https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-35-41

Электрофизиологические маркеры доклинической диагностики глаукомной оптической нейропатии

М.О. Кириллова, М.В. Зуева✉, И.В. Цапенко, А.Н. Журавлева

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

***Цель** — оценить специфику изменений электрофизиологических показателей, отражающих различные аспекты функции ганглиозных клеток (ГК) и их аксонов, в ранней диагностике глаукомной оптической нейропатии (ГОН). **Материал и методы.** В двух клинических группах: (I) с подозрением на глаукому — 35 пациентов (60 глаз) в возрасте 49–70 лет и (II) с начальной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) — 16 пациентов (30 глаз) в возрасте 43–68 лет, а также в группе сравнения 38 относительно здоровых лиц (45 глаз) в возрасте 42–70 лет регистрировали паттерн-реверсивные зрительные вызванные потенциалы (ПЗВП), транзиентную и стационарную паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) по стандартам ISCEV и фотопический негативный ответ (ФНО). **Результаты.** Амплитуды P100 в обеих клинических группах достоверно отличались от нормы в ПЗВП на мелкие и крупные паттерны. Удлинение пиковой латентности (Т) P100 по сравнению с нормой статистически значимо для стимула 1° во II группе. В обеих группах обнаружена повышенная вариабельность временных параметров ПЭРГ и ПЗВП для мелких паттернов. В I и II группах выявлено снижение амплитуды P50 и N95 транзиентной ПЭРГ на все стимулы, наиболее значительное для паттерна 0,3°. В I группе Т N95 достоверно удлинена в ПЭРГ на крупный стимул. Достоверная редукция стационарной ПЭРГ обнаружена в группах и подозрения на глаукому, и начальной ПОУГ. Наиболее резкие изменения отмечены для мелких паттернов 0,8 и 0,3°. Удлинение Т по сравнению с нормой наиболее выражено для ПЭРГ на 0,3°, однако из-за высокой вариабельности показателя внутри группы оно не имело статистической значимости. Амплитуда ФНО достоверно отличалась от нормы в ЭРГ на вспышку 3,0 кд·с/м². **Заключение.** У пациентов с подозрением на глаукому снижение амплитуды P100 ЗВП и одновременное удлинение его Т может являться одним из критериев пластической стадии на уровне латерального коленчатого тела. Маркерами функциональных изменений ГК сетчатки являются снижение амплитуды ФНО на яркую вспышку и волн P50 и N95 транзиентной ПЭРГ на паттерн 0,3°. Результаты указывают на большую чувствительность парвоцеллюлярной системы к ранним событиям в развитии ГОН.*

Ключевые слова: доклиническая диагностика; подозрение на глаукому; начальная первичная открытоугольная глаукома; ганглиозные клетки сетчатки; паттерн-ЭРГ; фотопический негативный ответ; зрительные вызванные потенциалы
Конфликт интересов: отсутствует.
Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.
Для цитирования: Кириллова М.О., Зуева М.В., Цапенко И.В., Журавлева А.Н. Электрофизиологические маркеры доклинической диагностики глаукомной оптической нейропатии. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 35-41. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-35-41

Electrophysiological markers of preclinical diagnosis of glaucomatous optic neuropathy

Maria O. Kirillova, Marina V. Zueva✉, Irina V. Tsapenko, Anastasiya N. Zhuravleva

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
visionlab@yandex.ru

***Purpose:** to evaluate the changes in electrophysiological indicators reflecting various aspects of the function of retinal ganglion cells (RGC) and their axons in the early diagnosis of glaucomatous optic neuropathy (GON). **Material and methods.** Two clinical groups, (1) 35 patients (60 eyes) aged 49 to 70 with suspected glaucoma and (2) 16 patients (30 eyes) aged 43–68 with initial primary open-*

© Кириллова М.О., Зуева М.В., Цапенко И.В., Журавлева А.Н., 2021

angle glaucoma (POAG), and a comparison group of 38 relatively healthy subjects (45 eyes) aged 42–70 were tested for pattern-reversed visual evoked potentials (PVEP), transient and stationary pattern-ERGs (PERG) according to ISCEV, and photopic negative response (PhNR). ***Results.*** *The P100 amplitudes in both clinical groups differed significantly from the norm in PVEP on small and large patterns. The elongation of peak latency (T) of P100 compared with norm was significant for the stimulus 1° in group 2. In both groups of patients, increased variability of the temporal parameters of PERG and PVEP for small patterns was found. In groups 1 and 2, a decrease in the amplitude of P50 and N95 peaks of transient PERG for all stimuli was revealed, which was the most significant for the 0.3° pattern. In group 1, the N95 peak was significantly delayed in PERG for large patterns. A statistically significant reduction in the steady-state PERG's amplitude was found in the groups of suspected glaucoma and initial POAG. The sharpest changes were found for small (0.8° and 0.3°) patterns. The elongation of T compared to the norm was most pronounced for PERG at 0.3°, but due to the high variability of temporary indicators within the group, it had no statistical significance. The amplitude of PhNR was significantly different from the norm in the ERG for a flash of 3.0 cd·sec/m²*. ***Conclusion.*** *In patients with suspected glaucoma, a decrease in the P100 VEP amplitude with the simultaneous elongation of T may be considered as a criteria for the plastic stage at the level of lateral geniculate nucleus. Markers of functional changes in RGCs are the decrease in the amplitude of PhNR in response to bright flash, and P50 and N95 of PERG for pattern size 0.3°. The results indicate a greater vulnerability of the parvocellular system to early events in the development of GON.*

