

Морфо-функциональные критерии в оценке эффективности нейропротекторной терапии при глаукомной оптической нейропатии

Цзинь Дань

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ул. Россолимо, д. 11 А, 119021, Россия, Москва,

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 16–23

Данная статья обосновывает применение электрофизиологических методов исследования для выявления ранних глаукомных изменений, глаз с риском прогрессирования и объективных улучшений на фоне нейропротекторного лечения. Описаны основные патогенетические этапы глаукомного процесса, патогенез и многофакторность глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Рассмотрены главные пусковые факторы ГОН – механический и сосудистый. Освещены принципы нейропротекторной терапии и группы нейропротекторных препаратов, действие прямых и непрямых нейропротекторов. Дано обоснование измерения уровня роговично-компенсированного ВГД для подбора нейропротекторной терапии и контроля ее эффективности. Подробно рассказано об основных средствах нейропротекторной терапии глаукомы (агонисты NMDA-рецепторов, антиоксиданты, пептиды и блокаторы кальциевых каналов). Приведено описание структурных и функциональных повреждений при глаукоме и методов их выявления. Более подробно рассказано о дефектах полей зрения при глаукоме и их частотности, а также о наиболее информативных и специфичных исследованиях для их выявления. Дана сравнительная характеристика конфокальной лазерной офтальмоскопии, оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии как ведущих методик, позволяющих исследовать диск зрительного нерва и слой нервных волокон сетчатки с целью диагностики и мониторинга глаукомы, подозрения на данное заболевание и офтальмогипертензии. Отдельно упомянуты психофизические методы исследования и описываются три наиболее чувствительных и специфичных для ГОН электрофизиологических метода исследования: паттерн-электроретинография, мультифокальная электроретинография и мультифокальные зрительные вызванные потенциалы.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: глаукома, электрофизиологические методы исследования, нейропротекторная терапия, конфокальная лазерная офтальмоскопия, оптическая когерентная томография, сканирующая лазерная поляриметрия, паттерн-электроретинография, мультифокальная электроретинография, мультифокальные зрительные вызванные потенциалы.

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

ENGLISH

Morphological functional criteria of neuroprotective therapy efficacy in glaucomatous optic neuropathy

Tszin Dan

Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11 A, Rossolimo Str. Moscow, Russia, 119021

SUMMARY

Electrophysiological tests may be used to detect early glaucomatous changes and glaucoma progression risk and to monitor treatment efficacy. Most important pathogenic aspects of glaucomatous process, pathogenesis and multifactorial nature of glaucomatous optic neuropathy are described. Major triggers of glaucomatous optic neuropathy are mechanical and vascular. Principles of neuroprotective therapy, neuroprotective drugs, and mechanisms of action of direct and indirect neuroprotective agents are presented. IOPcc is a basis for neuroprotective therapy selection and its efficacy monitoring. Amongst neuroprotective drugs, NMDA agonists, antioxidants, peptides, and calcium channel blockers are of special importance. Structural damage and functional deficiency (e.g., visual field loss) in glaucoma and the most informative and accurate methods of their detection are characterized. Confocal laser microscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry are compared. These techniques are used to study optic nerve head and retinal nerve fiber layer. They are proposed as diagnostic and monitoring tools for glaucoma, glaucoma suspicion, and ocular

hypertension. The most sensitive and specific electrophysiological tests for glaucomatous optic neuropathy are pattern electroretinography, multifocal electroretinography, and multifocal visually evoked potentials.

Financial disclosure: Authors have no financial or property interests related to this article.

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: glaucoma, electrophysiological studies, neuroprotection, confocal laser microscopy, optic coherence tomography, scanning laser polarimetry, pattern electroretinogram, multifocal electroretinogram, multifocal visual evoked potentials.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 16–23

Под глаукомной оптической нейропатией (ГОН) подразумевают нарушения в глубоких слоях сетчатки, где расположены ганглиозные клетки и их аксоны, составляющие зрительный нерв, которые приводят к специфическим функциональным нарушениям [1, 2].

Считается, что патогенетические этапы глаукомного процесса включают в себя [3, 4]:

- нарушение оттока водянистой влаги из передней камеры глаза;
- превышение толерантного уровня внутриглазного давления (ВГД);
- ухудшение микроциркуляции в тканях глаза и развитие гипоксии и ишемии тканей диска зрительного нерва (ДЗН);
- ущемление волокон зрительного нерва в деформированной решетчатой пластинке склеры;
- апоптоз ганглиозных клеток сетчатки, в том числе из-за нарушения аксоплазматического тока в нервных волокнах;
- развитие ГОН с повреждением зрительного нерва и сетчатки.

Периодическое или постоянное повышение офтальмотонуса — один из основных факторов развития ГОН и основная «мишень» в лечении глаукомы. Однако в последнее время ВГД отводится роль лишь одного из факторов риска развития глаукомы.

Многие авторы указывают на полиэтиологичность данного заболевания [5, 6]. В настоящее время доказано, что глаукома развивается в результате сочетанного действия различных факторов риска [2, 7-15]. Среди них есть как индивидуально обусловленные и неконтролируемые (возраст, наследственность, малая толщина роговицы в центральной зоне и др.), так и те, на которые можно воздействовать (низкое глазное перфузионное давление, применение препаратов агонистов альфа-адренорецепторов и блокаторов кальциевых каналов и др.).

