

Особенности зрительных дисфункций у пациентов с первичным гипотиреозом и тиреотоксикозом

В.Г. Лихванцева^{1,2}В.Н. Трубилин^{1,2}Е.В. Коростелёва³С.Г. Капкова^{1,2}, В.А. Выгодин⁴

¹ ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства
ул. Маршала Новикова, 23, Москва, 123182, Российская Федерация

² ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

³ ООО «Офтальмологическая клиника»
ул. Татарская, 33, Рязань, 390044, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Петроверигский пер., 10, Москва, 101990, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(3):584–593

Цель: изучить распространенность и характер зрительных дисфункций у больных первичным гипотиреозом и тиреотоксикозом. **Пациенты и методы.** Материалом для настоящего исследования стали результаты обследования 54 пациентов (108 глаз) с тиреоидной дисфункцией: 32 человека (64 глаза) с первичным нелеченым гипотиреозом и 22 человека (44 глаза) с первичным нелеченым тиреотоксикозом. Выполнены статическая автоматизированная периметрия и специализированная коротковолновая инфракрасная (сине-желтая) периметрия. Проанализировано среднесуммарное значение светочувствительности каждой ($n = 74$) тестируемой точки поля зрения, изучена топография расположения фокальных дефектов, оценена степень тяжести нарушений светочувствительности по совокупным признакам. **Результаты.** Выявлена достоверно высокая чувствительность (92,6 %) и специфичность (50,0 %) коротковолновой инфракрасной периметрии относительно статической автоматизированной периметрии. При тиреоидных дисфункциях распространенность оптической нейропатии достигает 93 % по данным коротковолновой инфракрасной периметрии против 7 % статической автоматизированной периметрии. Она проявляется диффузным снижением светочувствительности на синий стимул с нарастанием глубины депрессии от центра к периферии при обоих типах тиреоидных дисфункций. На этом фоне при первичном гипотиреозе появлялись фокальные дефекты в виде скотом 1-го порядка, а при первичном тиреотоксикозе — скотомы 2-го порядка. Скотомы располагались на периферии центрального поля зрения в 20–30° от точки фиксации. В анализируемых группах установлены высокие среднегрупповые показатели максимально корригируемой остроты зрения, что позволяет говорить о сохранности фотопического (колбочкового) компонента зрительного анализатора. **Заключение.** Паттерн нарушений светочувствительности, топография расположения локусов локальных дефектов, выявленных коротковолновой инфракрасной периметрией, свидетельствует о том, что наиболее ранние признаки оптической нейропатии проявляются на уровне фоторецепторов — селективно в колбочках-S. Снижение чувствительности на синий стимул (440 нм) относится к приобретенной цветоаномалии, именуемой тританоопией, которая может присутствовать при высоких зрительных функциях, чаще всего ассоциируется со снижением количества колбочек-S и дефицитом ретинола (источник синтеза цианолаба).

Ключевые слова: коротковолновая инфракрасная периметрия, первичный нелеченый гипотиреоз, первичный нелеченый тиреотоксикоз

Для цитирования: Лихванцева В.Г., Трубилин В.Н., Коростелёва Е.В., Капкова С.Г., Выгодин В.А. Особенности зрительных дисфункций у пациентов с первичным гипотиреозом и тиреотоксикозом. *Офтальмология*. 2022;19(3):584–593. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-584-593>

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

Конфликт интересов отсутствует

**В.Г. Лихванцева, В.Н. Трубилин, Е.В. Коростелёва, С.Г. Капкова, В.А. Выгодин**

Features of Visual Dysfunctions in Patients with Primary Hypothyroidism and Thyrotoxicosis

V.G. Likhvantseva^{1,2}, V.N. Trubilin^{1,2}, E.V. Korosteleva³, S.G. Kapkova^{1,2}, V.A. Vygodin⁴

¹ Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Federal Medical-Biological Agency
Marshal Novikov str., 23, Moscow, 123098, Russian Federation

² Institute for Advanced Training of Federal Medical-Biological Agency
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

³ LTD Ophthalmology Clinic
Tatarskaya str., 33, Ryazan, 390044, Russian Federation

⁴ National Health and Research Center of Preventive Healthcare
Petroverigskii lane, 10, Moscow, 101990, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):584–593

Purpose: to study the prevalence and nature of visual dysfunctions in patients with primary hypothyroidism and thyrotoxicosis. **Material and methods.** The material for this study was the results of a survey of 54 patients (108 eyes) with thyroid dysfunctions: 32 people (64 eyes) with primary untreated hypothyroidism and 22 people (44 eyes) with primary untreated thyrotoxicosis. Static automated perimetry and dedicated shortwave infrared (blue-yellow) perimetry were performed. The average total value of the photosensitivity of each ($n = 74$) tested point of the field of view was analyzed, the topography of the location of focal defects was studied, and the severity of impairments to photosensitivity was assessed by aggregate signs. **Results.** Reliably high sensitivity (92.6 %) and specificity (50.0 %) of short-wave infrared perimetry in relation to static automated perimetry were revealed. In thyroid dysfunctions, the prevalence of optic neuropathy reaches 93 % according to the data of short-wave infrared perimetry versus 7 % of static automated perimetry. It is manifested by a diffuse decrease in light sensitivity to blue stimulus with an increase in the depth of depression from the center to the periphery in both types of thyroid dysfunction. Against this background, with primary hypothyroidism, focal defects appeared in the form of first-order scotomas, and with primary thyrotoxicosis, second-order scotomas. Scotomas were located at the periphery of the central visual field, 20–30° from the fixation point. In the analyzed groups, high average group indices of the maximum corrected visual acuity were established, which allows us to speak about the safety of the photopic (cone) component of the visual analyzer. **Conclusion.** The pattern of photosensitivity disorders, the topography of the location of the loci of local defects revealed by the short-wave infrared perimetry, indicate that the earliest signs of optical neuropathy are manifested at the level of photoreceptors — selectively in the S-cones. Decreased sensitivity to blue stimulus (440 nm) refers to an acquired color anomaly called tritanopia; which can be present with high visual function, is most often associated with a decrease in the number of S-cones and a deficiency of retinol [the source of cyanolab synthesis].

