Решетчатая пластинка склеры при глаукоме: биомеханические особенности и возможности их клинического контроля

О.А. Киселева — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы

Е.Н. Иомдина — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Л.В. Якубова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы

Д.Д. Хозиев — аспирант отдела глаукомы

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

В обзоре представлен анализ современных представлений о биомеханических особенностях решетчатой пластинки склеры (РПС) при глаукоме. Показано, что деформации РПС глаукомных глаз взаимосвязаны с ее морфологическими и структурными нарушениями, возникающими на макро- и микроуровне уже на самых ранних этапах развития глаукомного поражения. Новые методы визуализации структур глаза, а именно оптическая когерентная томография с увеличенной глубиной изображения, позволяют судить о биомеханических характеристиках РПС, ее напряженно-деформированном состоянии на основе данных об изменении формы (индекса кривизны) передней поверхности РПС, ее толщины и глубины, размеров пор, наличия и выраженности дефектов этой ткани in vivo. Характерные для глаукомного процесса изменения РПС являются значимыми критериями, позволяющими оценивать риск возникновения первичной открытоугольной глаукомы, диагностировать это заболевание на ранней стадии, определять степень развития патологического процесса, а также прогнозировать скорость его прогрессирования.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, решетчатая пластинка склеры, деформация, оптическая когерентная томография.

Для цитирования: Киселева О.А., Иомдина Е.Н., Якубова Л.В., Хозиев Д.Д. Решетчатая пластинка склеры при глаукоме: биомеханические особенности и возможности их клинического контроля. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (3): 76-83. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-76-83

Как известно, глаукома — хроническое заболевание, характеризующееся дегенерацией ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и развитием прогрессирующей оптической нейропатии [1, 2]. Одним из ведущих клинических признаков глаукомной оптической нейропатии является формирование экскавации диска зрительного нерва (ДЗН) на фоне патологического изменения состояния решетчатой пластинки склеры (РПС). Первые признаки глаукомной экскавации

(прогиба) ДЗН, как правило, появляются раньше дефектов в поле зрения, поэтому начальные изменения РПС имеют значение для ранней диагностики глаукомы, а их динамика важна для оценки эффективности проводимой терапии. Все это обуславливает необходимость клинической оценки напряженно-деформированного состояния РПС и особенностей ее строения, которые могут увеличить предрасположенность к глаукомным повреждениям [3, 4].

Деформация РПС и изменение ее пористой соединительной ткани при повышении внутриглазного давления (ВГД) стали предметом пристального изучения специалистов по глаукоме, начиная с 70-х годов XX века, поскольку именно структурная и биомеханическая неполноценность РПС может быть ключевым фактором повреждения проходящих через нее аксонов ГКС при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) [3, 5–9].

В последние годы изучение РПС в контексте глаукомного поражения ведется по нескольким направлениям: исследуют, какие именно морфологические особенности ДЗН и РПС ассоциированы с возникновением и прогрессированием ПОУГ, какие локальные дефекты или особенности микроархитектоники РПС вызывают те или иные изменения поля зрения, и наконец, изучается биомеханика ДЗН и РПС при кратковременном или длительном повышении ВГД [10–14].

Результаты проведенных исследований дают основание считать, что повышенное ВГД приводит к механическому сдвигу РПС, ее неравномерному прогибу кзади (экскавация ДЗН), это вызывает деформацию канальцев РПС, ущемление и сдавление проходящих в них пучков нервных волокон, сопровождается нарушением орто- и ретроградного аксоплазматического тока, активацией различных механизмов нейродегенерации ГКС и, как следствие, ведет к атрофии нервных волокон и к необратимой потере зрительных функций [3, 15–17]. В связи с этим клиническая оценка биомеханических нарушений РПС (особенно ранняя) необходима для дифференциальной диагностики и выбора эффективной тактики профилактики и лечения глаукомного поражения.

Особенности архитектуры РПС при ПОУГ.

С анатомической точки зрения РПС — это особая часть склеральной оболочки, толщина которой составляет 119–463 мкм (что в 4–5 раз меньше толщины склеры в области заднего полюса глаза), отличающаяся большим числом отверстий (200–400), которые занимают 2/3 площади всей РПС [3, 6, 18, 19]. РПС состоит из 3–10 перфорированных слоев плотной соединительной ткани, ориентированных перпендикулярно ходу аксонов ГКС, в которых волокна коллагена I, III и IV типа и волокна эластина чередуются с глиальными волокнами [6, 20]. Образующаяся таким образом система микроканальцев, многие из которых содержат капилляры, обеспечивает структурную и трофическую поддержку пучков ГКС, выходящих из полости глаза в толщу зрительного нерва, сохраняя ретинотопический принцип [10]. При этом микроканальцы в различных зонах РПС имеют различный диаметр, в частности наибольший в верхних и нижних отделах РПС, и поэтому структурная поддержка проходящих в этой зоне аксонов ГКС более слабая. Отмечено, что именно эти сегменты легче деформируются при повышении ВГД [3, 21].