Главными пусковыми факторами ГОН служат механический и сосудистый. Реализация действия этих факторов осуществляется через метаболические процессы, которым в настоящее время отводится ключевая роль в патогенезе ГОН. Повреждение клеток запускает каскад метаболических реакций, что, в свою очередь, приводит к усугублению повреждения и прогрессированию процесса [2].

Механическим фактором служит деформация решетчатой пластинки склеры с ущемлением в ее отверстиях пучков нервных волокон, питающих их сосудов и нейроглии. Это может происходить как при повышении ВГД, так и на фоне нормального офтальмотонуса, что подтверждается биомеханической концепцией профессора В.В. Волкова. Деформация решетчатой пластинки склеры при нормальном офтальмотонусе развивается на фоне сниженного ликворного и тканевого давления в ретробульбарном отделе зрительного нерва, в результате чего градиент давления увеличивается, и пластинка прогибается [16].

Повреждение аксонов ганглиозных клеток и питающих их сосудов приводит к выбросу активных веществ, потенцирующих развитие процесса, — глутамата, трансформирующего фактора роста (ТФР) β , эндотелина-1, продуктов перекисного окисления липидов, оксида азота, фактора некроза опухолей (ФНО) α и т. д. [17, 18].

Нарушение регуляции кровообращения в результате ущемления нервных волокон и сосудов и гипоксии ДЗН приводит к его диффузному или очаговому повреждению. Кроме того, с возрастом отмечается снижение кровотока в сосудах ДЗН, ослабевают деятельность сердца, уменьшается пульсовое давление, появляются атеросклеротические изменения в артериальных сосудах, в том числе и в сосудах глаза. Это приводит к уменьшению кровотока в микроциркуляторном русле глазного яблока. К сосудистым факторам риска глаукомы относят возраст, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертония, прием гипотензивных препаратов с возможными моментами ночной гипотонии, микроциркуляторные нарушения при сахарном диабете и гипертиреозе [19-21].

Нарушения микроциркуляции приводят к ишемии и реперфузии, усилению генерации свободных радикалов, активации металлопротеаз. Свободные радикалы кислорода и его активные формы, такие как супероксид-анион, гидроксильный радикал и оксид азота (NO), оказывают цитотоксическое действие на сетчатку и зрительный нерв.

Среди причин гибели ганглиозных клеток сетчатки выделяют несколько основных факторов [4, 22]:

- дефицит нейротрофинов вследствие блокады ретроградного аксонального транспорта;

- глутаматная токсичность;
- свободнорадикальное повреждение;
- нейротоксичность, обусловленная оксидом азота;
- апоптоз.

ПРИНЦИПЫ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ

Рассматривая глаукому как многофакторное заболевание, нельзя недооценивать роль методов лечения, направленных на восстановление нарушенного метаболизма зрительного нерва и сетчатки, которые приобретают первостепенное значение при стойкой нормализации офтальмотонуса.

Под нейропротекцией при глаукоме подразумевают защиту нейронов сетчатки и нервных волокон зрительного нерва от повреждающего действия патогенетических агентов. Лечение ГОН должно включать коррекцию метаболизма, устранение или уменьшение гипоксии глаза, использование цито- и нейропротекторов для сохранения клеток как в переднем отрезке глаза, так и в сетчатке, а также лечение сопутствующих заболеваний, которые оказывают неблагоприятное влияние на течение глаукомного процесса (сахарный диабет, гипотиреоз, сердечно-сосудистые заболевания, миопия) [1, 2, 22].

Существуют препараты с прямым и опосредованным нейропротекторным действием. Прямые нейропротекторы подразделяются на первичные и вторичные. К первичным нейропротекторам относят препараты, действие которых направлено на прерывание самых ранних процессов глутамат-кальциевого каскада (блокаторы кальциевых и глутаматных каналов — глицин, коринфар). Вторичные нейропротекторы также обладают прямым нейропротекторным действием, однако их действие направлено на прерывание отсроченных механизмов гибели нейронов. К препаратам этой группы относятся антиоксиданты, блокаторы NO-синтазы, нейропептиды, пептидные биорегуляторы, ноотропы [23].

В офтальмологии не прямое нейропротекторное действие проявляется в эффективном снижении повышенного ВГД — основного фактора риска при глаукоме. С этим сопряжены две проблемы, связанные с тонометрией: погрешность из-за биомеханических особенностей фиброзной оболочки глаза и необходимость определения толерантного уровня офтальмотонуса по причине индивидуальной устойчивости зрительного нерва и волокон сетчатки [16, 24-27].

Относительно точное определение истинного ВГД возможно только методом прямой (манометрической) тонометрии с катетеризацией передней камеры глаза, которая из-за инвазивности не применяется в клинической практике. Прочие методы регистрируют показатель тонометрии, или тонометрическое ВГД.

Биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза в большей степени влияют на погрешность оп-

ределения ВГД при тонометрии. Современные прижизненные методы исследования биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза основаны на оценке изменения ее формы в ответ на какое-либо механическое воздействие, которое может осуществляться путем аппланации или импрессии роговицы. Для простоты понимания фиброзную оболочку, легко поддающуюся деформации, можно назвать «мягкой», а более устойчивую к изменению формы — «жесткой». При измерении ВГД у пациента с мягкой фиброзной оболочкой показатель тонометрии ниже истинного офтальмотонуса. При жесткой фиброзной оболочке результаты измерения традиционными способами оказываются завышенными [28].