Keywords: shortwave infrared perimetry, primary untreated hypothyroidism, primary untreated thyrotoxicosis

For citation: Likhvantseva V.G., Trubilin V.N., Korosteleva E.V., Kapkova S.G., Vygodin V.A. Features of Visual Dysfunctions in Patients with Primary Hypothyroidism and Thyrotoxicosis. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):584–593. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-584-593>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Оптическая нейропатия (ОН) — собирательное понятие, объединяющее различные заболевания, сопровождающиеся зрительными дисфункциями, вызванными нарушением работы зрительного анализатора. Список причинных факторов, запускающих механизмы развития ОН, включает нарушение аксонального транспорта, интоксикацию, гиперактивацию перекисных процессов в нейронах, эксайтотоксические, нейротоксические и иммунные реакции, ишемические и метаболические нарушения в сетчатке. ОН развивается при глаукоме, передней и задней ишемической нейропатии, токсических невритах, компрессии или травме зрительного нерва в орбите.

Вероятность развития ОН при тиреоидных дисфункциях дискутируется в литературе на протяжении нескольких десятков лет. И если дистиреоидная оптическая нейропатия (ДОН), развивающаяся как следствие

компрессионного апикального синдрома при эндокринной офтальмопатии (ЭОП), сегодня не вызывает сомнения, то манифестация дистиреоидной оптической нейропатии без ЭОП (аутоиммунное воспаление орбиты отсутствует) на фоне тиреоидных дисфункций для многих экспертов не очевидна. Есть факты как подтверждающие, так и опровергающие эту связь [1–8].

Цель: изучить распространенность и характер зрительных дисфункций у больных первичным гипотиреозом и тиреотоксикозом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 54 пациента (108 глаз) с тиреоидными дисфункциями. Пациенты были разделены на 2 группы. В I группу вошли 32 человека (64 глаза) с первичным нелеченым гипотиреозом (ПГТ) в возрасте от 23 до 60 лет, из них: 8 мужчин (25 %), 24 женщины (75 %) (табл. 1), средний возраст — $37,1 \pm 11,6$ года. Группа II была представлена 22 пациентами (44 глаза)

Таблица 1. Характеристика больных**Table 1.** Patients characteristics

Анализируемый показатель / Analyzed indicator (Мсп. = M ± m)	ПГТ (64 глаза) / PHT (64 eyes)		ПТТ (44 глаза) / PTT(44 eyes)	
Возраст / Age	37,1 ± 11,6		46 ± 11,1	
Возрастной коридор / Age range	23–64 года		26–62 года	
Соотношение мужчин : женщин / The ratio of men : women	25 % : 75 %	1:3	18 % : 82 %	1:4,5
Соотношение миопии — гиперметропии — эметропии / Correlation: myopia-hyperopia-emetropia	8 — 6 — 86 %		12 — 9 — 79 %	
Среднегрупповой ТТГ (мЕд/л) / Medium group TSH(m/l)	14,47 ± 2,46		0,10 ± 0,04	
Среднегрупповой св.Т4 (пмоль/л) / Medium group T4 (pmol/l)	7,38 ± 0,76		51,73 ± 9,02	
Среднегрупповой св.Т3 (пмоль/л) / Medium group T3 (pmol/l)	5,41 ± 0,21		5,79 ± 0,42	

с первичным нелеченым тиреотоксикозом (ПТТ) в возрасте от 26 до 62 лет, из них: 4 мужчин (18 %), 18 женщин (82 %), средний возраст — 46,0 ± 11,1 года.

Эндокринное заболевание диагностировали эндокринологи на основании анамнеза, осмотра, лабораторного уровня тиреоидных (св.Т4, св.Т3) и тиреотропного гормонов (ТТГ/TSH), показателей антител (АТ) к рецепторам тиреотропного гормона (рТТГ), тиреопероксидазе (ТПО), тиреоглобулину (ТГ), данных ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ). Уровни ТТГ, св.Т4, св.Т3 определяли методом усиленной люминесценции с помощью автоматического анализатора Vitros (“Johnson and Johnson”). Границы нормы составляли для: ТТГ 0,25–3,5 мЕд/л, св.Т4 — 9,0–20,0 пмоль/л, св.Т3 — 4,26–8,1 пмоль/л. АТ к рТТГ определяли радиорецепторным методом (ТРАК) на наборах Brahms (Германия). Уровни АТ к рТТГ до 1 (мЕд/л) принимали за отрицательный результат, 1–1,5 (мЕд/л) — как серую зону, более 1,5 (мЕд/л) — за положительный результат.

В исследование вошли пациенты со стажем эндокринного заболевания не более 1 года (в соответствии с анамнезом).

Исключали эндокринную офтальмопатию — аутоиммунное воспаление орбиты, способное вызвать ОН, при объемно-динамической мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) орбиты на аппарате Siemens Emotion 16 как одну из возможных причин ДОН. Каждую

орбиту оценивали в трех проекциях: аксиальной, корональной, сагиттальной, толщина среза — 0,25 мм.

Кроме того, исключали глаукомную оптическую нейропатию методами оптической когерентной томографии сетчатки, периметрии, тонометрии и тонографии.