С возрастом происходят структурные и биохимические изменения РПС: меняется состав внеклеточного матрикса, в частности увеличивается количество коллагена I, II и III типов, эластические волокна утолщаются, изменяется функциональная активность астроцитов [22–24]. Кроме того, как и все коллагенсодержащие соединительные ткани, РПС становится с возрастом более жесткой и менее деформируемой из-за увеличения количества поперечных сшивок в ее коллагеновых структурах и накопления нерастворимого коллагена [23–25]. Более жесткая РПС не может в той же мере, что и более молодая и эластичная ткань, менять свою кривизну для уменьшения напряжения, вызванного воздействием нормальных колебаний ВГД [26, 27]. Повышенное механическое напряжение приводит к активации астроцитов, которые стимулируют продукцию коллагеназы, модифицирующей экстрацеллюлярный матрикс с целью повышения его эластичности [28–30]. Несмотря на это, диапазон эластичности РПС с возрастом необратимо снижается, растет с возрастом и частота выявления глаукомы, даже при сохраняющемся среднем уровне ВГД. Предполагается, что у пожилых пациентов с глаукомой имеется более выраженное снижение устойчивости РПС к воздействию повышенного ВГД, что объясняется сочетанием имеющихся возрастных изменений в ее структуре с теми, которые развиваются под влиянием механического воздействия повышенного офтальмотонуса [27, 28]. Сочетание возрастных изменений и характерных для ПОУГ нарушений структурно-биомеханических свойств было выявлено также в передней области склеры глаукомных глаз [31].

Н. Quigley и соавт. [32] с помощью трансмиссионной электронной и световой микроскопии обнаружили свойственные глаукомному процессу изменения экстрацеллюлярного матрикса РПС, нарастающие по мере прогрессирования заболевания и выражающиеся в деструкции и дезорганизации ее коллагенового и эластинового каркаса. Выраженный эластоз РПС при глаукомной оптической нейропатии описан также в работе J. Rена [33]. Похожие деструктивные изменения соединительнотканых структур (наличие зон как разволокнения, так и уплотнения коллагеновых и эластических волокон) были обнаружены методом мультифотонной микроскопии в передней области глаукомной склеры [34]. Эти изменения РПС и вызванные ими нарушения функционального состояния аксонов ГКС вносят ощутимый вклад в постоянно развивающийся процесс экскавации ДЗН.

Ретроспективный анализ микроструктуры РПС больных глаукомой на протяжении трех лет с применением метода цифровой фоторегистрации подтвердил изменение формы и размеров ее пор при прогрессировании глаукомы [35]. Нарушение соединительнотканного каркаса РПС при глаукоме, его ремоделирование, вызванное, по-видимому,

нарушенным синтезом матричных металлопротеиназ и другими метаболическими сдвигами, обуславливает увеличение чувствительности РПС к повышенному ВГД и патологическое изменение ее биомеханических свойств [3, 5, 36, 37].

Биомеханические свойства РПС при ПОУГ. Истончение РПС глаукомных глаз, ее деформация были описаны в экспериментальных работах, использовавших морфологические методы [38, 39]. Изучение экспериментальной глаукомы у приматов показало, что патологические изменения биомеханики РПС возникают уже на ранних стадиях развития заболевания [38]. Математическое моделирование методом конечных элементов и трехмерная реконструкция архитектоники склеральной части канала зрительного нерва продемонстрировали, что геометрические особенности РПС (большой размер, эллиптическая форма), а также тонкая перипапиллярная склера значимо увеличивают возникающее при повышении ВГД напряжение в соединительной ткани РПС [40, 41]. Данные В. Coudrillier и соавт. [42] свидетельствуют о том, что по мере развития глаукомы склера в перипапиллярной области становится жестче, чем в норме, и что это может способствовать глаукомному поражению ДЗН.

Связанные с ВГД биомеханические изменения РПС определяются многими факторами, в том числе напрямую зависят от индивидуальной морфологии и жесткости РПС, от жесткости склеры и уровня давления цереброспинальной жидкости [3, 10].

Как показано в работе J. Downs и соавт. [43], распределение механических напряжений в РПС представляет собой результат комбинации прямого воздействия ВГД на ее внутреннюю поверхность, воздействия ликворной жидкости на ее наружную поверхность, а также связанных с ВГД сил, действующих на нее со стороны склеры в области их соединения [27, 44]. Таким образом, деформация РПС определяется как взаимодействием этих сил (с учетом их сложной пространственной геометрии), так и локальными механическими характеристиками самой РПС [19, 45–47].

Технологии, позволяющие осуществить прямую клиническую оценку биомеханических свойств структур ДЗН, в том числе РПС, пока не разработаны. В настоящее время в клинической практике используются методы, которые дают возможность получить информацию о вязкоупругих характеристиках роговицы и корнеосклеральной оболочки глаза в целом с помощью тонометрии (эластотонометрия, дифференциальная тонометрия по Шиотцу) [48–50], а также с помощью анализатора глазного ответа (Ocular Response Analyzer (ORA) и OCULUS Corvis ST (Wetzlar, Germany) [5, 50–54]. Эти методы, безусловно, имеют диагностическую и прогностическую ценность для мониторинга пациентов с ПОУГ, однако адекватную оценку биомеханических показателей структур, локализованных в области ДЗН, с

помощью этих методов получить невозможно. Лазерная томография ДЗН также имеет ограниченные возможности оценки деформации РПС [40, 46].