Современные исследования по тонометрии направлены на создание способов быстрого, точного и не зависящего от биомеханических свойств глаза определения истинного офтальмотонуса. В настоящее время существует два метода, в которых используются различные подходы: двунаправленная аппланация роговицы (прибор Ocular Response Analyzer/ORА и тонометр Reichert 7 CR) и эластотонметрия тонометром Маклакова грузами массой 5, 10 и 15 г. Эти методы позволяют определять ВГД с учетом биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза [29, 30].

Поэтому для проведения нейропротекторного лечения и контроля его эффективности необходимо контролировать именно уровень роговично-компенсированного ВГД. Кроме того, в ряде работ предложены коэффициенты, характеризующие напряжение фиброзной оболочки глаза и состояние биомеханической компенсации офтальмотонуса. Авторы указывают на корреляцию этих коэффициентов с морфо-функциональными изменениями при глаукоме [31]. Данный подход может быть использован для определения толерантного уровня ВГД.

Основными средствами нейропротекторной терапии глаукомы, применяемыми при нормализации ВГД, являются [32]:

- агонисты NMDA-рецепторов;
- антиоксиданты;
- пептидные препараты;
- блокаторы кальциевых каналов.

Кроме того, дополнительным нейропротекторным действием обладают гипотензивные препараты местного действия, применяемые при глаукоме [32, 33].

Антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин, бис-7-такрин, флупиртин, рилузол, декстрометорфан) оказывают модулирующее действие на глутаматергическую систему, подавляют активацию NMDA-рецепторов или снижают высвобождение глутамата и препятствуют развитию феномена эксайтотоксичности.

К группе антиоксидантов относятся препараты различной химической структуры, влияющие на различные процессы в тканях глаза.

Супероксиддисмутаза — фермент антиоксидантной системы, который катализирует захват супероксидного анион-радикала с образованием кислорода и перекиси водорода. Он оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие и тормозит развитие процессов дегенерации в трабекулярной ткани и волокнах зрительного нерва.

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) непосредственно защищает нейроны сетчатки и волокна зрительного нерва за счет блокирования прямых факторов повреждения клеток, вызывающих увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов и свободных радикалов, ионов кальция и ацидоз. Механизм действия мексидола опосредован антиоксидантным и мембранотропным эффектами, способностью уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки [34].

Пентагидроксипентилнафтохинон (гистохром) стабилизирует клеточные мембраны за счет взаимодействия с активными формами кислорода и свободными радикалами, проявляет свойства хелатора металлов переменной валентности, снижает уровень продуктов перекисного окисления липидов.

Эмоксипин (3-окси-6-метил-2-этил-пиридина гидрохлорид) является ингибитором гидроксильных радикалов, первичных и вторичных радикалов пептидов и ингибитором кальций-независимой фосфодиэстеразы. Препарат благоприятно влияет на энергетический обмен в тканях, тормозит гликолитические процессы и уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Коэнзим Q10 (CoQ10) является важным компонентом митохондриальной электронно-транспортной цепи, потенцирующим выработку энергии на преодоление последствий избытка глутамата, ингибирует некоторые факторы транскрипции, отвечающие за развитие воспалительных и аутоиммунных заболеваний, и ингибирует механизм открытия митохондриальных пор, участвующий в реализации гибели клетки.

Витамин E (α-токоферол) является основным источником жирорастворимых антиоксидантов в клетках и обладает вазорегуляторной активностью.

Перспективным может оказаться использование мелатонина, имеющего антиоксидантные свойства и снижающего степень глутамат-опосредованной эксайтотоксичности.

Природный антиоксидант Гинкго Билоба обладает способностью повышать устойчивость ганглиозных клеток сетчатки в экспериментальных условиях, причем этот эффект носит дозозависимый характер. Точный механизм действия препарата не изучен.

Пептидные препараты влияют на регуляцию физиологических реакций организма.

Ретиналамин уменьшает деструктивные изменения в пигментном эпителии сетчатки при различных формах дегенерации, регулирует внутриклеточный белковый синтез в клетках сетчатки и пигментного эпителия, модулирует активность клеточных элементов сетчатки, улучшает эффективность функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов при развитии патологических процессов. Препарат влияет на метаболизм и предотвращает окислительный стресс и эксайтотоксичность, в конечном итоге предупреждая гибель клетки (апоптоз) [35, 36].

Кортексин обладает тропным действием в отношении коры головного мозга. Он регулирует процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления липидов в коре головного мозга, зрительном нерве и нейронах сетчатки, оказывает нейропротекторное и ноотропное действие, воздействует на волокна зрительного нерва и запускает механизмы саморегуляции в нейронах сетчатки, способствует восстановлению биоэлектрической активности головного мозга, повышает активность ферментов антиоксидантной защиты [37].

Семакс характеризуется ноотропными свойствами, повышая пластичность и выживаемость нейронов сетчатки, что нормализует их функции даже в условиях гипоксии. Кроме того, препарат уменьшает интенсивность местного воспаления и отека ткани сетчатки и волокон зрительного нерва [38, 39].

Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, верапамил) обеспечивают нейропротекцию за счет улучшения кровообращения в ганглионарном слое сетчатки, а также нормализуют метаболизм глутамата, восстанавливая гомеостаз в ДЗН [40]. Однако основным терапевтическим эффектом данных препаратов является расширение периферических (в основном артериальных) сосудов и снижение артериального давления, что может приводить к уменьшению перфузии зрительного нерва и сетчатки, усугубляя течение ГОН.

МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Повреждения при глаукоме могут быть разделены на две группы: структурные и функциональные. Структурные аномалии проявляются повреждением зрительного нерва и волокон сетчатки, выявляемыми при офтальмоскопии и томографии сетчатки. Функциональные аномалии могут быть определены с помощью различных психофизических исследований. Наиболее часто применяемым методом является периметрия. Стоит сразу отметить, что результаты функциональных исследований находятся в тесной корреляции со структурными изменениями.

Изменения полей зрения при глаукоме могут быть многообразны, однако принято выделять основные симптомы, на которые обращают внимание при диагностике заболевания и последующем наблюдении. Та-

кими периметрическими симптомами являются генерализованная депрессия, скотомы, назальная ступенька, расширение слепого пятна. Локализация наиболее чувствительных участков (фокальных дефектов) при глаукоме обусловлена поражением отдельных пучков нервных волокон на глазном дне. Поражение одного или нескольких таких пучков приводит к появлению скотом в поле зрения. При глаукоме наиболее уязвимы дуговые волокна, идущие к зрительному нерву от парацентральных отделов сетчатки. Поэтому среди скотом особо стоит отметить парацентральные скотомы и дугообразную скотому в зоне примерно 10-20° от точки фиксации (зоне Бьеррума).

По данным J. Flammer, частота выявления дефектов поля зрения при глаукоме может быть представлена следующим образом [41]:

- диффузное снижение чувствительности — 55%;
- верхняя дугообразная скотома — 45%;
- верхняя назальная ступенька — 22%;
- нижняя дугообразная скотома — 12%;
- нижняя назальная ступенька (выступ) — 12%;
- периферические сужения — 7%;
- расширение слепого пятна — 5%;
- секторальный височный дефект — 4%.

Доказано, что первые клинически определяемые изменения поля зрения у больных с глаукомой наблюдаются при потере около 20% нервных волокон ДЗН.

«Золотым стандартом» компьютерной автоматизированной периметрии во всем мире считаются исследования на анализаторе поля зрения Humphrey. Наиболее информативными и специфичными при глаукоме являются:

- тест 30-2, включающий исследование 76 точек центрального поля зрения, расположенных в пределах 30° от точки фиксации с шагом в 4°;
- тест по Армали: предъявление 102 стимулов в зоне 24° от точки фиксации и в узком носовом секторе поля зрения к периферии до 60° (иногда зону проверки ограничивают только центральным полем и к носу до 35°);
- тест для выявления назальной ступеньки по основным 12 точками, окружающим назальный горизонтальный меридиан в зоне от 30° до 50°, и 2 контрольных точкам в темпоральной области.

Для оценки прогрессирования дефектов поля зрения используется ряд критериев, позволяющих проанализировать динамику глаукомного процесса и дать оценку прогрессирования ГОН [42]. Использование данных показателей перспективно для оценки эффективности нейропротекторной терапии.

Исследования ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки в настоящее время широко используются в диагностике и мониторинге пациентов с глаукомой, подозрением на данное заболевание и офтальмогипертензией. Эти методики позволяют выявить потерю во-

лкон зрительного нерва, документировать состояние ДЗН и сравнивать его в динамике. Для исследования используются три основных метода: конфокальная лазерная офтальмоскопия оптическая когерентная томография и сканирующая лазерная поляриметрия. Чувствительность и информативность данных методов различна, но ни один из них не может рассматриваться в качестве единственного для диагностики глаукомы.

Конфокальная лазерная офтальмоскопия, реализованная в приборах Heidelberg Retina Tomograph (Heidelberg Engineering, Германия), использует отражение пучка диодного лазера с длиной волны 670 нм для исследования ДЗН и перипапиллярной сетчатки. Зона исследования захватывает 15° с разрешением 384×384 пикселей. Границы диска ДЗН задаются оператором, что зачастую определяет качество исследования. В результате анализируются 22 параметра ДЗН и перипапиллярной сетчатки. Наиболее важные из них касаются объемных значений невральное ободка и экскавации ДЗН. Далее по значимости следуют площади нейроретинального пояса и экскавации. Учитывается также форма экскавации, средняя толщина слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки. Метод отличается высокой чувствительностью (62-87%) и специфичностью (80-96%) при глаукоме [43]. Динамическое сравнение проводится автоматически с помощью программного обеспечения, что позволяет выявлять минимальные изменения при прогрессировании нейропатии.

Метод сканирующей лазерной поляриметрии (прибор GDx-VCC, Carl Zeiss Meditec, Германия) используется для определения толщины слоя нервных волокон. При взаимодействии поляризованного лазерного луча (длина волны 820 нм) со структурированной определенной поверхностью, например, слоем аксонов, возникает эффект двойного лучепреломления. Возникают лучи, оси поляризации которых располагаются перпендикулярно друг другу. Скорость прохождения этих двух световых лучей неодинакова, свет проходит через одну плоскость поляризации медленнее, чем через другую (эффект замедления). Программное обеспечение позволяет вычислить толщину слоя нервных волокон по величине замедления и построить графическое изображение, характеризующее исследуемый объект.