Keywords: preclinical diagnosis; suspected glaucoma; initial primary open-angle glaucoma; retinal ganglion cells; pattern-ERG; photopic negative response; visual evoked potentials
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.
For citation: Kirillova M.O., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zhuravleva A.N. Electrophysiological markers of preclinical diagnosis of glaucomatous optic neuropathy. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 35-41 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-35-41

Глаукома является второй по значимости причиной слепоты в мире и серьезной проблемой здравоохранения [1]. Высокие показатели слабовидения и инвалидности по зрению связаны не только с особенностями течения самого заболевания, но и с несвоевременностью его выявления и начала терапии. Клинические проявления первичной глаукомы достаточно изучены, однако патофизиологические механизмы глаукомного повреждения до сих пор остаются не до конца ясными. В основе существующей методологии ранней диагностики глаукомной нейрооптикопатии (или глаукомной оптической нейропатии, ГОН) лежат представления о том, что заболевание носит многофакторный характер. Факторами риска ГОН принято считать: возраст, семейный анамнез, повышенное внутриглазное давление, миопию, расовую принадлежность, системные нарушения [2, 3]. Несмотря на возможности современных измерительных приборов, чувствительность определяющих постановку диагноза критериев высока только в том случае, когда заболевание уже находится в своем развитии [4]. Так, чувствительность стандартной автоматизированной периметрии (SAP, или САП) и технологии удвоения частот (FDT-периметрии) составляет в среднем 74–76 и 96 % соответственно. Однако столь высокие показатели присутствуют лишь за счет исследований больных с I–III стадиями глаукомы [5]. Фиксируемые с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) ранние структурные изменения внутренних слоев сетчатки в макулярной области и толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) перипапиллярно (пСНВС) также отражают уже имеющиеся деструктивные изменения на морфологическом уровне, несмотря на высокую чувствительность этих параметров [6, 7]. Изменения пСНВС определяются с частотой 48 % (специфичность признака) при минимальных потерях в поле зрения и с частотой 84 % — при умеренных [8]. Поэтому диагностическая ценность таких эталонных стандартов ранней диагностики глаукомы, как компьютерная периметрия и ОКТ, недостаточна для выявления заболевания на доклинических стадиях [9].

В ранней диагностике глаукомы наибольший интерес представляет исследование ганглиозных клеток (ГК) сетчатки. Эти клетки высокочувствительны к ишемии и эксайтотоксичности [10] и среди всех нейронов сетчатки в большей степени поражаются при глаукоме. ОКТ спектрального домена позволяет оценивать толщину внутренних слоев макулярной области, составляющих комплекс ГК (КГК) сетчатки. СНВС, слой ГК и внутренний плексиформный слой (ВПС) сетчатки содержат соответственно аксоны, клеточные тела и дендриты ГК, которые наиболее чувствительны при глаукоме [11]. Исследование толщины слоев КГК показало высокую способность метода выявлять раннюю глаукому [12, 13]. Однако чаще всего пациент обращается к специалисту при существенном сужении поля зрения, при этом уже отмечается гибель около 30 % ГК сетчатки [14]. По данным H. Quigley и соавт. [15], между ранними повреждениями в ГК сетчатки и первыми дефектами полей зрения, исследованных методом САП, проходит 10–12 лет.

По современным представлениям, на доклинических стадиях глаукомы происходит медленное развитие нейродегенеративных изменений, начинающееся с исчезновения дендритов и синапсов в ВПС, а также потери разветвленных терминалей аксонов ГК и их синапсов на нейронах латерального коленчатого тела (ЛКТ) [16–18]. V. Porciatti и L. Ventura [16] представили концептуальную модель структурно-функциональных взаимоотношений при гибели ГК сетчатки, согласно которой в этом процессе существует критический период дисфункции ГК, названный «пластическим периодом», представляющий собой временное окно, в течение которого изменения в ГК можно обратить вспять путем применения терапевтических стратегий. Объективная диагностика пластической стадии может сыграть ключевую роль при постановке диагноза у пациентов с подозрением на глаукому, а также при решении вопроса о назначении лечения [19]. Кроме того, несовершенство диагностики может стать одной из причин гипердиагностики и назначения ненужного пожизненного лечения с неблагоприятными эффектами терапии или, наоборот, позднего выявления заболевания с уже необратимой потерей части нервных волокон. Предполагается, что зафиксировать это «окно» между ранним нарушением активности ГК и изменениями структуры сетчатки возможно при помощи комплекса электрофизиологических исследований, оценивающих различные

аспекты функции ГК: паттерн-реверсивные зрительные вызванные потенциалы (ПЗВП), паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) и фотопический негативный ответ (ФНО) [9].