В то же время в последние годы разработана новая технология, позволяющая осуществить неинвазивную косвенную оценку биомеханических показателей ДЗН, в том числе и РПС, а также перипапиллярных структур. Это метод ультразвуковой сдвиговой эластографии (shear wave elastography, SWE) (Aixplorer US system, SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, France) [55], основанный на анализе серошкальных изображений, полученных с помощью линейного ультразвукового датчика с частотой 4–15 МГц. Новое поколение технологии количественного представления упругих характеристик в реальном времени — SWE — дает возможность получить информацию о механических свойствах ткани (в килопаскалях) без применения компрессии, за счет анализа скорости распространения сдвиговой волны в 2-мерной области. Данный метод уже с успехом применяется в медицине для исследования вязкоупругих свойств молочной и щитовидной желез, печени, мышечной системы [56–58]. Первый опыт использования новой технологии для оценки биомеханических свойств ДЗН и перипапиллярных тканей позволил выявить более высокую жесткость этих структур у пациентов с ПОУГ, чем у лиц той же возрастной группы без офтальмопатологии. Метод SWE представляется весьма перспективным, но для оценки его безопасности и эффективности использования в широкой клинической практике требуются дальнейшие исследования. В то же время уже накоплен опыт клинического применения других методов косвенной оценки (визуализации и цифрового анализа) состояния РПС.

Клинический контроль изменений РПС при глаукоме с помощью современных методов визуализации. К современным высокоинформативным методам визуализации структур заднего отдела глаза, безусловно, относится оптическая когерентная томография (ОКТ) — оптический метод, позволяющий отображать структуру биологических тканей организма в поперечном срезе с высоким уровнем разрешения. Действие ОКТ основано на принципе низкокогерентной интерферометрии. Первые исследования переднего отдела глаза и сетчатки с помощью метода ОКТ были опубликованы более 20 лет назад [59, 60]. С тех пор достигнуты большие успехи в получении детального изображения сетчатки и сосудистых структур глаза с помощью этой технологии.

До появления ОКТ РПС, как было отмечено выше, изучалась с помощью цифровой фоторегистрации глазного дна, гистологическими методами *ex vivo*, а также методами математического моделирования. Использование ОКТ в клинической практике для получения изображения РПС ограничивалось тем, что регистрируемые сигналы должны быть получены на более глубоком уровне, чем слой нервных

волокон сетчатки. Поэтому до недавнего времени детальная визуализация расположенной глубоко в структуре зрительного нерва РПС была затруднена из-за плохого прохождения сигнала через ретинальный пигментный эпителий и хориоидею [61–64]. Технический прогресс позволил решить эту проблему с помощью разработки нового модуля увеличенной глубины изображения — Enhanced Depth Image (EDI) ОКТ (длина волны — 1050 нм). В настоящее время этот модуль доступен в томографах Heidelberg Spectralis ОКТ (Heidelberg Engineering, Germany) и Cirrus HD ОКТ (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) [65]. При этом режим увеличенной глубины изображения (EDI) при исследовании РПС в некоторых случаях дает возможность получить детальность ее структуры, сопоставимую с данными гистологии [65]. Недавно разработанная технология SS-ОСТ (swept-source ОСТ) с перестраиваемым источником позволяет дополнительно увеличить проникновение лазерного луча при минимальном поглощении света стекловидным телом, обеспечивая улучшенную визуализацию структур, расположенных глубже слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) [66].

Применение метода ОКТ значительно расширило возможности изучения структурно-биомеханических показателей РПС *in vivo*, дало возможность провести количественную оценку ее параметров, полезных для диагностики и мониторинга глаукомы. В частности, сканирование передней поверхности РПС с использованием этого метода позволяет выявлять наличие характерных для глаукомных глаз деформаций РПС, следствием которых является изменение ее биомеханических параметров.

Так, недавние исследования с применением ОКТ подтвердили предположение о прогрессирующем уменьшении толщины РПС при глаукоме по мере развития заболевания и о связи этого параметра с объемом экскавации ДЗН [67]. При этом в рамках нескольких исследований получены различные значения толщины РПС как в здоровых, так и в глаукомных глазах. По данным К. Omodaka и соавт. [67], толщина РПС у здоровых людей составляет 268 ± 23 мкм, она снижается уже в препериметрической стадии развития глаукомы до 248 ± 13 мкм, а в периметрической стадии становится еще ниже — 233 ± 20 мкм. Данные Н. Park и соавт. [68] были несколько иными: толщина РПС составила $348,14 \pm 23,41$ мкм в здоровых глазах, $237,82 \pm 40,32$ мкм у пациентов с ПОУГ и достоверно меньше — $175,11 \pm 22,60$ мкм у больных с глаукомой нормального давления. В то же время R. Inoue и соавт. [63] сообщают о более низких значениях толщины РПС у пациентов с ПОУГ — $190,5 \pm 52,7$ мкм, чем у пациентов с глаукомой нормального давления — $232,6 \pm 33,3$ мкм. Разброс данных, полученных в разных исследованиях, может с большой вероятностью объясняться различиями в определении внешней границы РПС при использо-

вании метода ОКТ. Еще одним фактором, влияющим на результаты измерения толщины РПС, может быть суточное колебание этого параметра. Так, P. Naranjo-Bonilla и соавт. [69] обнаружили значительные колебания толщины РПС здоровых глаз в течение суток: максимальные показатели получены в вечерние часы, а минимальные — в утренние. Поэтому для корректного сравнения данных необходимо проводить измерения толщины РПС в одно и то же время. Интересно отметить, что при изучении корреляции между толщиной РПС и толщиной СНВС также были получены противоположные результаты [70, 71].