Исключали иную глазную патологию, приводящую к зрительным дисфункциям, включая макулопатию и помутнения оптических сред, способных повлиять на результаты.

Фотопический (суммарный колбочковый) компонент зрительных функций анализировали по максимально корригируемой остроте зрения.

Поле зрения анализировали, используя двухуровневую стратегию исследования. На 1-м уровне в качестве скрининговой методики применяли статическую автоматизированную периметрию (САП, Octopus 900, Interzeag AG, Швейцария) с программой 32, позволявшей проанализировать центральное поле зрения от 0 до 30° от точки фиксации [9].

На 2-м уровне выполняли специализированную коротковолновую инфракрасную периметрию (SWAP) с крупным стимулом синего цвета (440 нм) размером V по Гольдману на ярко-желтом фоне освещенностью 315 апостиль (100 кд/м²). САП и SWAP проводили последовательно друг за другом в течение дня с интервалом в 1 час. Для исключения ложноположительного результата, в случае выявления нарушений SWAP периметрии, исследование повторяли на следующий день.

Использовали цветовую шкалу нарушений, отображавшую абсолютные значения порогов светочувствительности для интуитивной оценки величины, формы и глубины дефекта. Каждый цвет символизировал диапазон светочувствительности с шагом в 5 дБ, белый цвет отражал наиболее высокую светочувствительность, черный — полное ее отсутствие (абсолютные дефекты, рис. 1). Шкала позволяла выявить потерю чувствительности

ЦВЕТОВАЯ ШКАЛА (GRAYSACLE OF VALUES)

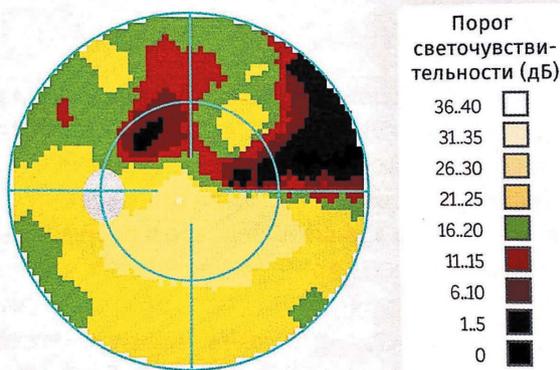
**Рис. 1.** Цветовая шкала и пороги светочувствительности в дБ [9]**Fig. 1.** Color scale and sensitivity thresholds in dB [9]

Таблица 2. Характеристика больных**Table 2.** Patients characteristics

Анализируемый показатель / Analyzed indicator (Ср. = $M \pm m$)	ПГТ (64 глаза) / PHT (64 eyes)	ПТТ (44 глаза) / PTT (44 eyes)	Достоверность различий / Credibility differences
Острота зрения / Visual acuity	0,98 ± 0,01	0,86 ± 0,04	$p < 0,001$

в цвете и в процентах от нормы. Кроме того, такой подход обеспечивал визуализацию топографической карты паттерна периметрических дефектов. Нарушения светочувствительности градуировали следующим образом: статус «диффузное снижение светочувствительности» присваивали при показателях более 30 дБ, скотому 1-го порядка диагностировали при показателях от 30 до 21 дБ, скотому 2-го порядка — от 20 до 16 дБ, скотому 3-го порядка — менее или равно 15 дБ [9].

Помимо этого, оценивали индексы периметрии: MS — средний показатель световой чувствительности (Mean sensitivity), MD — средний дефект световой чувствительности (Mean defect), sLV — показатель, отражающий глубину скотом (Loss variance).

Наряду с частотой обнаружения ДОН в группах изучали общие закономерности зрительных дисфункций. Анализировали все пошагово: сначала высчитывали среднесуммарное значение светочувствительности каждой ($n = 74$) тестируемой точки поля зрения в дБ в обеих группах, окрашивая эту точку на схеме согласно цветовой шкале (см. выше). Затем изучали топографию расположения одноцветных кластеров с относительной потерей светочувствительности и форму фокальных дефектов. Далее оценивали степень тяжести нарушений светочувствительности по совокупным признакам: среднесуммарному значению светочувствительности каждой тестируемой точки, MS, MD, sLV.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Результаты анализировали с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США), применяя стандартные алгоритмы вариационной статистики, включая корреляционный анализ и анализ сопряженности, а также различные типы межгруппового сравнения характера распределения изучаемых показателей. Межгрупповые различия показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали методом t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Корреляционную связь между показателями, измеренными по номинальной или ранговой шкале, оценивали с помощью таблиц сопряженности с расчетом нескольких модификаций критерия хи-квадрат, коэффициентов сопряженности Крамера, Спирмана, Пирсона и tau-В Кендалла.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируемые группы имели высокие среднегрупповые показатели максимально корригируемой остроты зрения, что позволило говорить о сохранности фотопического (колбочкового) компонента зрительного

анализатора (табл. 2). Вместе с тем имела место статистически значимая межгрупповая разница ($p < 0,001$) с более высокими зрительными функциями при ПГТ.

При обследовании больных методом САП признали ОН в обеих группах обнаруживались редко — в 7 % случаев, чего нельзя было сказать о SWAP периметрии. Инфракрасная коротковолновая периметрия позволяла диагностировать нарушения в 93 % случаев ($p < 0,001$). Расчет специфичности и чувствительности по формуле Байеса ($C = IO/IO + ЛП \times 100$ %, где C — специфичность, IO — истинно отрицательный результат, $ЛП$ — ложноположительный результат) показал высокие диагностические возможности SWAP периметрии: 50 и 92,6 % соответственно. На SWAP периметрии признаки ДОН в обеих группах проявлялись диффузным снижением светочувствительности и фокальными дефектами различной глубины (рис. 2, 3), в основном скотомами 1–2-го порядка.