ЦЕЛЬ работы — оценить специфику изменений электрофизиологических показателей, отражающих различные аспекты функции ГК и их аксонов (ФНО, ПЭРГ и ПЗВП), в ранней диагностике ГОН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследован 51 пациент (90 глаз), в том числе 30 женщин и 21 мужчина, разделенных на две группы. I группа включала 35 человек (60 глаз) 49–70 лет (средний возраст 58,0 ± 5,3 года) с диагнозом «подозрение на глаукому», II группа — 16 больных (30 глаз) 43–68 лет (средний возраст — 61,0 ± 4,8 года) с диагнозом «первичная открытоугольная компенсированная глаукома в начальной стадии, стабилизированное течение». В группу сравнения вошли нормативные данные, имеющиеся в базе прибора, которые были получены при обследовании 38 относительно здоровых лиц (45 глаз) 42–70 лет (средний возраст — 56,7 ± 8,0 года), включая авторов статьи. Критерием отбора являлось отсутствие какой-либо манифестной офтальмопатологии в анамнезе, допустимая сопутствующая офтальмопатология — начальная катаракта, миопия слабой степени. Общесоматическая патология имела возрастной характер и была представлена в основном ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью I–II стадий, остеохондрозом. Всем пациентам проведены стандартные (рефрактометрия, визометрия, биомикроскопия, микроконтактная тонометрия (ICare PRO-TA03), офтальмоскопия, компьютерная периметрия (Humphrey Visual Field Analyzer II) по программам 30/2 и 24/2, пахиметрия) и специальные (конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия (Heidelberg Retina Tomograph — III), ОКТ (Heidelberg Spectralis OCT)) офтальмологические исследования.

В группу I вошли пациенты с подозрением на глаукому на одном или обоих глазах при внутриглазном давлении (ВГД) от 17 до 23 мм рт. ст. (ICare) при трех последующих измерениях или с периодическим повышением ВГД в анамнезе, толщина роговицы — 548,0 ± 30,2 мкм, показатели GPs (glaucoma probability score) — от 0,36 до 0,60, а также с наличием косвенных клинических признаков, обнаруженных при стандартном офтальмологическом осмотре (дисперсия пигмента по радужке, псевдоэксфолиативные отложения, увеличение физиологической экскавации, асимметрия Э/Д и ВГД (более 3 мм рт. ст.) между глазами). Группа II была представлена пациентами с диагнозом первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) I стадии одного или обоих глаз, компенсированным ВГД на фоне медикаментозной терапии, стабилизированным течением (сроки наблюдения — от 1 до 1,5 года).

Электрофизиологические исследования проводились с помощью диагностической системы RETIport/scan21 (RolandConsult, Германия). Для регистрации ПЭРГ и ФНО в качестве активного использовали роговичный хлорсеребряный электрод типа «петля» (HK-Loop, Словения), референтными и заземляющими электродами служили стандартные хлорсеребряные чашечки. Роговичный электрод устанавливался в нижнем конъюнктивальном своде, референтные фиксировали на висках. Для регистрации ПЗВП активный электрод фиксировался на скальпе в точке Oz, референтный — на лбу в точке Fz. Заземляющий электрод во всех исследованиях располагался на мочке уха. На электроды накладывалась электропроводящая паста. Кожу в местах наложения электродов предварительно обезжиривали. Анестезию роговицы проводили инстилляцией раствора проксиметакаина 0,5 %. Исследование выполняли монокулярно.

ПЭРГ записывали по стандартам ISCEV [20] на черно-белые паттерны с угловыми размерами ячеек 16, 0,8 и 0,3°. Регистрировали транзиентную (4 рев/с) и стационарную (steady-state) ПЭРГ (16 рев/с). ПЗВП регистрировали на шахматные паттерны с угловым размером ячеек 1° и 0,3° с частотой 16 рев/с [21]. ФНО оценивали в фотопической ЭРГ, записываемой на синем фоне на красные вспышки четырех интенсивностей (0,375; 0,75; 1,5; 3,0 кд·с/м^2) по протоколам ISCEV [22].

В наших предыдущих исследованиях [23] мы доказали возможность записи ФНО с естественной шириной зрачка при исследовании ЭРГ на максимальную вспышку. Поэтому в данной работе выполняли запись ЭРГ с естественным зрачком, диаметр которого перед исследованием составлял 3–4 мм (в среднем 3,5 ± 0,2 мм). В процессе световой адаптации он сужался до 3,1 ± 0,1 мм. Перед исследованием глаза адаптировали к фоновому синему свету в течение 10 мин.

Непараметрический *статистический анализ* данных выполняли с использованием библиотек языка программирования Python, в частности библиотеки SciPy, предназначенной для выполнения научных расчетов. Для оценки различий между группами использовался статистический U-критерий Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние значения амплитуд P100 ПЗВП для обеих групп статистически значимо отличались от группы сравнения для ПЗВП на паттерны всех размеров (табл. 1).

Амплитуда пика P100 в ПЗВП на мелкие стимулы (0,3°) достоверно различалась между I и II группами ($p = 0,00243$) и во II группе была меньше, чем в I, почти в 2 раза. Время кульминации пика P100 в ПЗВП-ответах на крупный паттерн 1° в I группе короче, чем во II, в среднем на 9,2 мс. По критерию Манна — Уитни это отличие статистически значимо ($p < 0,05$). Однако в ответах на мелкий паттерн 0,3° пиковая латентность P100 в I группе почти не отличалась от таковой в группе с начальной ПОУГ, составляя 119 и 121 мс соответственно. В обеих группах временные

Таблица 1. Параметры ПЗВП (M ± SD) в исследуемых группах
Table 1. Parameters of the PVEP (M ± SD) in the studied groups

Группа Group	1°		0,3°	
	T, P100	A, P100	T, P100	A, P100
I	108,0 ± 8,5	11,9 ± 3,6**	119,4 ± 11,6	8,2 ± 3,6**
II	114,5 ± 9,0*	10,75 ± 3,40**	121,5 ± 16,3	4,3 ± 2,3***
Норма Norm	105,3 ± 7,7	18,2 ± 5,9	107,9 ± 9,2	15,2 ± 6,7

Примечание. T — пиковая латентность, мс; A — амплитуда, мкВ; значение вероятности различий относительно нормальных значений: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$.
Note. T — peak latency, ms; A — amplitude, μV; the probability value relative to normal values: * — $p < 0.01$; ** — $p < 0.001$; *** — $p < 0.0001$.