Важным параметром, характеризующим РПС, является степень ее смещения кзади, приводящая при ПОУГ к формированию патологической экскавации ДЗН [72]. При использовании режима увеличенной глубины изображения (EDI) это расстояние определяется как перпендикуляр, опущенный от центра опорной линии (линии, соединяющей конечные точки мембраны Бруха) до передней поверхности РПС. В англоязычной литературе данный параметр обозначается как «глубина РПС» (lamina cribrosa depth, LCD). По данным J. Seo и соавт. [73], глубина РПС у 150 здоровых добровольцев значительно варьировалась: при среднем показателе в $402,06 \pm 101,46$ мкм диапазон колебаний составлял от 193,08 до 826,81 мкм. Более высокие значения глубины РПС были получены у лиц мужского пола ($p < 0,05$) и в глазах с более короткой переднезадней осью ($p = 0,029$). Ассоциация глубины РПС с мужским полом, а также с индексом ее кривизны отмечена также у больных глаукомой ($p = 0,013$ и $p = 0,008$ соответственно) [74]. Установлена положительная корреляция глубины РПС с уровнем ВГД у здоровых лиц в возрасте $61,7 \pm 15,1$ года [75].

Глубина РПС у пациентов с глаукомой может измениться после гипотензивного вмешательства: обнаружено ее смещение как кпереди, так и кзади от исходного положения — по полученным данным, в среднем расстояние до передней поверхности РПС изменялось на 27 ± 142 мкм ($p = 0,3$) [13]. Глаза без каких-либо существенных изменений в положении РПС после гипотензивной операции, как правило, имели большие потери поля зрения, чем те, в которых определялось ее значительное смещение кпереди ($p = 0,07$). Интересно, что некоторые исследователи наблюдали смещение РПС у больных глаукомой уже на первой неделе после синустрабекулэктомии [76].

Проспективное обсервационное исследование с включением 150 пациентов с глаукомой и 35 здоровых добровольцев в течение 3,9 года позволило авторам сделать вывод о том, что у больных ПОУГ смещение РПС кзади коррелирует со степенью истончения СНВС, а также с ее локальными дефектами [77, 78].

Выявлено, что глубина РПС различается у пациентов с идиопатической внутричерепной гипертензией, глаукомой высокого и низкого давления.

Оказалось, что у больных с глаукомой высокого давления РПС сдвинута кзади (глубина — $493,0 \pm 115,2$ мкм) по сравнению с нормой (здоровыми добровольцами) ($387,8 \pm 53,9$ мкм). В то же время у пациентов с идиопатической внутричерепной гипертензией РПС сдвинута кпереди ($325,2 \pm 92,1$ мкм). Помимо этого, трансмембранный коэффициент давления (разность между интраокулярным давлением и давлением цереброспинальной жидкости) у пациентов с идиопатической внутричерепной гипертензией положительно коррелировал с глубиной РПС ($r = 0,96$, $p < 0,001$) и обратно коррелировал со степенью изменений поля зрения ($r = -0,88$, $p < 0,001$) [79]. В свою очередь, в условиях повышенного ВГД снижение давления цереброспинальной жидкости может приводить к смещению РПС кзади с последующим повреждением аксонов ГКС [80].

Еще одним информативным параметром является индекс кривизны РПС, который характеризует степень ее деформации. Оценка этого показателя у 77 пациентов с ПОУГ и у такого же числа здоровых лиц, сопоставимых по возрасту, полу и аксиальной длине глаза, проводилась по средним значениям расстояния до РПС, измеренного в 7 точках, расположенных на равных промежутках по вертикальному диаметру ДЗН. Показатель индекса кривизны РПС различался значительно ($10,97 \pm 2,59$ и $6,81 \pm 1,43$ мкм, $p < 0,001$) и положительно коррелировал с уровнем ВГД в обследованных группах. Установлено, что кривизна РПС при ПОУГ более значительна, чем в норме, что свидетельствует о ее более жесткой структуре при экскавации ДЗН [74].

Исследование РПС с помощью ОКТ показало, что эта структура как в норме, так и при глаукоме не является однородной фенестрированной тканью, а имеет характерные дефекты, в том числе сквозные отверстия, углубления, неравномерно распределенную зону склерального вхождения и другие особенности, влияющие на биомеханический статус [81]. Эти особенности обуславливают различную локальную плотность РПС и, соответственно, приводят к ее неравномерному растяжению под действием ВГД. Уменьшение размера пор и изменение их формы подтвердили изменение микроархитектоники РПС при глаукоме, что явилось причиной потери аксонов ГКС и перегруппировки нервных волокон в ДЗН [82]. Исследование наличия дефектов РПС и плотности сосудов перипапиллярной зоны методом ОКТ-ангиографии у пациентов с глаукомой установило прямую топографическую связь расположения таких дефектов с участками снижения плотности сосудов [83]. Распространенность кровоизлияний на ДЗН у больных глаукомой также соответствовала расположению локальных дефектов на передней поверхности РПС [12, 84]. Таким образом, наличие и выраженность дефектов РПС, определяющих ее жесткость, являются значимыми критериями, позволяющими судить о риске возникновения ПОУГ,

диагностировать глаукомный процесс на ранней стадии, оценивать степень развития патологического процесса, а также прогнозировать скорость его прогрессирования [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современных представлений об особенностях РПС при глаукоме показал, что ее биомеханические изменения (деформации) взаимосвязаны с морфологическими и структурными нарушениями, возникающими на макро- и микроуровне уже на самых ранних этапах развития глаукомного поражения. Новые методы визуализации структур глаза, а именно ОКТ с увеличенной глубиной изображения, позволяют анализировать изменения формы (индекс кривизны) передней поверхности РПС, ее толщину и глубину, размеры пор, наличие и выраженность дефектов и изучить характерные для глаукомного процесса изменения этих параметров *in vivo*. Биомеханические характеристики РПС являются значимыми критериями, позволяющими судить о риске возникновения ПОУГ, диагностировать глаукомный процесс на ранней стадии, оценивать степень развития патологического процесса, а также прогнозировать скорость его прогрессирования.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература/References

1. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме. 3-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. Egorov E.A., Astakhov Y.S., Eriчев V.P. National guidance of glaucoma. 3rd edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
2. Quigley H.A. Glaucoma. Lancet. 2011; 377: 1366–77. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61423-7
3. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. Москва: МИА; 2008. Volkov V.V. Open-angle glaucoma. Moscow: MIA; 2008 (in Russian).
4. Burgoyne C.F., Downs J.C. Premise and prediction — how optic disc biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. J. Glaucoma. 2008; 17: 318–28. doi:10.1097/IJG.0b013e31815a343b
5. Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. Москва: Реальное Время; 2015. Iomdina E.N., Bauer S.M., Kotliar K.E. Eye biomechanics: theoretical aspects and clinical applications. Moscow: Real Time; 2015 (in Russian).
6. Нестеров А.П., Егоров Е.А. Глаукоматозная атрофия зрительного нерва. Москва: Медицина; 1981. Nesterov A.P., Egorov E.A. Glaucomatous optic nerve atrophy. Moscow: Medicine; 1981 (in Russian).
7. Burgoyne C.F., Downs J.C., Bellezza A.J., et al. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. Prog. Retin. Eye Res. 2005; 24: 39–73.
8. Quigley H.A. Glaucoma: macrocosm to microcosm the Friedenwald lecture. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005; 46: 2662–70. doi: 10.1167/iovs.04-1070