Прибор дает возможность сравнивать полученные результаты с аналогичными параметрами в здоровой популяции, что существенно повышает специфичность метода [44, 45]. Однако вариабельность толщины слоя нервных волокон сетчатки в здоровой популяции велика, поскольку в норме количество аксонов составляет от 700 тыс. до 1,5 миллионов [46]. Поэтому наряду с толщиной слоя нервных волокон учитывается их распределение по секторам, что позволяет выявлять ран-

нее поражение аксонов в специфической для глаукомы локализации. Недавние исследования показали высокую корреляцию результатов сканирующей лазерной поляриметрии с данными стандартной автоматической периметрии [47] и когерентной томографии.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет получать послойное изображение структур сетчатки в виде среза с высоким разрешением (до 10 мкм) [48]. Данный метод использует низко-когерентный луч, позволяющий получить двухмерное изображение сетчатки. По сути, метод является аналогом ультразвукового В-сканирования с той лишь разницей, что вместо ультразвука используется световой луч с длиной волны 840 нм. Луч, посылаемый в глаз, отражается от сетчатки, причем степень этого отражения зависит от плотности и толщины ткани, а также от расстояния, на котором находится отражающая структура от источника света. Использование второго — рефлектирующего — луча обеспечивает высокую разрешающую способность данного метода, который сравнивают с прижизненным гистологическим исследованием сетчатки. ОКТ дает представление о толщине слоя нервных волокон сетчатки и глубине экскавации ДЗН по секторам [49]. В ряде исследований продемонстрирована высокая корреляция результатов, полученных при обследовании больных глаукомой методом ОКТ, с данными компьютерной периметрии и конфокальной офтальмоскопии [50-52].

Результаты сканирования представлены такими параметрами, как площадь ДЗН и нейроретинального пояска, объем экскавации, различные соотношения (отношение площади экскавации к площади ДЗН) и т.д. Подобно другим методам, рассмотренным выше, в ОКТ осуществляется сравнение результатов, полученных у конкретного больного, с аналогичными параметрами в здоровой популяции для диагностики и в динамике для мониторинга ГОН.

Психофизические методы исследования позволяют избирательно и объективно оценить функции различных каналов зрительной системы (яркостных, цветовых, контрастных и т.д.), нарушение которых и определяет симптом, в той или иной степени специфичный для глаукомы и проявляющийся на разных стадиях патологического процесса [53]. Электрофизиологические методы исследования дают возможность объективно и с большой точностью оценить функциональное состояние различных отделов зрительного анализатора [54]. Наиболее чувствительными и специфичными для ГОН являются три метода: паттерн-электроретинография (ПЭРГ), мультифокальная электроретинография (МЭРГ) и мультифокальные зрительные вызванные потенциалы (МЗВП).

ПЭРГ, вызываемая структурированным стимулом в виде полосчатого или шахматного поля при временном его изменении, отражает функцию контрастной

чувствительности. Она создается в основном за счет ганглиозных клеток и отражает биоэлектрическую активность внутренних слоев сетчатки. При низкой частоте стимула (1-3 Гц) регистрируется преходящая, транзиторная (transient) ПЭРГ, при более высоких пространственных частотах записывается ПЭРГ устойчивого состояния (steady-state), отражающая суммарную, результирующую активность только нейрональных элементов сетчатки (ганглиозного слоя), не опосредованную глией. При обследовании пациентов с патологией зрительного нерва установлено, что отрицательная часть сигнала ПЭРГ приходит от ганглиозных клеток, а положительная — от амакриновых, биполярных и других клеток внутренних слоев сетчатки. Доказано, что изменения, выявляемые при данном исследовании, коррелируют с потерей ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме. Однако эта методика в большей степени подходит для выявления ранних диффузных повреждений ганглиозных клеток, чем их локальных поражений. При глаукоме снижена амплитуда сигнала ПЭРГ. Кроме того, снижение амплитуды было зарегистрировано у некоторых пациентов с офтальмогипертензией и у пациентов с глаукомоподобными изменениями зрительного нерва (препериметрическая глаукома). В одном из ретроспективных исследований максимальная амплитуда была снижена в 87% случаев подтвержденной открытоугольной глаукомы и в 57% случаев офтальмогипертензии. Изменения, выявляемые с помощью ПЭРГ, количественно коррелировали с площадью нейроретинального пояска (по данным ретинотомографии) и светочувствительностью сетчатки (по данным пороговой периметрии). В ходе проспективного исследования на 150 глаукомных глазах Байер и Эрп показали, что сочетание ПЭРГ и коротковолновой периметрии в 88% случаев позволяет прогнозировать прогрессирование ГОН. В ряде клинических исследований методика использовалась для контроля эффективности лечения глаукомы. Изменения ПЭРГ на фоне терапии в сравнении с контрольной группой позволяют говорить о большей чувствительности данного метода, чем статической периметрии, для выявления небольших положительных изменений.

Суттр и Хар выявили возможность определения дисфункции ганглиозных клеток сетчатки, подтвержденной морфологическими исследованиями, с помощью мультифокальной ЭРГ. Продемонстрировано четкое различие результатов мультифокальной ЭРГ между нормальными и глаукомными глазами, причем результаты данной методики коррелировали с толщиной слоя нервных волокон сетчатки. Также доказана эффективность мультифокальной ЭРГ и мультифокальных зрительных вызванных потенциалов в качестве методов мониторинга состояния ганглиозных клеток сетчатки и зрительного нерва на фоне нейропротекторного лечения.