параметры резко отличались от нормальных значений, однако различия не имели статистической значимости вследствие их высокой вариабельности внутри групп.

Снижение амплитуды волн P50 и N95 транзиентной ПЭРГ в обеих группах пациентов было наибольшим для стимулов с угловым размером 0,3° (табл. 2).

По критерию Манна — Уитни в обеих группах оба компонента ПЭРГ (P50 и N95) для всех размеров стимула имели высокозначимые отличия от нормы, которые были наиболее значительными для мелких стимулов. Достоверные различия амплитуд P50 и N95 при сравнении I и II групп выявлены только для ПЭРГ на стимул 0,3° ($p < 0,01$).

Удлинение пиковой латентности P50 в I группе по сравнению с группой возрастной нормы было наибольшим для ПЭРГ на паттерны 0,8° ($p < 0,001$) и 16° ($p < 0,01$), но во II группе этот параметр практически не отличался от нормы. Для компонента N95 в I группе наибольшее удлинение по сравнению с нормой (на 6 мс) выявлено для ПЭРГ на стимул 0,8° ($p < 0,01$). Во II группе удлинение латентности N95 в среднем на 5,3 мс по сравнению с нормальными значениями отмечалось для ПЭРГ на паттерн 0,3°. Но по критерию Манна — Уитни это удлинение было статистически незначимым, возможно, вследствие высокой вариабельности параметра. Между I и II группами отсутствовали статистически значимые различия латентностей. Индекс амплитудного отношения N95/P50 в I группе был достоверно ($p < 0,01$) ниже нормы для стимула 0,8°. Во II группе статистически значимые отличия индекса N95/P50 от нормы выявлены только для мелких стимулов (0,8° и 0,3°).

Для стационарной ПЭРГ (табл. 3) в I и II группах обнаружено достоверное снижение амплитуды по сравнению с нормой с разной степенью вероятности для стимулов крупных и малых размеров. В I группе пиковая латентность ПЭРГ на паттерны 16, 0,8 и 0,3° удлинена (на 1–2,5 мс), но отличия от возрастной нормы статистически достоверны для стимулов 16°. У пациентов с начальной глаукомой и подозрением на глаукому пиковая латентность удлинена по сравнению с возрастной нормой для стимула 0,3°. Однако вследствие высокой вариабельности временных показателей внутри группы оно не имело статистической значимости.

При анализе параметров ФНО обнаружены практически идентичные изменения его амплитуды по сравнению с нормой в I и II группах (табл. 4).

Статистически значимые отличия с наиболее высокой степенью вероятности отмечены для амплитуды ФНО, рассчитанной от пика волны b (ФНО-b) и от изолинии (ФНО-Z) на вспышку максимальной яркости. Пиковая латентность ФНО и отношение амплитуд ФНО и b-волны — индекс ФНО/b в I и II группах практически не отличались от группы сравнения. Различия между I и II группой невысокой степени статистической значимости обнаружены для амплитуд ФНО,

Таблица 2. Амплитуда волн (мкВ) транзиентной ПЭРГ и индекс N95/P50 (M ± SD) в исследуемых группах
Table 2. The amplitude (μV) of the transient PERG waves and index N95/P50 (M ± SD) in the studied groups

Группа Group	16°			0,8°			0,3°		
	P50	N95	N95/P50	P50	N95	N95/P50	P50	N95	N95/P50
I	13,2 ± 4,0*	18,0 ± 4,8**	1,4 ± 0,2	7,6 ± 4,5**	8,1 ± 5,1**	1,1 ± 0,3*	3,9 ± 2,6**	4,6 ± 3,1**	1,2 ± 0,7
II	12,9 ± 3,5*	15,3 ± 5,6**	1,20 ± 0,43	6,3 ± 3,4***	7,9 ± 3,4***	1,1 ± 0,9*	2,4 ± 1,4***	2,60 ± 1,37***	0,90 ± 0,62*
Норма Norm	16,6 ± 4,7	24,8 ± 5,4	1,30 ± 0,34	14,9 ± 6,0	18,7 ± 5,8	1,30 ± 0,35	7,9 ± 4,8	12,3 ± 3,6	1,30 ± 0,32

Примечание. Значение вероятности различий относительно нормальных значений: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$.
Note. The probability value relative to normal values: * — $p < 0.01$; ** — $p < 0.001$; *** — $p < 0.0001$.