При ПГТ глубина депрессии диффузного снижения светочувствительности нарастала от центра к периферии, соответственно среднесуммарный показатель светочувствительности в дБ уменьшался от 29 до 20. На схеме суммарного поля зрения дефекты, окрашенные по цветовой шкале, обретали концентрическую форму (рис. 2). Аналогичная закономерность просматривалась у больных ПТТ, но с большей глубиной депрессии (в дБ). Это проявлялось уменьшением количества точек со среднесуммарными значениями в диапазоне 26–30 дБ с 30 до 3–6 за счет увеличения количества точек со среднесуммарными значениями 20–25 дБ в центре поля зрения. Визуально площадь бледно-желтого кластера с относительной потерей светочувствительности 1-й степени при тиреотоксикозе была намного уже аналогичного кластера в группе гипотиреоза (рис. 2). Наличие на периферии суммарного поля зрения при ПТТ кластеров зеленого (скотомы 2-го порядка) и коричневого цвета (скотомы 3-го порядка) и их отсутствие при ПГТ говорили о том, что дисфункции при ПТТ протекают тяжелее. Порог чувствительности во многих тестируемых точках опускался ниже 16 дБ, что практически не встречалось при ПГТ. Заметим, в обеих группах мы не выявили тотальной депрессии (абсолютная потеря светочувствительности до 0 дБ) ни в одной из тестируемых точек в пределах 30° от центра фиксации. В целом, представленные результаты позволили говорить о том, что при ПТТ развившиеся фокальные дефекты были глубже, а площадь поражения — шире. Это подтверждал также показатель MD (средний арифметический дефект светочувствительности во всех тестируемых точках поля зрения) ПТТ, достоверно превышающий аналогичный показатель ПГТ:

цветовое зрение нарушалось у 80 % пациентов с определенной ДОН, 56 % — с возможной ДОН и 7 % — в отсутствие ДОН. Заметим, среди экспертов до сих пор нет единого мнения относительно того, на какие же цвета следует ориентироваться в диагностике ранней ДОН. Одни уверяют, что раньше всего происходит сатурация красно-зеленого цвета, другие считают, что сине-желтого [2, 3]. Большинство исследователей склонны считать, что красно-зеленый дефицит является результатом поражения ганглиозных клеток сетчатки, зрительного нерва и/или зрительного пути. Сине-желтый дефицит, напротив, ассоциируется с поражением фоторецепторов и наружного плексиформного слоя [11, 12]. Этот вывод вполне согласуется с правилом Köllner, согласно которому пациенты с заболеваниями сетчатки, особенно макулы, как правило, испытывают трудности в дискриминации оттенков сине-желтой шкалы, а пациенты с расстройством зрительного нерва сталкиваются с проблемами в дискриминации красно-зеленых цветов [11]. Это правило начиная с 1912 года продемонстрировало свою правоту.

Вместе с тем накопились факты исключений. Одним из них стали случаи оптического неврита. Согласно данным экспертов группы Optic Neuritis Treatment Trial, большинство больных с оптическим невритом в острой фазе заболевания имели смешанные дисхромазии красно-зеленого и сине-желтого цвета [12]. Другим исключением стали хронический отек сосочка зрительного нерва и передняя ишемическая ОН, вызывающие нарушения в селективном сине-желтом цветовом зрении [12]. В связи с этим в ранней диагностике ОН любой этиологии предпочтительны диагностические технологии, дающие комплексную оценку с указанием характера дисфункции и их количественного эквивалента, типа цветоаномалии, если таковая присутствует. Такая информация позволила бы уточнить уровень поражения зрительного анализатора, его предполагаемые патогенные механизмы и наметить подходы к лечению [3].

В своих предыдущих исследованиях мы использовали SWAP и убедились в высокой специфичности и чувствительности метода в ранней диагностике ДОН при эндокринной офтальмопатии (ЭОП), вызванной компрессией зрительного нерва [10, 13]. Заметим, в большинстве случаев диагноз ДОН при ЭОП удавалось установить как по снижению остроты зрения, так и по периметрическим дефектам на САП. У пациентов с ПГТ и ПТТ с высокой остротой зрения рассчитывать на выявление ранней ДОН в отсутствие компрессии и аутоиммунного воспаления орбиты не представлялось возможным.

Возрастной коридор и изложенный выше принцип отбора пациентов с тиреоидными дисфункциями позволял исключить ранние изменения глаукомного характера и ложнопозитивные результаты SWAP, обусловленные катарактальными изменениями. Данные МСКТ исключали ЭОП.

Результаты коротковолновой периметрии разные авторы интерпретируют по-разному. Одни исследователи полагают, что, поскольку яркая желтая подсветка «выключает» чувствительные к красной и зеленой части спектра колбочки, не влияя на «голубые», то SWAP тестирует изолированно «функциональное состояние колбочек, наиболее чувствительных к синей части спектра, и соответствующих ганглиозных клеток, избирательно чувствительных к синей части спектра» [14]. Другие эксперты считают, что SWAP предполагает «оценку отдельных зрительных функций, находящихся в компетенции определенной субпопуляции ганглиозных клеток — S-ганглиоцитов. Аксоны этих клеток принимают участие в образовании нижне- и верхнетемпорального сектора головки зрительного нерва» [15].