Исследование зрительных вызванных потенциалов базируется на принципе электроэнцефалографии. Проводится считывание слабых электрических сигналов от зрительной коры с помощью кожных электродов, накладываемых на затылочную область. Как и ЭРГ, вызванные потенциалы позволяют определить поражение различных структур зрительного анализатора — от сетчатки до зрительной коры. При нарушениях в сетчатке или нарушениях проведения сигнала от зрительного нерва к коре амплитуда сигнала будет снижена. При нарушении функции зрительного нерва (как при демиелинизирующих заболеваниях) возникает задержка сигнала и увеличивается латентность. Стимуляция различных частей поля зрения с помощью мультифокальных псевдослучайных альтернирующих паттернов продемонстрировала потерю сигнала в зонах скотом, обнаруженных при периметрии. Выявлена прямая взаимосвязь между степенью изменения мультифокальных потенциалов и глубиной и распространенностью периметрических дефектов, которая, в свою очередь, коррелировала с предполагаемой потерей ганглиозных клеток сетчатки. По данным Грэхэма

и соавт., на глазах с глаукомой изменение амплитуды и латентности МЗВП в центральном поле зрения (25°) соответствовали дефектам в поле зрения. Также имела место асимметрия амплитуды и латентности в глазах с ранним асимметричным глаукомным дефектом. Клистернер и Грэхэм показали, что МЗВП могут быть использованы у пациентов с глаукомой и подозрением на данное заболевание. Другие исследования также подтвердили, что чувствительность МЗВП для выявления ранних глаукомных изменений выше, чем у стандартной пороговой периметрии. Так, чувствительность МЗВП при глаукоме составляет 97,5%, а при ранней глаукоме — до 95% (чувствительность компьютерной периметрии не превышает 92%). Специфичность метода также была выше в сравнении с периметрией.

Таким образом, применение электрофизиологических методов перспективно для выявления ранних глаукомных изменений, выявления глаз с риском прогрессирования и в качестве объективного метода выявления улучшений на фоне нейропротекторного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Kuryshva N.I. [Glaucomatous optic neuropathy]. *Glaukonnaja opticheskaja nejropatija*. Moscow, MEDpress-inform; 2006. (in Russ.).
- Nesterov A.P. [Glaucoma]. *Glaukoma*. Moscow, MIA, 2008. (in Russ.).
- Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Neroev V.V., Takhchidi Kh.P. [Ophthalmology: National guidelines]. *Oftalmologija: Nacional'noe rukovodstvo*. Moscow, GEOTAR-Media, 2008. (in Russ.).
- Schacknow P.N., Samples J.R. *The glaucoma book: a practical, evidence-based approach to patient care*. New York, Springer; 2010.
- Fedorov S.N., Ivashina A.I., Mihaylova G.D. [Pathogenesis and treatment of glaucoma]. *Voprosy patogeneza i lechenija glaukomy*. Moscow, 1981. (in Russ.).
- Nesterov A.P., Cherkasova I.N. [The role of risk factors in open-angle glaucoma diagnostics]. Rol' faktorov riska pri diagnostike otkrytougol'noj glaukomy. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii*. 1987; 103 (5): 18-20. (in Russ.).
- Boland M.V., Quigley H.A. Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application. *J. Glaucoma*. 2007; 16 (4): 406-418.
- Coleman A.L., Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv. Ophthalmol*. 2008; 53 (1): 3-10.
- De Moraes C.G., Juthani V.J., Liebmann J.M., Teng C.C., Tello C, Susanna R.Jr., Ritch R. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Arch. Ophthalmol*. 2011; 129 (5): 562-568.
- Ekstrom C. Risk factors for incident open-angle glaucoma: a population-based 20-year follow-up study. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90 (4): 316-321.
- Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A., Honkanen R., Nemesure B., Group BES. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008; 115 (1): 85-93.
- Topouzis F., Wilson M.R., Harris A., Founti P., Yu F., Anastasopoulos E., Pappas T., Koskosas A., Salonikiou A., Coleman A.L. Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki Eye Study. *Am.J. Ophthalmol*. 2011; 152 (2): 219-228.
- Yanagi M., Kawasaki R., Wang J.J., Wong T.Y., Crowston J., Kiuchi Y. Vascular risk factors in glaucoma: a review. *Clin. Ex. Ophthalmol*. 2011; 39 (3): 252-258.
- Volkov V.V. [Open angle glaucoma]. *Otkrytougol'naja glaukoma*. Moscow, MIA, 2008. (in Russ.).
- Shmyreva V.F. [Risk factors and target pressure in glaucomatous optic neuropathy]. Faktory riska i celevoe vnutriglaznoe davlenie pri glaukonnnoj opticheskoy nejropatii. [Glaucoma: reality and perspective: collection of scientific papers] *Glaukoma: real'nost' i perspektivy: sb. nauch. statei*. Moscow, 2008. (in Russ.).
- Volkov V.V. [Glaucoma with pseudo-normal intraocular pressure]. *Glaukoma pri psevdonormal'nom davlenii*. Moscow, Medicine, 2001. (in Russ.).
- Nucci C., Tartaglione R., Rombola L., Morrone L.A., Fazzi E., Bagetta G. Neurochemical evidence to implicate elevated glutamate in the mechanisms of high intraocular pressure (IOP) – induced retinal ganglion cell death in rat. *Neurotoxicology*. 2005; 26 (5): 935-941.
- Sharma S.C. Cell death in glaucoma. *Arch.Soc. Esp. Oftalmol*. 2000; 75 (3): 141-2.
- Krasnov M.M. [Intraocular blood flow]. O vnutriglaznom krovoobrashhenii pri glaukome. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii* 1997; 113 (5): 5-7. (in Russ.).
- Kugoeva E.E., Podgornaja N.N., Sherstneva L.V. [Eye hemodynamics and somatic status research in patients with primary open angle glaucoma]. Izuchenie gemodinamiki glaza i obshhesomaticheskogo statusa bol'nyh s pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii* 2000; 116 (4): 26-27. (in Russ.).
- Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Stratonnikov A.A., Savel'eva T. A., Shevchik S.A., Ryabova A.A. [The research of metabolism of the anterior eye segment according to hemoglobin oxygenation levels in the venous bed in patients with primary open angle glaucoma]. Issledovanie metabolizma tkanej perednego otrezka glaza po urovnju oksigenacii gemoglobina v venoznom rusle pri pervichnoj otkrytougol'noj glaukome. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2008; 3: 3-10. (in Russ.).
- Egorov E.A., Egorov A.E., Brezhnev A.Yu. [Modern aspects of glaucoma neuroprotective treatment]. *Sovremennye aspekty nejroprotektornoj terapii glaukomy*. Moscow, April, 2014. (in Russ.).
- Shields M.B., Tombran-Tink J., Barnstable C.J. *Mechanisms of the glaucomas: disease processes and therapeutic modalities*. Totowa, NJ: Humana Press: Springer distributor; 2008.
- Avetisov S.E., Bubnova I.A., Petrov S.Yu., Antonov A.A. [The role of corneal resistance factor, defined by means of bidirectional pneumoapplanation, in tonometry assessment]. Znachenie faktora rezistentnosti rogovicy, opredeljaemogo metodom dvunapravlennoj pnevmoapplanacii, v traktovke rezul'tatov tonometrii. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2012 (1): 12-15. (in Russ.).
- Akopyan A.I., Erichev V.P., Iomdina E.N. [The role of biomechanical properties of the eye in the assessment of the progression of glaucoma, myopia and combined pathology]. Cenost' biomehanicheskikh parametrov glaza v traktovke razvitiya glaukomy, miopii i sochetannoj patologii. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2008; 1: 9-14. (in Russ.).
- Vodovozov A.M., Boriskina M.G. [True target pressure in patients with glaucoma,