9. 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. Arch. Ophthalmol. 1981; 99: 635–49.
10. Downs J.C., Girkin C.A. Lamina cribrosa in glaucoma. Curr. Opin. Ophthalmol. 2017; 28 (2): 113–9. doi: 10.1097/ICU.0000000000000354
11. Abe R.Y., Gracitelli C.P.B., Diniz-Filho A., et al. Lamina cribrosa in glaucoma: diagnosis and monitoring. Curr. Ophthalmol. Rep. 2015; 3 (2): 74–84. doi:10.1007/s40135-015-0067-7
12. Park S.C., Hsu A.T., Su D., et al. Factors associated with focal lamina cribrosa defects in glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; Dec 30; 54 (13): 8401–7. doi: 10.1167/iops.13-13014
13. Quigley H.A., Arora K., Idrees S., et al. Biomechanical Responses of Lamina Cribrosa to Intraocular Pressure Change Assessed by Optical Coherence Tomography in Glaucoma Eyes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017; 58 (5): 2566–77. doi: 10.1167/iops.16-21321
14. Girard M.J., Strouthidis N.G., Desjardins A., et al. In vivo optic nerve head biomechanics: performance testing of a three-dimensional tracking algorithm. J. R. Soc. Interface. 2013; 10: 20130459. doi: 10.1098/rsif.2013.0459
15. Jonas J.B., Mardin C.Y., Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1991; 32: 401–5.
16. Sigal I.A., Ethier C.R. Biomechanics of the optic nerve head. Exp. Eye. Res. 2009; 88: 799–807. doi: 10.1016/j.exer.2009.02.003
17. 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. Arch. Ophthalmol. 1981; 99: 635–49.
18. Anderson D.R. Ultrastructure of human and monkey lamina cribrosa and optic nerve head. Arch. Ophthalmol. 1969; 82: 800–14.
19. Бауэр С.М., Зимин Б.А., Товстик П.Е. Простейшие модели теории оболочек и пластин в офтальмологии. Санкт-Петербург: Изд-во Санкт-Петербург. ун-та; 2000.
Bauer S.M., Zimin B.A., Tovstik P.E. Simplest model of the theory of shells and plates in ophthalmology. Sankt Petersburg University; 2000 (in Russian).
20. Mabuchi F., Lindsey J.D., Aihara M., Mackey M.R., Weinreb R.N. Optic nerve damage in mice with a targeted type I collagen mutation. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004; 45: 1841–5.
21. Quigley H.A., Addicks E.M. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. Arch. Ophthalmol. 1981; 99: 137–43.
22. Hernandez M.R., Luo X.X., Andrzejewska W. Age-related changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head. Am. J. Ophthalmol. 1989; 107: 476–84.
23. Albon J. Age related changes in the non-collagenous components of the extracellular matrix of the human lamina cribrosa. Br. J. Ophthalmol. 2000; 84: 311–7.
24. Albon J., Karwatowski W.S.S., Avery N., Easty D.L., Duane V.C. Changes in the collagenous matrix of the aging human lamina cribrosa. Br. J. Ophthalmol. 1995; 79: 368–75.
25. Bailey A.J., Paul R.G., Knott L. Mechanism of maturation and aging of collagen. Mech. Ageing Dev. 1998; 106: 1–56.
26. Albon J., Purslow P.P., Karwatowski W.S., Easty D.L. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. Br. J. Ophthalmol. 2000; 84: 318–23.
27. Spoerl E., Boehm A.G., Pillunat L.E. The influence of various substances on the biomechanical behavior of lamina cribrosa and peripapillary sclera. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005; 46 (4): 1286–90.
28. Pena J.D., Agapova O., Gabelt B.T., et al. Increased elastin expression in astrocytes of the lamina cribrosa in response to elevated intraocular pressure. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42: 2303–14.
29. Hernandez M.R. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. Prog Retin Eye Res. 2000; 19: 297–321.
30. Tezel G., Hernandez M.R., Wax M.B. In vitro evaluation of reactive astrocyte migration, a component of tissue remodeling in glaucomatous optic nerve head. Glia. 2001; 34: 178–89.
31. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Игнатьева Н.Ю. Сравнительное изучение возрастных особенностей уровня поперечной связанности коллагена склеры пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2016; 9 (1): 19–26.
Iomdina E.N., Arutyunyan L.L., Ignatieva N.Yu. A comparative study of age-related level of sclera collagen crosslinking in patients with different stages of primary open angle glaucoma. Russian ophthalmologic journal. 2016; 9 (1): 19–26 (in Russian).
32. Quigley H.A., Brown A., Dorman-Pease M.A. Alterations in elastin of the optic nerve head in human and experimental glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 1991; 75: 552–7.
33. Pena J. Elastosis of the lamina cribrosa in glaucomatous optic neuropathy. Exp Eye Res. 1998; 67: 517–24.
34. Иомдина Е.Н., Игнатьева Н.Ю., Арутюнян Л.Л. и др. Изучение коллагеновых и эластических структур склеры глаз при глаукоме с помощью нелинейно-оптической (мультифотонной) микроскопии и гистологии (предварительное сообщение). Российский офтальмологический журнал. 2015; 8 (1): 50–8.
Iomdina E.N., Ignatieva N.Yu., Arutyunyan L.L., et al. A study of collagen and elastin structures of the sclera in glaucoma using nonlinear optical (multiphoton) microscopy and histology. A preliminary report. Russian ophthalmological journal. 2015; 8 (1): 50–8 (in Russian).
35. Tezel G., Trinkaus K., Wax M.B. Alterations in the morphology of lamina cribrosa pores in glaucomatous eyes. Br. J. Ophthalmol. 2004; 88: 251–6.
36. Kirwan R.P., Crean J.K., Fenerty C.H., et al. Effect of cyclical mechanical stretch and exogenous transforming growth factor-beta1 on matrix metalloproteinase-2 activity in lamina cribrosa cells from the human optic nerve head. J. Glaucoma. 2004; 13: 327–34.
37. Agapova O.A., Ricard C.S., Salvador-Silva M., Hernandez M.R. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human optic nerve head astrocytes Glia. 2001; 33 (3): 205–16.
38. Yang H., Downs C., Girkin C., et al. 3D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: lamina cribrosa and peripapillary sclera position and thickness. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007; 48 (10): 4597–607. doi:10.1167/iops.07-0349
39. Yang H., Downs C., Belleza A., Thompson H., Burgoyne C.F. 3D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: prelaminar neural tissues and cupping. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007; 48 (11): 5068–84. doi:10.1167/iops.07-0790
40. Sigal I.A., Flanagan J.C., Tertinegg I., Ethier C.R. Finite element modeling of optic nerve head biomechanics. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004; 45 (12): 4378–87. doi:10.1167/iops.04-0133
41. Sigal I.A., Yang Hongli, Roberts M.D., Burgoyne C.F., Crawford D.J. IOP-Induced Lamina Cribrosa Displacement and Scleral Canal Expansion: An Analysis of Factor Interactions Using Parameterized Eye-Specific Models. 2011; 52 (3): 1896–907. doi: 10.1167/iops.10-5500
42. Coudrillier B., Pijanka J.K., Jefferys J.L., et al. Glaucoma related changes in the mechanical properties and collagen microarchitecture of the human sclera. 2015; PLoS ONE 10 (7): e0131396. doi:10.1371/journal
43. Downs J.C., Roberts M.D., Burgoyne C.F. The mechanical environment of the optic nerve head in glaucoma. Optom. Vis. Sci. 2008; 85 (6): 425–35. doi:10.1097/OPX.0b013e31817841cb
44. Jonas J.B., Wang N. Cerebrospinal fluid pressure and glaucoma. J. Ophthalmic. Vis. Res. 2013; 8 (3): 257–63.
45. Downs J.C., Roberts M.D., Burgoyne C.F., Hart R.T. Multiscale finite element modeling of the lamina cribrosa microarchitecture in the eye. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2009; 4277–80. doi: 10.1109/IEMBS.2009.5332755
46. Sigal I.A., Grimm J.L., Jan N.J., et al. Eye-specific IOP-induced displacements and deformations of human lamina cribrosa. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014; 55: 1–15. doi: 10.1167/iops.13-12724
47. Sigal I.A., Yang H., Roberts M.D., et al. IOP-induced lamina cribrosa deformation and sclera canal expansion: independent or related? Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52: 923–32. doi: 10.1167/iops.11-8183

48. Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Моисеева И.Н. и др. Биомеханические критерии оценки риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. Современные технологии в медицине. 2016; 9 (4): 59–63. doi: 10.17691/stm2016.8.4.08
Iomdina E.N., Kiseleva O.A., Moiseeva I.N., et al. Biomechanical criteria for estimating the risk of primary open-angle glaucoma progression. Sovremennye tehnologii v medicine. 2016; 8 (4): 59–63. doi: 10.17691/stm2016.8.4.08 (<http://www.stm-journal.ru/en/numbers/2016/4/1279/pdf>)
49. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Еще раз о диагностических возможностях эластотометрии. Вестник офтальмологии. 2008; 124 (5): 19–22.
Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. Once again on diagnostic possibilities of elastotometry. Vestnik oftal'mologii. 2008; 124 (5): 19–22 (in Russian).
50. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Клинико-экспериментальные аспекты изучения биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза. Вестник офтальмологии. 2013; 5: 82–90.
Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. Clinical and experimental aspects of the study of biomechanical properties of the fibrous membrane of the eye. Vestnik oftal'mologii. 2013; 5: 82–90 (in Russian).
51. Иомдина Е.Н., Петров С.Ю., Антонов А.А. и др. Корнеосклеральная оболочка глаза: возможности оценки биомеханических свойств в норме и при патологии. Офтальмология. 2016; 13 (2): 62–8.
Iomdina E.N., Petrov S.Yu., Antonov A.A., et al. Corneoscleral eye: the assessment of biomechanical properties in normal and pathological conditions. Oftalmologiya. 2016; 13 (2): 62–8 (in Russian).
52. Еричев В.П., Еремина М.В., Якубова Л.В., Арефьева Ю.А. Анализатор биомеханических свойств глаза в оценке вязко-эластических свойств роговицы в здоровых глазах. Глаукома. 2007; 11–5.
Erichiev V.P., Eremina M.V., Yakubova L.V., Arefyeva Y.A. Ocular Response Analyzer for the assessment of viscoelastic properties of the cornea in healthy eyes. Glaucoma. 2007; 11–5 (in Russian).
53. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Катаргина Л.А. и др. Взаимосвязь корнеального гистерезиса и структурно-функциональных параметров зрительного нерва при разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2009; 2 (3): 17–23.
Iomdina E.N., Arutyunyan L.L., Katargina L.A., et al. Interrelation of corneal hysteresis and structural and functional parameters of the optic nerve at different stages of primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2009; 2 (3): 17–23 (in Russian).
54. Ambrósio Jr. R., Ramos I., Luz A. et al. Dynamic ultra high speed Scheimpflug imaging for assessing corneal biomechanical properties. Rev Bras Oftalmol. 2013; 72 (2): 99–102. doi: 10.1590/S0034
55. Dikici A. S., Mihmanli I., Kilic F., et al. In vivo evaluation of the biomechanical properties of optic nerve and peripapillary structures by ultrasonic shear wave elastography in glaucoma. Iran J. Radiol. 2016; 13 (2): e36849. doi: 10.5812/iranjradiol.36849
56. Berg W.A., Cosgrove D.O., Dore C.J., et al. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. Radiology. 2012; 262 (2): 435–49. doi: 10.1148/radiol.11110640
57. Sebag F., Vaillant-Lombard J., Berbis J., et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95 (12): 5281–8. doi: 10.1210/jc.2010-0766
58. Lalitha P., Reddy M., Reddy K.J. Musculoskeletal applications of elastography: a pictorial essay of our initial experience. Korean J. Radiol. 2011; 12 (3): 365–75. doi: 10.3348/kjr.2011.12.3.365
59. Huang D., Swanson E.A., Lin C.P., et al. Optical coherence tomography. Science. 1991; 254: 1178–81.
60. Fercher A.F., Hitzinger C.K., Drexler W., Kamp G., Sattmann H. In vivo optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 1993; 116 (1): 113–5.
61. Knight O.J., Chang R.T., Feuer W.J., Budenz D.L. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherence tomography. Ophthalmology. 2009; 116: 1271–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.12.032
62. Choma M.A., Sarunic M.V., Yang C.H., Izatt J.A. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. Opt. Express. 2003; 11 (18): 2183–9.
63. Inoue R., Hangai M., Kotera Y., et al. Three-dimensional high speed optical coherence tomography imaging of lamina cribrosa in glaucoma. Ophthalmology. 2009; 116: 214–22. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.09.008
64. Spaide R.F., Koizumi H., Pozzoni M.C., Pozzoni M.C. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. J. Ophthalmol. 2008; 146: 496–500. doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.032
65. Chien J.L., Ghassibi M.P., Mahadeshwar P., et al. A novel method for assessing lamina cribrosa structure ex vivo using anterior segment Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. J. Glaucoma. 2017; 26 (7 Jul.): 626–32. doi: 10.1097/IJG.0000000000000685
66. Adhi M., Liu J.J., Qavi A.H., et al. Enhanced visualization of the choroido-scleral interface using swept-source OCT. Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina. 2013; 44: 40–2. doi: 10.3928/23258160-20131101-08
67. Omodaka K., Takahashi S., Matsumoto A., et al. Clinical factors associated with lamina cribrosa thickness in patients with glaucoma, as measured with Swept Source Optical Coherence Tomography. PLoS One. 2016; 11: e0153707. doi: 10.1371/journal.pone.0153707
68. Park H.Y., Jeon S.H., Park C.K. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. Ophthalmology. 2012; 119: 10–20. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.07.033
69. Naranjo-Bonilla P., Giménez-Gómez R., Ríos-Jiménez D., et al. Enhanced depth OCT imaging of the lamina cribrosa for 24 hours. Int. J. Ophthalmol. 2017; 10 (2): 306–9. doi: 10.18240/ijo.2017.02.20
70. Park H.L., Park C.K. Diagnostic capability of lamina cribrosa thickness by enhanced depth imaging and factors affecting thickness in patients with glaucoma. Ophthalmology. 2013; 120: 745–52. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.051
71. Yokota S., Takihara Y., Takamura Y., Inatani M. Circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness, anterior lamina cribrosa depth, and lamina cribrosa thickness in neovascular glaucoma secondary to proliferative diabetic retinopathy: a cross-sectional study. BMC Ophthalmol. 2017; 17 (1): 57. doi: 10.1186/s12886-017-0456-9
72. Sawada Y., Hangai M., Murata K., Ishikawa M., Yoshitomi T. Lamina cribrosa depth variation measured by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography within and between four glaucomatous optic disc phenotypes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2015; 56: 5777–84. doi: 10.1167/iops.14-15942
73. Seo J.H., Kim T.W., Weinreb R.N. Lamina cribrosa depth in healthy eyes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014; 55 (3): 1241–51. doi: 10.1167/iops.13-12536
74. Lee S.H., Kim T.W., Lee E.J., Girard M.J., Mari J.M. Diagnostic Power of Lamina Cribrosa Depth and Curvature in Glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017; 58 (2): 755–62. doi: 10.1167/iops.16-20802
75. Sousa D.C., Leal I., Marques-Neves C., Pinto F., Abegão Pinto L. Relationship between intraocular pressure and anterior lamina cribrosa depth: a cross-sectional observational study in a healthy Portuguese population. Eur. J. Ophthalmol. 2017; 27 (3): 295–300. doi: 10.5301/ejo.5000867
76. Reis A.S.C., O'Leary N., Stanfield M.J., et al. Laminar displacement and prelaminar tissue thickness change after glaucoma surgery imaged with optical coherence tomography. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53: 5819–26. doi: 10.1167/iops.12-9924
77. Vianna J.R., Lanoe V.R., Quach J., et al. Serial changes in lamina cribrosa depth and neuroretinal parameters in glaucoma: impact of choroidal thickness. Ophthalmology. 2017; S0161-6420 (16): 32467–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.048
78. Vianna J.R., Lanoe V.R., Quach J., et al. Serial Changes in Lamina Cribrosa Depth and Neuroretinal Parameters in