В своей интерпретации мы опирались на современные представления о работе зрительного анализатора (см. ниже) и последние открытия в области биологии фотосенсорных систем. Полагаем, что некоторые из них уместно изложить для понимания логики наших умозаключений. За последнее время информация о специализированных фоторецепторах и S-ганглиозных клетках, чувствительных к синему свету, значительно расширилась. S-ганглиозная клетка была открыта и изучена сравнительно недавно. Ей был присвоен статус третьего фоторецептора, располагающегося в ганглиозном слое сетчатки (ipRGC, intrinsically photosensitive retinal ganglion cells), синаптически связанного с колбочками, палочками и мозгом (кониоцеллюлярными клетками наружного колленчатого тела) [16–20]. ipRGC — не что иное, как своеобразный визуальный датчик яркости, расположенный во внутренней поверхности сетчатки, активизирующийся при освещении [17]. К настоящему дню доказаны три функции ipRGC.

1. Клетка ipRGC вносит свой вклад в работу зрительного каскада, не формируя зрительные образы, а регулируя работу колбочек по восприятию спектра коротковолновых лучей (сине-фиолетовых). Пропуская нормальные лучи спектра с длиной волны более 498 нм, ipRGC перенаправляет их в зону восприятия синих лучей колбочек-S, блокируя при этом лучи с длинами волн менее 498 нм. Ранее полагали, что пик спектральной чувствительности рецептора (ipRGC) находится между 460 и 484 нм, другие авторы указывали на длину волны ≤ 420 нм. F. Zaidi и S.W. Lockley и соавт. уточнили длину волны — 481 нм. Таким образом, в отличие от других нейронов сетчатки — ганглиозных клеток и биполяров, ipRGC являются светочувствительными, а в отличие от других фоторецепторов сетчатки, ipRGC постоянно пребывают в возбужденном состоянии, даже на фоне блокирования «классических» палочек и колбочек фармакологическими агентами. Следует подчеркнуть, что основная функциональная роль ipRGC — не создание оптических изображений; эта функция эволюционно закреплена за палочками

и колбочками, расположенными на фокальной поверхности сетчатки. В отличие от них, ipRGC обеспечивают устойчивое представление об окружающем потоке световой и цветовой информации, величине его интенсивности и спектре [17, 18].

2. Обеспечивая оценку потока световой и цветовой информации в мозге, ipRGC играют главную роль в синхронизации циркадных биоритмов в течение суточного цикла. Информацию об освещенности они посылают через ретиногипоталамический тракт в главный отдел циркадных ритмов мозга — супрахиазматическое ядро гипоталамуса (suprachiasmatic nucleus SCN) [19]. Физиологические свойства этих нервных клеток обусловлены их специфической чувствительностью к синему свету и являются механизмом, регулирующим циркадные ритмы [19]. Известно, что при уменьшении освещенности кривая относительной спектральной чувствительности глаза сдвигается в голубую область, и в сумерках максимум спектральной чувствительности глаза приходится на $\lambda = 515$ нм. Это явление называется эффектом Пуркинье. На этом природном светооптическом феномене и светочувствительности ipRGC к голубому свету и построен механизм контроля регуляции циркадных ритмов. Содержащийся в ipRGC фотопигмент меланопсин возбуждается синей частью видимого спектра (~481 нм), на который ipRGC отвечают импульсом.

3. Третьей функцией ipRGC является передача возбуждения, вызванного голубым светом, по отдельному нервному пути в мозг, что обеспечивает реакцию сужения зрачка и контроль потока света в глаз. ipRGC участвуют в процессе подавления «засветок» от внезапного, слишком интенсивного освещения (взгляд на солнце, электросварку, луч прожектора и т.д.) благодаря регуляции выделения гормона мелатонина шишковидной железой [18].

При полной утрате фоторецепторов — колбочек и палочек — клетки ipRGC могут функционировать

как независимые и изолированные фоторецепторы, выполняя при этом частично зрительные функции [17, 18]. Таким образом, установлено, что в работе зрительного каскада у человека принимают участие три вида фоторецепторов: экстерорецепторы колбочки, экстерорецепторы палочки, фоторецепторы сетчатки ipRGC.

Распознавание цветов и их оттенков совершается в зрительных рецепторах с участием оптических пигментов и трех видов колбочек, соответствующих трем «основным» цветам: L, M и S. Три типа «колбочек» (L, M и S) проявляют чувствительность к трем основным цветам видимого спектра: красно-оранжевому (600–700 нм); зеленому (500–600 нм); синему (400–500 нм) (рис. 4) [19, 20].

Кривые спектральной чувствительности колбочек L, M и S частично перекрываются. Благодаря этому развивается эффект метамерии, проявляющийся в том, что очень сильный свет возбуждает все 3 типа рецепторов и воспринимается как излучение слепяще-белого цвета [21, 22]. Монохроматический свет с разной длиной волны по-разному стимулирует эти типы колбочек. Например, желто-зеленый свет в равной степени стимулирует колбочки L- и M-типов, слабее стимулирует колбочки S-типа. Красный свет стимулирует колбочки L-типа, слабее — колбочки M-типа, почти не стимулирует колбочки S-типа; зелено-голубой свет отлично стимулирует палочки и рецепторы S-типа, слабее — рецепторы M-типа и L-типа. Комбинации возбуждений этих «приемников разных цветов» дают ощущения всей гаммы цветовых оттенков (рис. 4).