Таблица 3. Параметры стационарной ПЭРГ (M ± SD) в исследуемых группах
Table 3. The parameters of the steady-state PERG (M ± SD) in studied groups

Группа Group	16°		0,8°		0,3°	
	T, P1	A, P1–N1	T, P1	A, P1–N1	T, P1	A, P1–N1
I	56,0 ± 4,4*	9,7 ± 2,7*	64,2 ± 4,8	6,4 ± 2,6**	63,7 ± 5,8	3,3 ± 2,1***
II	55,3 ± 5,0	8,7 ± 2,6*	64,8 ± 13,8	5,6 ± 2,0**	64,55 ± 6,70	3,2 ± 2,2***
Норма Norm	54,8 ± 1,3	13,4 ± 4,0	63,2 ± 3,2	13,9 ± 3,9	61,7 ± 2,9	11,1 ± 3,7

Примечание. T, P1 — пиковая латентность стационарной ПЭРГ, мс; A, P1–N1 — амплитуда, рассчитанная «от пика до пика», мкВ; значение вероятности различий относительно группы нормы: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$.
Note. T, P1 — peak latency of the steady-state PERG, ms; A, P1–N1 — amplitude calculated from peak-to-peak, μV; the probability value relative to normal values: * — $p < 0.01$; ** — $p < 0.001$; ** — $p < 0.0001$.

Таблица 4. Амплитуды (мкВ) ФНО в ЭРГ на стимулы максимальной и средней яркости (M ± SD) в исследуемых группах
Table 4. Amplitudes (μV) of PhNR in ERG on stimuli of maximum and average brightness (M ± SD) in the studied groups

Группа Group	3,0 кд·с/м²		1,5 кд·с/м²
	ФНО-b	ФНО-Z	ФНО-Z
I	56,7 ± 17,8*	16,2 ± 8,1*	12,9 ± 6,2*
II	46,0 ± 20,0**	9,6 ± 7,9**	13,2 ± 6,8*
Норма Norm	81,5 ± 11,8	24,4 ± 8,9	23,9 ± 7,3

Примечание. ФНО-b — амплитуда ФНО, измеренная от пика волны b; ФНО-Z — амплитуда ФНО, измеренная от изолинии; значение вероятности различий относительно нормальных значений: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.
Note. PhNR-b — PhNR amplitude measured from the peak of the wave-b; PhNR-Z — PhNR amplitude measured from the baseline; probability value relative to normal values: * — $p < 0.01$; ** — $p < 0.001$.

измеренных от пика волны b и от изолинии в ЭРГ-ответах только на самую яркую вспышку — 3,0 кд·с/м² (p = 0,00280 и p = 0,00263).

ОБСУЖДЕНИЕ

E. Çavdar и соавт. [24] полагают, что амплитуда ПЗВП может служить критерием ранних глаукомных повреждений у пациентов с офтальмогипертензией, хотя другие исследования не обнаружили статистически значимых отличий амплитуды P100 от нормы [25]. По мнению некоторых авторов, маркером раннего глаукомного повреждения, предшествующего гибели ГК, может служить задержка времени кульминации ЗВП [26]. Нами у пациентов с начальной глаукомой (II группа) найдены статистически значимые отличия времени кульминации пика P100 для ПЗВП на крупный стимул. Известно, что аксоны крупных ГК в первую очередь страдают при глаукоме [27, 28]. Преимущественное поражение магноцеллюлярных (M) путей может быть связано с большим размером рецептивных полей M-клеток, а также с их меньшим «представительством» в зрительном нерве: 8:1 по отношению к P-клеткам парвоцеллюлярной системы [29, 30]. В исследовании 49 пациентов с офтальмогипертензией L. Bray и соавт. [31] подтвердили, что M-пути могут поражаться раньше, чем пути P-системы.

В наших исследованиях значения амплитуд P100 для I и II групп достоверно отличались от нормы в ЗВП-ответах на мелкие и крупные паттерны. Отметим, что пиковая латентность — параметр, тесно зависящий от этапа гибели ГК и связанных с ним первичных событий в развитии ГОН. С одной стороны, удлинение времени кульминации P100 ПЗВП в группе с подозрением на глаукому может отражать доклиническую стадию ГОН, которая характеризуется упрощением ветвления аксональных терминалей и элиминацией синаптических контактов с релейными нейронами ЛКТ. С другой стороны, после окончания стадии дисфункции прогрессирование нарушений аксонального тока и проводимости аксонов ГКС приводит к гибели ГК, поэтому оставшиеся здоровые волокна зрительного нерва будут давать близкую к нормальным значениям среднюю латентность P100.

По нашему мнению, обнаружение у пациентов с подозрением на глаукому снижения амплитуды P100 с одновременным удлинением его пиковой латентности может являться маркером пластической стадии обратимых изменений на уровне ЛКТ.

У пациентов I и II групп нами выявлено снижение амплитуды волн P50 и N95 ПЭРГ на паттерны всех размеров. При подозрении на глаукому статистически значимыми были отличия от нормы для пиковой латентности и индекса отношения амплитуд P95/N50 ПЭРГ на стимул 0,8°, что может говорить об опережающей дисфункции спайковых нейронов P-пути в доклинической стадии глаукомы.

