molecular cell biology* 2020; 21(5):268-283. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0227-y>
27. Lee S.H., Kim T.W., Lee E.J., Girard M.J.A., et al. Focal lamina cribrosa defects are not associated with steep lamina cribrosa curvature but with choroidal microvascular dropout. *Scientific reports* 2020; 10:6761. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63681-6>
28. Anderson D.R., Braverman S. Reevaluation of the optic disk vasculature. *American journal of ophthalmology* 1976; 82(2):165-174. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(76\)90414-1](https://doi.org/10.1016/0002-9394(76)90414-1)
29. Lieberman M.F., Maumenee A.E., Green W.R. Histologic studies of the vasculature of the anterior optic nerve. *American journal of ophthalmology* 1976; 82(3):405-423. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(76\)90489-x](https://doi.org/10.1016/0002-9394(76)90489-x)
12. Naz A.S., Qamar A., Haque S.U., Zaman Y., et al. Association of lamina cribrosa morphometry with retinal nerve fiber layer loss and visual field defects in primary open-angle glaucoma. *Pakistan journal of medical sciences* 2020; 36(3):521-525. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.3.1553>
13. Lee E.J., Kim T.W., Kim M., Kim H. Influence of lamina cribrosa thickness and depth on the rate of progressive retinal nerve fiber layer thinning. *Ophthalmology* 2014; 122(4):721-729. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.10.007>
14. Li L., Bian A., Cheng G., Zhou Q. Posterior displacement of the lamina cribrosa in normal-tension and high-tension glaucoma. *Acta ophthalmologica* 2016; 94(6):e492-e500. <https://doi.org/10.1111/aos.13012>
15. Lee S.H., Kim T.W., Lee E.J., Girard M.J., et al. Diagnostic Power of Lamina Cribrosa Depth and Curvature in Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2017; 58(2):755-762. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20802>
16. Kim J.A., Kim T.W., Lee E.J., Girard M.J.A., et al. Relationship between lamina cribrosa curvature and the microvasculature in treatment-naïve eyes. *The British journal of ophthalmology* 2020; 104(3):398-403. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-313996>
17. Lee E.J., Kim T.W., Kim J.A., Kim G.N., et al. Elucidation of the Strongest Factors Influencing Rapid Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2019; 60(10):3343-3351. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-26519>
18. Lee S.H., Kim T.W., Lee E.J., Girard M.J.A., et al. Lamina Cribrosa Curvature in Healthy Korean Eyes. *Scientific Reports* 2019; 9:1756. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38331-7>
19. Kuryшева N.I., Boyarinceva M.A., Fomin A.V. Choroidal thickness in primary angle-closure glaucoma: the results of Measurement by Means of Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology in Russia* 2013;10(4):26-31. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2013-4-26-31>
20. Kuryшева, N.I. Macula in Glaucoma: Vascularity Evaluated by OCT Angiography. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2016; 7(5):651-662.
21. Kuryшева, N.I., Shatalova E.O. Parafoveal vessel density dropout may predict glaucoma progression in the long-term follow up. *Journal of Ophthalmology and Research* 2022; 5:150-166.
22. Kim J.A., Kim T.W., Lee E.J., Girard M.J.A., et al. Comparison of Lamina Cribrosa Morphology in Eyes with Ocular Hypertension and Normal-Tension Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2020; 61(4):4. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.4.4>
23. Kim J.A., Kim T.W., Weinreb R.N., Lee E.J., et al. Lamina Cribrosa Morphology Predicts Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss In Eyes with Suspected Glaucoma. *Scientific reports* 2018; 8(1):738. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17843-8>
24. Lee E.J., Kim T.W., Kim J.A., Lee S.H., et al. Predictive Modeling of Long-Term Glaucoma Progression Based on Initial Ophthalmic Data and Optic Nerve Head Characteristics. *Translational vision science & technology* 2022; 11(10):24. <https://doi.org/10.1167/tvst.11.10.24>
25. Kurenkov V.V., Klyuganov V.S., Kuznetsova N.V., Chinenova K.V., Konovalov M.E., Pozharitsky M.D. Visualization of the Lamina Cribrosa of Sclera Using Optical Coherence Tomography. The Opportunities and Prospects for Diagnostics (Review). *Ophthalmology in Russia* 2019; 16(2):159-162. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-159-162>
26. Lee P., Chandel N.S., Simon M.C. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond. Nature reviews. *Molecular cell biology* 2020; 21(5):268-283. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0227-y>
27. Lee S.H., Kim T.W., Lee E.J., Girard M.J.A., et al. Focal lamina cribrosa defects are not associated with steep lamina cribrosa curvature but with choroidal microvascular dropout. *Scientific reports* 2020; 10:6761. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63681-6>
28. Anderson D.R., Braverman S. Reevaluation of the optic disk vasculature. *American journal of ophthalmology* 1976; 82(2):165-174. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(76\)90414-1](https://doi.org/10.1016/0002-9394(76)90414-1)
29. Lieberman M.F., Maumenee A.E., Green W.R. Histologic studies of the vasculature of the anterior optic nerve. *American journal of ophthalmology* 1976; 82(3):405-423. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(76\)90489-x](https://doi.org/10.1016/0002-9394(76)90489-x)

30. Onda E., Cioffi G.A., Bacon D.R., Van Buskirk E.M. Microvasculature of the human optic nerve. *American journal of ophthalmology* 1995; 120(1):92-102.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)73763-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)73763-8)
31. Lee E.J., Kim J.A., Kim T.W. Influence of Choroidal Microvasculature Dropout on the Rate of Glaucomatous Progression: A Prospective Study. *Ophthalmology. Glaucoma* 2020; 3(1):25-31.