Установлено, что белый стимул САП активирует все типы нейронных клеток сетчатки [14], в то время как SWAP — только синие колбочки. Низкая чувствительность САП (7 %) и высокая чувствительность SWAP периметрии (93 %) в ранней диагностике ДОН позволяет говорить о том, что, в отличие от глаукомной ОН, мишенью патогенных механизмов ДОН является не ГКС, а фоторецепторы, в частности колбочки-S. Именно их

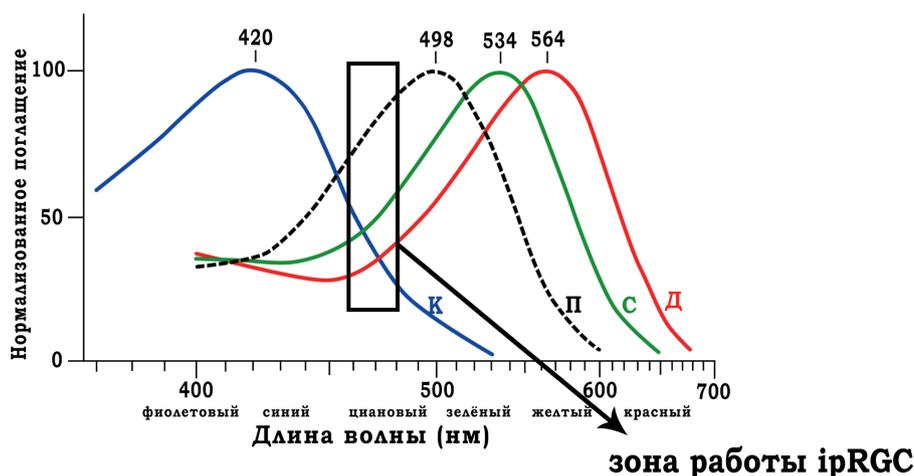


Рис. 4. Кривые спектральной чувствительности колбочек L, M, S [21]

Fig. 4. The spectral sensitivity curves of the cones L, M, S [21]

активация происходит при SWAP. Это вполне согласуется с упомянутым правилом Köllner. Иными словами, полученные нами данные свидетельствуют о том, что наиболее ранние зрительно-функциональные нарушения, ассоциированные с тиреоидными дисфункциями, проявляются на уровне фоторецепторов. Более того, диффузное снижение светочувствительности с углублением депрессии от центра к периферии и снижением среднесуммарного показателя светочувствительности в тестируемых точках с 29 до 20 дБ, выявляемое SWAP-периметрией и не выявляемое САП, указывает на избирательное поражение S-колбочек и возможное вовлечение в патологический процесс ipRGC.

Заметим, если принять нашу интерпретацию за истину, то можно объяснить и топографию выявленных нами нарушений светочувствительности (рис. 2, 3). Колориметрическая карта зрительных нарушений (рис. 2, 3) демонстрирует отсутствие или слабую депрессию суммарных показателей светочувствительности в тестируемых точках фовеа по сравнению с центральной периферией в радиусе 25–30° от точки фиксации. Известно, что в радиусе 0,2 мм от центра ямки присутствуют только колбочки M/L; далее — в 0,13 мм от центра к периферийной зоне фовеа расположены колбочки и палочки. Синие колбочки-S, расположенные здесь, составляют ≈ 12 % от числа колбочек M/L. Синяя колбочка-S окружена 8 палочками. С уменьшением их плотности идут колбочки в окружении 6 палочек [23]. Остальные колбочки-S расположены на периферии центральной ямки, они вариabельны по размерам, их плотность по мере удаления от центра к периферии меняется от «0» в фовеа до 20 000 на периферии макулы и 200 000 клеток на мм² на периферии сетчатки, что и определяет их участие в ночном и периферическом зрении. Таким образом, топография распределения плотности колбочек-S в макуле согласуется с паттерном выявленных периметрических дефектов — снижением светочувствительности, усиливающимся от центра к периферии с формированием широкой, сливающейся, практически кольцевидной зоны относительных локальных дефектов разной степени интенсивности (скотомы 1-го порядка при ПГТ и скотомы 2-го порядка при ПТТ) на границе 30° от точки фиксации.

Следует отметить, что ослабленное восприятие оттенков синего цвета именуется тританопией. Как известно, клинически тританопия проявляется ухудшением зрения в сумерках («куриная слепота»). Причиной приобретенной тританопии чаще всего является снижение количества (доли) колбочек-S в общей массе фоторецепторов и/или дефицит ретинола, который служит субстратом для синтеза всех оптических пигментов, включая цианолаб колбочек-S. Есть сведения, подтверждающие участие тиреоидных гормонов в контроле регуляции пропорции колбочек L, M и S. Вместе с тем мы не исключаем, что гиповитаминоз А, часто присутствующий при тиреоидной патологии, может самостоятельно привести к недостатку цианолаба [24]. По сути,

в работе мы столкнулись с субклиническими проявлениями приобретенной тританопии у больных ПГТ и ПТТ. К аналогичным выводам пришли зарубежные коллеги, получившие сходные результаты при ДОН, ассоциированной с ЭОП [24]. Заметим, приобретенная тританопия может присутствовать у пациентов с высокими зрительными функциями [24].

Корреляционный анализ периметрических показателей с максимально скорректированной остротой зрения выявил вполне достоверную, хотя и слабую связь между средним отклонением дефекта (MD) от возрастной нормы >6 дБ ($r = -0,18121$, $p < 0,05$) и остротой зрения. Мы объясняем это тем, что глубина цветоаномалии должна достичь критических значений, прежде чем это начнет отражаться на остроте зрения. Выявленный факт находит отражение в ранних работах С.В. Кравкова [25]. Полученные нами данные не позволили прийти к какому-либо выводу относительно поражения или вовлечения третьего фоторецептора ipRGC. Хотя основания для рассмотрения этой версии имелись. В частности, установлено, что меланопсин — оптический пигмент ipRGC так же чувствителен к синим лучам (S) света, как и цианолаб колбочки-S. Меланопсин структурно отличается от родопсина палочек и йодопсина колбочек. Вместе с тем, подобно другим фотопигментам, в качестве свет поглощающего хромофора меланопсин также использует 11-цис-ретиналь и его изомеризацию в трансретиналь, индуцированную светом [19, 20]. Проще говоря, функции всех фоторецепторов находятся в прямой зависимости от наличия в организме ретинола. Однако ракурс проведенного исследования не позволил проанализировать функции ipRGC. Для этого требуются тесты на мезопическое зрение и выполнение исследований совсем иного рода. Косвенно вовлечение ipRGC могла бы отразить корреляционная связь с одной стороны, между шириной зрачка, контроль регуляции которого возложен также и на ipRGC, и остротой зрения — с другой стороны. Однако такая взаимосвязь не была подтверждена статистически нашим исследованием.