В исследованиях W. Lubiński и соавт. [32] в глазах с офтальмогипертензией получено значительное уменьшение по сравнению с контролем амплитуды N95 (p < 0,0002) и отношения амплитуд N95/P50 (p < 0,002), но пиковые латентности волн P50 и N95 были в пределах нормы. В других исследованиях также показано статистически значимое снижение по сравнению с контрольной группой амплитуды P50 и N95 при преимущественном угнетении N95 [33]. В исследованиях М.В. Зуевой и соавт. [34] выявлены статистически значимые различия амплитуды N95 у здоровых пациентов и лиц с подозрением на глаукому только для ПЭРГ на мелкий паттерн (p = 0,02). У пациентов с ранней глаукомой по сравнению с контрольной группой, соответствующей по возрасту, значимые различия отмечены для индекса N95/P50 ПЭРГ на паттерн 16° (p = 0,02).

Как в I, так и во II группах нами выявлено статистически значимое снижение амплитуд стационарной ПЭРГ для мелких и крупных стимулов, которое может являться ранним маркером развивающейся ГОН. Удлинение латентности ПЭРГ на крупные стимулы (16°) по сравнению с нормой может указывать на ранние нарушения синаптической передачи на уровне ВПС ГК M-системы.

Отметим, что нами не выявлено различий между группами пациентов с подозрением на глаукому и начальной ПОУГ по параметрам стационарной ПЭРГ, изменения которых были сходными. Это отличается от ранее проведенного исследования [34], определившего статистически значимую разницу для пиковой латентности и амплитуды стационарной ЭРГ на стимул 0,8° у лиц с подозрением на глаукому и ПОУГ.

Отсутствие таких различий между группами пациентов в нашем исследовании, наиболее вероятно, связано с наличием у лиц с подозрением на глаукому большего количества лиц с выраженной дисфункцией ГК сетчатки, связанной с ГОН. Это позволяет предполагать, что при выявлении у конкретного пациента из группы риска (без клинических признаков глаукомы) изменений стационарной ЭРГ, сравнимых с изменениями, характерными для начальной ПОУГ, их следует рассматривать как прогностический признак — маркер скорой манифестации заболевания.

В обеих группах пациентов нами обнаружена повышенная вариабельность временных параметров ПЭРГ и ПЗВП для ответов только на мелкие паттерны при резком отличии от нормы абсолютных значений пиковых латентностей. Повышенная вариабельность может быть одним из признаков ранних функциональных изменений, которые уже появились у одних пациентов, но еще отсутствуют у других (отсюда и разброс данных для мелких стимулов). Мы предполагаем, что повышение вариабельности признака при нескольких повторных (тест-ре-тест) исследованиях у конкретного пациента может указывать на риск развития глаукомы и доклиническую стадию ГОН. Отметим, что в исследованиях M. Kirkiewicz и соавт. [35] у лиц с подозрением на глаукому была показана вариабельность фазы стационарной ПЭРГ и коэффициент вариации фазы имел статистически значимую корреляцию с толщиной СНВС (r = 0,42, p < 0,01). С другой стороны, возможно, именно достоверность удлинения времени кульминации N95 в ПЭРГ на крупный стимул, обнаруженная в нашей работе, подтверждает, что этот тест является критерием ранних изменений в синаптической передаче на дендриты ГК M-системы.

В нашей работе показаны практически идентичные отличия амплитуды ФНО от нормы в I и II группах. При этом статистически значимые отличия с наиболее высокой степенью вероятности обнаружены для амплитуды ФНО, рассчитанной от пика волны b и от изолинии в ЭРГ на вспышку максимальной яркости 3,0 кд·с/м². Данные литературы также показывают, что ФНО может рано изменяться при развитии глаукомы. Так, в исследованиях M. Kirkiewicz и соавт. [35] амплитуда ФНО и индекс ФНО/b достоверно отличались от нормы на ранних стадиях глаукомы. D. Preiser и соавт. [36] обнаружили, что у пациентов с препериметрической глаукомой отношение ФНО/b значимо отличается от показателей нормы (p < 0,01) при слабом изменении амплитуды ФНО. В другой работе у пациентов с подозрением на глаукому амплитуда ФНО была снижена по сравнению с нормой в 52 % случаев [37]. В исследованиях A. ElGohary и L. Elshazly [38] обнаружено, что экспериментальная индукция глаукомы в

течение одной недели приводила к значительному снижению амплитуды ФНО (p = 0,0001), но латентность существенно не изменялась (p = 0,132).

В дополнение к данным литературы наши результаты говорят, что в ранней диагностике ГОН целесообразно оценивать амплитуду ФНО (от пика волны b и от изолинии) в ЭРГ на стандартную (максимальную) вспышку 3,0 кд·с/м^2 и сопоставлять данные других тестов, включая ПЭРГ и ПЗВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с подозрением на глаукому снижение амплитуды P100 ЗВП с одновременным удлинением его пиковой латентности может служить критерием пластической стадии обратимых изменений на уровне ЛКТ. Результаты исследования предполагают, что маркерами ранних функциональных изменений ГК на уровне ВПС сетчатки являются снижение амплитуды ФНО на яркую вспышку 3,0 кд·с/м^2 и угнетение волн P50 и N95 транзиентной ПЭРГ на паттерн 0,3°, которые выявляются уже в препериметрической стадии. Удлинение пиковой латентности P50 по сравнению с возрастной нормой в ПЭРГ на паттерны 0,8 и 16° характерно только для лиц с подозрением на глаукому и статистически незначимо для ПОУГ I стадии. Удлинение времени кульминации N95 в ПЭРГ на крупный стимул показывает, что этот тест может являться критерием ранних изменений в синаптической передаче на дендриты ГК М-системы. Избирательное угнетение транзиентной ПЭРГ на паттерн 0,3°, а также высокая вариабельность параметров стационарной ПЭРГ и ПЗВП на мелкие стимулы свидетельствуют о том, что Р-система наиболее уязвима к ранним событиям в развитии ГОН.