- ocular hypertension and normal-pressure glaucoma]. Istinnoe tolerantnoe vnutriglaznoe davlenie pri glaukome, glaznoj gipertenzii i glaukome s nizkim davleniem. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 1989; 105 (1): 5-7. (in Russ.).
27. Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Shmeleva-Demir O.A., Mazurova Yu.V., Ryzhkova E.G., Antonov A.A., Tatevosyan A.A. [New screening method of defining target pressure]. Novyj skringingovyj metod opredelenija tolerant-nogo vnutriglaznogo davlenija. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2007; 5: 3-7. (in Russ.).
 28. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Reshnikova V.S. [Specific of the biomechanics properties of the fibrous layer of the eye in patients with primary open-angle glaucoma]. Osobennosti biomechanicheskikh svoystv fibroznoj obolochki glaza pri pervichnoj otkrytougol'noj glaukome. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2012; 4: 7-11. (in Russ.).
 29. Erichev V.P., Eremina M.V., Yakubova L.V., Aref'eva Yu.A. [The analyzer of biomechanics properties of the eye in the assessment of viscoelastic properties of the cornea in healthy eyes]. Analizator biomechanicheskikh svoystv glaza v ocenke vjazko-jelasticheskikh svoystv rogovicy v zdorovykh glazah. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2007; 1: 11-15. (in Russ.).
 30. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. [Once more on the diagnostic capability of elastotonometry] Eshhe raz o diagnosticheskikh vozmozhnostjakh jela-totonometrii. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii* 2008; 5: 19-22. (in Russ.).
 31. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. [The study of the effect of the corneal biomechanical properties on the intraocular pressure measurement]. Issle-dovanie vliyaniya biomechanicheskikh svoystv rogovicy na pokazateli tonometrii. [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. *Bulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoj akademii medicinskih nauk*. 2009; 29 (4): 30-33. (in Russ.).
 32. Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshnikova V.S. [Administration of Betoftan 0,5% in patients with primary open-angle glaucoma] Primenenie preparata betoftan 0,5% u bol'nykh pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2011; 2: 17-20. (in Russ.).
 33. Kozlova I.V., Akopjan A.I., Reshnikova V.S. [The use of new fixed form of Dorzopt plus in treatment of patients with primary open-angle glaucoma]. Opyt primeneniya novoj fiksirovannoj formy dorzopt pljus v lechenii pacientov s pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2012; 2: 50-54. (in Russ.).
 34. Egorov A.E., Obruch B.V., Kasimov E.M. [The use of Mexidol in patients with optic neuropathies]. Primenenie Meksidola u bol'nykh s opticheskimi nejropatijami. [Clinical Ophthalmology]. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2002; 3 (2): 28-31. (in Russ.).
 35. Alekseev V.N., Morozova N.V. [The use of Retinalamin in patients with primary open-angle glaucoma]. Primenenie Retinalamina u bol'nykh s pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2013; 1: 49-52. (in Russ.).
 36. Kamenskih T.G. [Clinical research of parabolbar and subtenon Retinalamin in patients with open-angle glaucoma]. Klinicheskoe issledovanie dejstvija preparata «Retinalamin» u bol'nykh otkrytougol'noj glaukomoj pri parabol'barom i subtenonovom vvedenii. [Clinical Ophthalmology]. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2006; 7 (4): 142-143. (in Russ.).
 37. Erichev V.P., Shamshinova A.M., Lovpache D.N. [Comparative assessment of peptide bioregulators neuroprotective action in patients with various stages of primary open-angle glaucoma]. Sravnitel'naja ocenka nejroprotektornogo dejst-vija peptidnykh bioregulyatorov u pacientov s razlichnymi stadijami pervichnoj otkrytougol'noj glaukomy. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2005; 1: 18-24. (in Russ.).