Таким образом, представленные данные позволяют прийти к следующим выводам.

1. По данным SWAP периметрии распространенность дистиреоидной оптической нейропатии (ДОН) достигает 93 % при тиреоидных дисфункциях. Она проявляется диффузным снижением светочувствительности на синий стимул с нарастанием глубины депрессии от центра к периферии и появлением фокальных дефектов в виде скотом 1-го (ПГТ) и скотом 2-го (ПТТ) порядка на периферии центрального поля зрения в 20–30° от точки фиксации.

2. Высокодостоверная разница между методом SWAP (93 % на синий стимул) и САП (7 % на белый стимул) в выявлении зрительных дисфункций позволяет говорить о высокой чувствительности (92,6 %) и специфичности SWAP (50,0 %) в ранней диагностике ДОН.

3. Паттерн нарушений светочувствительности, топография расположения локусов локальных дефектов, выявленных SWAP-периметрией, свидетельствует о том, что наиболее ранние признаки оптической нейропатии проявляются на уровне фоторецепторов — селективно в колбочках-S.

4. Снижение чувствительности на синий стимул относится к цветоаномалии, именуемой тританоией; приобретенная тританоия чаще всего ассоциируется со

снижением количества колбочек-S и гиповитаминозом А (ретинола), что нуждается в дополнительной проверке и отдельных исследованиях.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лихванцева В.Г. — научное редактирование, написание текста;
Трубилин В.Н. — научное редактирование, написание текста;
Коростелёва Е.В. — написание текста, техническое редактирование, оформление библиографии;
Капкова С.Г. — научное редактирование, написание текста;
Выгодин В.А. — статистический анализ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smith K.D., Tevaarwerk G.J., Allen L.H. An ocular dynamic study supporting the hypothesis that hypothyroidism is a treatable cause of secondary open-angle glaucoma. *Can. J. Ophthalmol.* 1992;27(7):341–344.
- Wiersinga W.M., G.J. Kahaly. *Graves' Orbitopathy*. Basel: Karger; 2007.
- McKeag D. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). *Br. J. Ophthalmol.* 2007;91:455–458. DOI: 10.1136/bjo.2006.094607
- He J. Clinical analysis of 106 cases with elevated intraocular pressure in thyroid-associated ophthalmopathy. *Yan Ke Xue Bao.* 2004;20(1):10–14. DOI: 10.2147/oph.s97666
- Бровкина А.Ф. *Эндокринная офтальмопатия*. М.: Гэотар-Мед; 2008. [Brovkina A.F. *Endocrine ophthalmopathy*. Moscow: Geotar-Med; 2008 (In Russ.)].
- Duncan K.G. Human trabecular meshwork cells as a thyroid hormone target tissue: presence of functional thyroid hormone receptors. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1999;237(3):231–240. DOI: 10.1007/s004170050224
- Пантелеева О.Г. Современная концепция механизма развития нарушений зрительных функций при эндокринной офтальмопатии. *Международный эндокринологический журнал*. 2010;27(3):14–16. [Panteleeva O.G. The modern concept of the mechanism of development of visual dysfunctions in endocrine ophthalmopathy. *International Endocrinological Journal = Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal*. 2010;27(3):14–16 (In Russ.)]
- Ohtsuka K., Nakamura Y. Open-angle glaucoma associated with Graves disease. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:613–617. DOI: 10.1016/s0002-9394(99)00473-0
- Racette L., Fischer M., Bebie H., Hollo H., Johnson C.A., Matsumoto C. Дайджест поля зрения. Обзор методов периметрии на примере периметра Octopus. М.: Апрель; 2018. [Racette L., Fischer M., Bebie H., Hollo H., Johnson C. A., Matsumoto C. Visual field digest. Review of perimetry methods on the example of Octopus perimeter. Moscow: April; 2018 (In Russ.)]
- Лихванцева В.Г., Харлап С.И., Коростелёва Е.В., Соломатина М.В. Гемодинамические нарушения в магистральных сосудах глаза и орбиты при эндокринной офтальмопатии как фактор риска развития оптической нейропатии. *Национальный журнал Глаукома*. 2014;3:14–27. [Likhvantseva V.G., Harlap S.I., Korosteleva E.V., Solomatina M.V. Hemodynamic Disturbances in Magistral Eye Vessels and Orbit in Endocrine Ophthalmopathy as a Risk Factor in the Development of Optic Neuropathy. *National Journal of Glaucoma = Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2014;3:14–27 (In Russ.)] DOI: 10.17116/oftalma2015131432-37
- Huna-Baron R., Glovinsky Y., Habot-Wilner Z. Comparison between Hardy-Rand-Rittler 4th edition and Ishihara color plate tests for detection of dyschromatopsia in optic neuropathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013;251:585–589. DOI: 10.1007/s00417-012-2073-x
- Schneck M.E., Haegerstrom-Portnoy G. Color vision defect type and spatial vision in the Optic Neuritis Treatment Trial. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sc.* 1997;38:2278–2289.
- Лихванцева В.Г., Коростелёва Е.В. Нарушение кровоснабжения глаза на фоне первичного гипотиреоза и первичного тиреотоксикоза. *Офтальмология*. 2019;3:329–335. [Likhvantseva V.G., Korosteleva E.V. Ischemia of the eye on the background of primary hypothyroidism and primary thyrotoxicosis. *Ophthalmology = Oftalmologiya*. 2019;3:329–335 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-3-329-334