Литература/References

1. *Quigley H.A., Broman A.T.* The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br. J. Ophthalmol. 2006; 90: 262–7. http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2005.081224
2. *Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A., Honkanen R.A., Nemesure B.* Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. Ophthalmology. 2008; 115 (1): 85–93. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.017
3. *Jiang X., Varma R., Wu S., et al.* Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology. 2012; 119 (11): 2245–53. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.05.030
4. *Журавлева А.Н., Киселева О.А., Кириллова М.О.* Персонализированная медицина в решении проблемы глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 95–100. [*Zhuravleva A.N., Kiseleva O.A., Kirillova M.O.* Personalized medicine in solving the problem of glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 95–100 (in Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100]
5. *Banitt M.R., Ventura L.M., Feuer W.J., et al.* Progressive loss of retinal ganglion cell function precedes structural loss by several years in glaucoma suspects. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54 (3): 2346–52. doi: 10.1167/iovs.12-11026
6. *Park S.B., Sung K.R., Kang S.Y., Kim K.R., Kook M.S.* Comparison of glaucoma diagnostic capabilities of cirrus HD and stratus optical coherence tomography. Arch. Ophthalmol. 127: 16031609. https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.296
7. *Medeiros F.A., Zangwill L.M., Bowd C., et al.* Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. Am. J. Ophthalmol. 2005; 139: 44–55. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.08.069
8. *Leite M.T., Rao H.L., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Medeiros F.A.* Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. Ophthalmology. 2011; 118: 1331339. doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.11.029
9. *Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.Н., Цапенко И.В.* Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 2. Электрофизиологические маркеры ранних нейропластических событий. Офтальмология. 2021; 18 (1): 533–41. [*Neroev V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V.* Structural and functional disorders in glaucoma: prospects for preclinical diagnosis. Part 2. Electrophysiological markers of early neuroplastic events. Ophthalmology in Russia. 2021; 18 (1): 533–41 (in Russian). https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-533-541]
10. *Kaur C., Foulds W.S., Ling E.A.* Blood retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. Progr. Retinal Eye Res. 2008; 27 (6): 622–47 https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.09.003
11. *Tan O., Li G., Lu A.T., et al.* Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. Ophthalmology. 2008; 115: 949–56. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.08.011
12. *Chien J.L., Ghassibi M.P., Patthanathamrongkasem T., et al.* Glaucoma diagnostic capability of global and regional measurements of isolated ganglion cell layer and inner plexiform layer. J. Glaucoma. 2017; 26 (3): 208–15. https://doi.org/10.1097/ijg.0000000000000572
13. *Kim H.J., Lee S.Y., Park K.H., Kim D.M., Jeoung J.W.* Glaucoma diagnostic ability of layer-by-layer segmented ganglion cell complex by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 2016 Sep 1; 57 (11): 4799–805. https://doi.org/10.1167/iovs.16-19214
14. *Kerrigan-Baumrind L.A., Quigley H.A., Pease M.E., Kerrigan D.F., Mitchell R.S.* Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. Invest. Ophthalmol.Vis. Sci. 2000; 41: 741–8.
15. *Quigley H.A., Nickells R.W., Kerrigan L.A., et al.* Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1995; 36 (5): 774–86. https://doi.org 10.1007/bf00194473
16. *Porciatti V., Ventura L.M.* Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. J. Neuroophthalmol. 2012; 32 (4): 354–38. https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e3182745600
17. *Зуева М.В.* Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. Национальный журнал глаукома. 2016; 15 (1): 70–85. [*Zueva M.V.* Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. Russian Journal of Glaucoma. 2016; 15 (1): 70–85 (in Russian)].
18. *Morgan J.E.* Retina ganglion cell degeneration in glaucoma: an opportunity missed? A review. Clin. Exp. Ophthalmol. 2012; 40: 364–68.
19. *Журавлева А.Н., Зуева М.В.* Гипотензивная терапия глаукомы и нейропротекция. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 78–82. [*Zhuravleva A.N., Zueva M.V.* Hypotensive glaucoma therapy and neuroprotection. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 78–82 (in Russian). https://doi.org/10.21616/2072-0076-2020-13-2-78-82]
20. *Bach M., Brigell M.G., Hawlina M., et al.* ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG). Doc. Ophthalmol. 2013; 126: 1–7. doi.org/10.1007/s10633-012-9353-y
21. *Odom J.V., Bach M., Brigell M., et al.* ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). Doc Ophthalmol. 2016; 133: 1–9. https://doi.org/10.1007/s10633-016-9553-y
22. *Frishman L., Sustar M., Kremers J., et al.* ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. Doc. Ophthalmol. 2018; 36 (3): 207–11. doi: 10.1007/s10633-018-9638-x
23. *Котелин В.И., Кириллова М.О., Зуева М.В. и др.* Фотопический негативный ответ для оценки функции внутренней сетчатки — требования к регистрации и сравнение в глазах с естественной шириной зрачка и в условиях медикаментозного мидриаза. Офтальмология. 2020;17 (3): 398–406. [*Kotelin V.I., Kirillova M.O., Zueva M.V., et al.* Photopic negative response for testing the function of inner retina – registration requirements and comparison in the eyes with natural pupil width and in conditions of drug mydriasis. Ophthalmology in Russia. 2020; 17 (3): 398–406 (in Russian). https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-398-406]
24. *Çavdar E., Ozkaya A., Alper B.* Flash electroretinography and pattern visual evoked potential changes in ocular hypertension patients. J. Ophthalmol. 2013; 2013: 908017. https://doi.org/10.1155/2013/908017
25. *Parisi V., Manni G., Centofanti M., et al.* Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. Ophthalmology. 2001; 108: 905–12. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00644-8
26. *Rodarte C., Hood D. C., Yang E. B., et al.* The effects of glaucoma on the latency of the multifocal visual evoked potential. Brit. J. Ophthalmol. 2006; 90 (9): 1132–6. http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2006.097592
27. *Glovinsky Y., Quigley H.A., Dunkelberger G.R.* Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1991; 32 (3): 484–91. PMID: 2001923
28. *Quigley H.A.* Selectivity in glaucoma injury. Arch Ophthalmol. 1998 Mar; 116 (3): 396–8. PMID: 9514503
29. *Sample P.A., Bosworth C.F., Weinreb R.N.* The loss of visual function in glaucoma. Semin. Ophthalmol. 2000; 15 (4): 182–93. https://doi.org/10.3109/08820530009037870
30. *Dacey D.M., Lee B.B.* The 'blue-on' opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. Nature. 1994; 367: 731–5. doi: 10.1038/367731a0
31. *Bray L.C., Mitchell K.W., Howe J.W.* Prognostic significance of the pattern visual evoked potential in ocular hypertension. Br. J. Ophthalmol. 1991; 75 (2): 79–83. https://doi.org/10.1136/bjo.75.2.79