 38. Alekseev I.B., Lomakina O.E., Shinalieva O.N., Alekseeva G.N. [The efficacy of 0,1% Semax as neuroprotective therapy in patients with glaucoma]. Effektivnost' ispol'zovanija preparata Semaks 0,1% v kachestve nejroprotektornoj terapii u glaukomnykh bol'nykh. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2012; 1: 48-52. (in Russ.).
 39. Kuryshva N.I., Shpak A.A., Iopleva E.E. [Semax in treatment of glaucoma-tous optic neuropathy in patients with normal range IOP]. «Semaks» v lechenii glaukomatoznoj opticheskoy nejropatii u bol'nykh s normalizovannym oftal'motonusom. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2001; 117 (4): 5-8. (in Russ.).
 40. Efimova M.N., Yakubova L.B. [The effect of calcium channel blockers systemic administration on the field of vision of patients with primary open-angle glaucoma]. Neposredstvennye rezul'taty vlijaniya sistemnogo priema antagonistov kal'cija na polja zrenija bol'nykh pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj s normalizovannym davleniem. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 1994; 82-84. (in Russ.).
 41. Kaiser H.J., Flammer J., Stumppig D. [Significance of the peripheral visual field for diagnosis of glaucoma]. *Klin. Monatsbl. Augenheil.* 1992; 200 (1): 17-20.
 42. Kuroedov A.V., Golubev S.Yu., Shafranov G.V. [The study of morphometric criteria of optic nerve head in the light of modern laser diagnostic methods]. Issle-dovanie morfometricheskikh kriteriev diska zritel'nogo nerva v svete vozmozh-nostey sovremennoj lazernoj diagnosticheskoy tekhniki. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2005; 2: 7-18. (in Russ.).
 43. Erichev V.P., Akopyan A.I. [Several correlations between retina tomography pa-rameters]. Nekotorye korrelyacionnye vzaimootnosheniya parametrov retinoto-mograficheskogo issledovanija. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2006; 2: 24-28. (in Russ.).
 44. Toth M., Kothly P., Hollo G. Accuracy of scanning laser polarimetry, scanning laser tomography, and their combination in a glaucoma screening trial. *J. Glaucoma*. 2008; 17 (8): 639-646.
 45. Cox T.A. Laser polarimetry in the detection of glaucoma. *Ophthalmology*. 2002; 109 (2): 216-217.
 46. Jonas J.B., Fernandez M.C., Naumann G.O. Glaucomatous optic nerve atrophy in small discs with low cup-to-disc ratios. *Ophthalmology*. 1990; 97 (9): 1211-1215.
 47. Bowd C., Zangwill L.M., Berry C.C., Blumenthal E.Z., Vasile C., Sanchez-Galeana C., Bosworth C.F., Sample P.A., Weinreb R.N. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Invest. Ophthal-mol. Vis. Sci.* 2001; 42 (9): 1993-2003.
 48. Hougaard J.L., Heijl A., Bengtsson B. Glaucoma detection by Stratus OCT. *J. Glaucoma*. 2007; 16 (3): 302-6.
 49. Shpak A.A., Ogorodnikova S.N. [High resolution three-dimensional optic coher-ence tomography]. Trehmernaja opticheskaja kogerentnaja tomografija vysokogo razresheniya. [Ophthalmosurgery]. *Oftal'mokhirurgiya*. 2007 (3): 61-65. (in Russ.).
 50. Wheat J.L., Rangaswamy N.V., Harwerth R.S. Correlating RNFL thickness by OCT with perimetric sensitivity in glaucoma patients. *J. Glaucoma*. 2012; 21 (2): 95-101.
 51. Silva F.R., Vidotti V.G., Cremasco F., Dias M., Gomi E.S., Costa V.P. Sensitivity and specificity of machine learning classifiers for glaucoma diagnosis using Spec-tral Domain OCT and standard automated perimetry. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2013; 76 (3): 170-174.
 52. Cvenkel B., Kontestabile A.S. Correlation between nerve fibre layer thickness measured with spectral domain OCT and visual field in patients with different stages of glaucoma. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2011; 249 (4): 575-584.
 53. Shamshinova A.M., Volkov V.V. [Functional diagnostic techniques in ophthalmology]. *Funkcional'nye metody issledovanija v oftal'mologii*. Moscow, Medicine, 1998. (in Russ.).
 54. Egorova I.V., Shamshinova A.M., Erichev V.P. [Functional studies in glaucoma di-agnostics]. Funkcional'nye metody issledovanija v diagnostike glaukomy. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2001; 117 (6): 38-39. (in Russ.).