- Шуко А.Г., Пятаво Ю.С., Юрьева Т.Н., Гришук А.С. Диагностические критерии формирования глаукомной оптической нейропатии на различных стадиях заболевания. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(6):143–147. [Shchuko A.G., Pyatova Yu.S., Iureva T.N., Grishchuk A.S. Diagnostic criteria for the formation of glaucomatous optic neuropathy at the various stages of the disease. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(6):143–147 (In Russ.)]. DOI: 10.12737/23796
- Еричев В.П., Антонов А.А. *Клиническая периметрия в диагностике и мониторинге глаукомы*. М.: Апрель; 2016. [Erichew V.P., Antonov A.A. Clinical perimetry in the diagnosis and monitoring of glaucoma. Moscow: April; 2016 (In Russ.)].
- Curcio C.A., Sloan K.R. Human photoreceptor topography. *The Journal of Comparative Neurology*. 1990;292(4):497–523. DOI: 10.1002/cne.902920402
- Wong K.Y., Dunn F.A., Berson D.M. Photoreceptor Adaptation in Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells. *Neuron*. 2005;48(6):1001–1010 DOI: 10.1016/j.neuron.2005.11.016
- Farhan H.Z., Joseph T.H., Stuart N.P., Katharina W., Daniel A., Joshua J.G., George C.B., Gregory-Evans K., Rizzo J.F., Charles A.C., Russell G.F., Merrick J.M., Steven W.L. Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina. *Curr Biol*. 2007;17(24):2122–2128. DOI: 10.1016/j.cub.2007.11.034
- Gooley J.J., Lu J., Chou T.C., Scammell T.E., Saper C.B. Melanopsin in cells of origin of the retinohypothalamic tract. *Nat. Neurosci.* 2009;4(12):1165. DOI: 10.1038/nn768
- A. Hendrickson, D. Troilo, H. Djajadi, A. Springer. 1990; 292(4): 497–523 Expression of synaptic and phototransduction markers during photoreceptor development in the marmoset monkey *Callithrix jacchus*. *The Journal of Comparative Neurology*. 2009;512:218–231. DOI: 10.1002/cne.21893
- Иванова Т.В. *Введение в прикладную и компьютерную оптику. Конспект лекций*. СПб: СПб ГИТМО (ТУ); 2002. [Ivanova T.V. Introduction to Applied and Computer Optics. Lecture notes. SPb: SPb GITMO (TU); 2002 (In Russ.)]. https://books.ifmo.ru/book/818/vvedenie_v_prikladnyu_i_kompyuternuyu_optiku_konspekt_lectiy.htm
- Ременко С.Д. *Цвет и зрение*. Кишинев: Карте Молдовеняскэ; 1982. [Remenko S.D. Color and vision. Chisinau: Map Moldoveneaske; 1982 (In Russ.)].
- Кошиц И.Н., Светлова О.В., Эгембердиев М.Б., Гусева М.Г., Макаров Ф.Н. Морфологические особенности строения макулярной зоны глаза человека и возможный функциональный механизм наведения глаза на резкость. *Российская детская офтальмология*. 2019;2:112–120. [Koshits I.N., Svetlova O.V., Egemberdiev M.B., Guseva M.G., Makarov F.N. Morphophysiological features of the structure of the macular zone of the human eye and the possible functional mechanism of focusing the eye. *Russian pediatric ophthalmology = Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2019;2:112–120 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2307-6658-2019-2-39-51
- Garip-Kuebler A., Halfter K., Reznicek L., Klingenstein A., Priglinger S., Hintschich C. Subclinical dysthyroid optic neuropathy: tritan deficiency as an early sign of dysthyroid optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2021 Jul;105(7):1019–1023. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316433
- Кравков С.В. *Глаз и его работа*. М.: АН СССР; 1950. [Kravkov S.V. The eye and its work. Moscow: USSR Academy of Sciences; 1950 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства

ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор
ул. Маршала Новикова, 23, Москва, 123182, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyana, Federal Medical-Biological Agency
Institute for Advanced Training of Federal Medical-Biological Agency
Likhvantseva Vera G.
MD, Professor
Marshal Novikov str., 23, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства

ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства

Трубиллин Владимир Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
ул. Маршала Новикова, 23, Москва, 123182, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ООО «Офтальмологическая клиника»

Коростелёва Екатерина Викторовна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
ул. Татарская, 33, Рязань, 390044, Российская Федерация

ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства

ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства

Капкина Светлана Георгиевна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
ул. Маршала Новикова, 23, Москва, 123182, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Выгодин Владимир Анатольевич
старший научный сотрудник
Петроверигский пер., 10, Москва, 101990, Российская Федерация

Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Federal Medical-Biological Agency

Institute for Advanced Training of Federal Medical-Biological Agency

Trubilin Vladimir N.
MD, Professor, head of Ophthalmology department
Marshal Novikov str., 23, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

LTD “Ophthalmology Clinic”

Korosteleva Ekaterina V.
PhD, ophthalmologist
Tatarskaya str., 33, Ryazan, 390044, Russian Federation

Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Federal Medical-Biological Agency

Institute for Advanced Training of Federal Medical-Biological Agency

Kapikova Svetlana G.
PhD, ophthalmologist
Marshal Novikov str., 23, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

National Health and Research Center of Preventive Healthcare

Vygodin Vladimir A.
senior researcher
Petroverigskii lane, 10, Moscow, 101990, Russian Federation