32. *Lubiński W., Gosławski W., Penkala K., Szych Z., Karczewicz D.* Retinal ganglion cells function measured by the PERG test in patients with ocular hypertension. Klinika Oczna. 2011; 113 (4–6): 122–6. PMID: 21913439
33. *Demir S. T., Oba M.E., Erdoğan E.T., et al.* Comparison of pattern electroretinography and optical coherence tomography parameters in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Turk. J. Ophthalmol. 2015; 45 (6): 229–34. http://dx.doi.org/10.4274/tjo.39260
34. *Зуева М.В., Арапиев М.У., Цапенко И.В. и др.* Морфофункциональные особенности изменения ганглиозных клеток сетчатки при физиологическом старении и в ранней стадии глаукомы. Вестник офтальмологии. 2016; 1: 36–42. [*Zueva M.V., Arapiev M.U., Tsapenko I.V., et al.* Morphological and functional features of changes in retinal ganglion cells during physiological aging and in the early stage of glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 2016; 1: 36–42 (in Russian). https://doi.org/10.17116/oftalma2016132136-42]
35. *Kirkiewicz M., Lubiński W., Penkala K.* Photopic negative response of full-field electroretinography in patients with different stages of glaucomatous optic neuropathy. Doc. Ophthalmol. 2016; 132: 57–65. https://doi.org/10.1007/s10633-016-9528-z
36. *Preiser D., Lagrèze W.A., Bach M., Poloschek C.M.* Photopic negative response versus pattern electroretinogram in early glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54 (2): 1182–91. https://doi.org/10.1167/iovs.12-11201
37. *Cvenkel B., Sustar M., Perovšek D.* Ganglion cell loss in early glaucoma, as assessed by photopic negative response, pattern electroretinogram, and spectral-domain optical coherence tomography. Doc. Ophthalmol. 2017; 135: 17–28. https://doi.org/10.1007/s10633-017-9595-9
38. *ElGohary A.A., Elshazly L.H.* Photopic negative response in diagnosis of glaucoma: an experimental study in glaucomatous rabbit model. Int. J. Ophthalmol. 2015; 8 (3): 459–64. https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2015.03.05

Вклад авторов в работу: М.О. Кириллова — написание статьи, анализ литературы, сбор материала, статистический анализ результатов; М.В. Зуева — концепция, дизайн исследований, написание статьи, анализ литературы и результатов исследований, редактирование; И.В. Цапенко — проведение электрофизиологических исследований, анализ результатов исследований; А.Н. Журавлева — концепция, анализ, редактирование.

Authors' contribution: M.O. Kirillova — article writing, literature analysis, research, statistical analysis of the results; M.V. Zueva — concept, research design, article writing, analysis of literature and research results, editing; I.V. Tsapenko — conducting electrophysiological studies, analysis of the research results; A.N. Zhuravleva — concept, data analysis, editing.

Поступила: 23.07.2020
Переработана: 26.08.2020
Принята к печати: 25.09.2020

Originally received: 23.07.2020
Final revision: 26.08.2020
Accepted: 25.09.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия
Мария Олеговна Кириллова — аспирант отдела глаукомы
Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
Ирина Владимировна Цапенко — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

Для контактов: Марина Владимировна Зуева
visionlab@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
Maria O. Kirillova — PhD Student, Glaucoma Department, mkirillova.92@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1813-4408
Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, visionlab@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-0161-5010
Irina V. Tsapenko — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, sunvision@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0148-8517
Anastasiya N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department, ORCID ID: 0000-0001-8381-2124

Contact information: Marina V. Zueva,
visionlab@yandex.ru