<https://doi.org/10.1016/j.ogla.2019.10.001>
32. Downs J.C., Roberts M.D., Burgoyne C.F. Mechanical environment of the optic nerve head in glaucoma. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry* 2008; 85(6):425-435.
<https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e31817841cb>
33. Murphy C.G., Yun A.J., Newsome D.A., Alvarado J.A. Localization of extracellular proteins of the human trabecular meshwork by indirect immunofluorescence. *American journal of ophthalmology* 1987; 104(1):33-43.
[https://doi.org/10.1016/0002-9394\(87\)90290-x](https://doi.org/10.1016/0002-9394(87)90290-x)
34. Arend O., Plange N., Sponsel W.E., Remky A. Pathogenetic aspects of the glaucomatous optic neuropathy: fluorescein angiographic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Brain research bulletin* 2004; 62(6):517-524.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2003.07.008>
35. Kim J.A., Kim T.W., Lee E.J., Girard M.J.A., et al. Microvascular Changes in Peripapillary and Optic Nerve Head Tissues After Trabeculectomy in Primary Open-Angle Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018; 59(11):4614-4621.
<https://doi.org/10.1167/iovs.18-25038>
36. Kuryshva N.I. Assessment of the optic nerve head, peripapillary, and macular microcirculation in the newly diagnosed patients with primary open-angle glaucoma treated with topical tafluprost. *Taiwan Journal of Ophthalmology* 2019; 9(2):93-100.
https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_108_17
37. Kuryshva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V., Fomin A.V., et al. OCT angiography and color doppler imaging in glaucoma diagnostics. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2017; 9(5): 527-536.
38. Burgoyne C.F., Downs J.C. Premise and prediction-how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. *Journal of glaucoma* 2008; 17(4):318-328.
<https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31815a343b>
39. Burgoyne C.F. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Experimental eye research* 2011; 93(2):120-132.
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.09.005>
30. Onda E., Cioffi G.A., Bacon D.R., Van Buskirk E.M. Microvasculature of the human optic nerve. *American journal of ophthalmology* 1995; 120(1):92-102.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)73763-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)73763-8)
31. Lee E.J., Kim J.A., Kim T.W. Influence of Choroidal Microvasculature Dropout on the Rate of Glaucomatous Progression: A Prospective Study. *Ophthalmology. Glaucoma* 2020; 3(1):25-31.
<https://doi.org/10.1016/j.ogla.2019.10.001>
32. Downs J.C., Roberts M.D., Burgoyne C.F. Mechanical environment of the optic nerve head in glaucoma. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry* 2008; 85(6):425-435.
<https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e31817841cb>
33. Murphy C.G., Yun A.J., Newsome D.A., Alvarado J.A. Localization of extracellular proteins of the human trabecular meshwork by indirect immunofluorescence. *American journal of ophthalmology* 1987; 104(1):33-43.
[https://doi.org/10.1016/0002-9394\(87\)90290-x](https://doi.org/10.1016/0002-9394(87)90290-x)
34. Arend O., Plange N., Sponsel W.E., Remky A. Pathogenetic aspects of the glaucomatous optic neuropathy: fluorescein angiographic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Brain research bulletin* 2004; 62(6):517-524.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2003.07.008>
35. Kim J.A., Kim T.W., Lee E.J., Girard M.J.A., et al. Microvascular Changes in Peripapillary and Optic Nerve Head Tissues After Trabeculectomy in Primary Open-Angle Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018; 59(11):4614-4621.
<https://doi.org/10.1167/iovs.18-25038>
36. Kuryshva N.I. Assessment of the optic nerve head, peripapillary, and macular microcirculation in the newly diagnosed patients with primary open-angle glaucoma treated with topical tafluprost. *Taiwan Journal of Ophthalmology* 2019; 9(2):93-100.
https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_108_17
37. Kuryshva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V., Fomin A.V., et al. OCT angiography and color doppler imaging in glaucoma diagnostics. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2017; 9(5): 527-536.
38. Burgoyne C.F., Downs J.C. Premise and prediction-how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. *Journal of glaucoma* 2008; 17(4):318-328.
<https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31815a343b>
39. Burgoyne C.F. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Experimental eye research* 2011; 93(2):120-132.
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.09.005>