- Glaucoma: Impact of Choroidal Thickness Ophthalmology. 2017; pii: S0161-6420(16)32467-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.048
79. Villarruel J.M., Li X.Q., Bach-Holm D., Hamann S. Anterior lamina cribrosa surface position in idiopathic intracranial hypertension and glaucoma. Eur. J. Ophthalmol. 2017; 27 (1): 55–61. doi: 10.5301/ejo.5000806
80. Quigley H.A., Hohman R.M., Addicks E.M., et al. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 1983; 95: 673–91.
81. Roberts M.D., Liang Y., Sigal I.A., et al. Correlation between local stress and strain and lamina cribrosa connective tissue volume fraction in normal monkey eyes. Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 2010; 51 (1): 295–307. doi: 10.1167/iovs.09-4016
82. Wang B., Nevins J.E., Nadler Z., et al. In vivo lamina cribrosa micro-architecture in healthy and glaucomatous eyes as assessed by optical coherence tomography. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54: 8270–4. doi: 10.1167/iovs.13-13109
83. Suh M.H., Zangwill L.M., Manalastas P., et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in glaucomatous eyes with focal lamina cribrosa defects. Ophthalmology. 2016; 123 (11): 2309–17. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.023
84. Kiumehr S., Park S.C., Syril D., et al. In vivo evaluation of focal lamina cribrosa defects in glaucoma. Arch. Ophthalmol. 2012; 130: 552–9. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.1309
85. Hood D.C., De Cuir N., Blumberg D.M., et al. Erratum: A single wide-field OCT protocol can provide compelling information for the diagnosis of early glaucoma. Trans. Vis. Sci. Tech. 2017; 6 (1): 2. doi:10.1167/tvst.6.1.2

Поступила: 20.02.2018

Lamina cribrosa in glaucoma: biomechanical properties and possibilities of their clinical control

O.A. Kiseleva — Dr. Med. Sci., head of the glaucoma department

E.N. Iomdina — Dr. Biol. Sci., Professor, principal researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

L.V. Yakubova — Cand. Med. Sci., senior researcher, glaucoma department

D.D. Khoziev — PhD student, glaucoma department

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

kiseleva-glaucoma@yandex.ru

The literary review presents an analysis of modern views of the biomechanical properties of lamina cribrosa (LC) in glaucoma. It is shown that LC deformations in glaucomatous eyes are connected with their morphological and structural disorders at macro- and micro levels even in the early stages of glaucoma development. New visualization technologies of ocular structures, in particular, optical coherent tomography with enhanced depth imaging (EDI) enable in vivo evaluation of biomechanical characteristics of LC and its stress-strain from the data on the changing shape of its anterior surface (curvature index), thickness and deepness, pore dimensions, presence and severity of LC tissue defects. LC changes inherent to glaucoma are significant criteria for the estimation of the risk of glaucoma emergence and its early diagnostics, determination of the stage of the pathological process, and prediction of its progression rate.

Keywords: primary open angle glaucoma, lamina cribrosa, deformation, optical coherent tomography.

For citation: Kiseleva O.A., Iomdina E.N., Yakubova L.V., Khoziev D.D. Lamina cribrosa in glaucoma: biomechanical properties and possibilities of their clinical control. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (3): 76–83 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-76-83

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Для контактов: Киселева Ольга Александровна
E-mail: kiseleva-glaucoma@yandex.ru