

УДК 617.7-007:681-07

Щуко А.Г.,\* Худоногов А.А.,\*\* Юрьева Т.Н.\*

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ЛАТЕНТНОЙ СТАДИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦВЕТООПОНЕНТНЫХ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Иркутский филиал ФГБУ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова"  
Минздравсоцразвития России\*,  
ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет\*\*, Иркутск*

*В данной статье приведены современные данные о диагностике глаукомной оптической нейропатии в латентной доклинической стадии развития первичной открытоугольной глаукомы, показана роль изменения проводимости сигналов по цветовым каналам сетчатки и зрительного нерва в ранней диагностике заболевания.*

*Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, компьютерная периметрия, глаукомная оптическая нейропатия, синеклоблочковая электроретинограмма, ганглиозные клетки сетчатки.*

*Shchuko\*A.G., Khudonogov\*\*A.A., Yurieva\*T.N.*

## **DETERMINATION OF CRITERIA OF PRIMARY STAGE OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA WITH COLOR-OPPONENT PSYCHO-PHYSIOLOGICAL METHODS**

*Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution\*,  
Irkutsk State Medical University\*\*, Irkutsk, Russia*

*This article summarizes current data on the diagnosis of glaucomatous optic neuropathy in a latent stage preclinical stage of development of primary open-angle glaucoma. Role of change of signal conductivity through color channels of retina and optic nerve in diagnosis of disease is presented.*

*Key words: primary open-angle glaucoma, computer perimetry, glaucomatous optic neuropathy, blue cone electroretinogram, retinal ganglion cells.*

Понятие "глаукома" до настоящего времени четко не определено. Внутриглазное давление, как основной фактор риска развития глаукомы, находящееся в пределах нормальных границ, может сочетаться с глаукомной нейропатией и, наоборот, заметное повышение ВГД может оказаться безвредным для зрительных функций [1]. В связи с этим, в настоящее время выделяют группу офтальмогипертензий глаза, при которых повышение внутриглазного давления еще не вызывает специфических для глаукомы изменений зрительных функций - сужения полей зрения, а также глаукоматозного поражения диска зрительного нерва [2].

Другая крайняя точка зрения заключается в отождествлении глаукомы со всяким повышением внутриглазного давления, хотя

повышение офтальмотонуса при различных симптоматических состояниях (увеальных, токсических, кортизонных) является временным компенсаторным защитным механизмом [1].

Из вышесказанного становится понятным, что сущность глаукомного процесса заключается в поражении зрительного нерва, но с позиции патофизиологии от начала заболевания до появления первых признаков поражения зрительного нерва порой проходит значительный промежуток времени, в который укладывается латентная фаза развития глаукоматозного процесса. Определение и выделение в клинической офтальмологии термина "преглаукома", соответствующего латентной форме развития заболевания, является актуальной пробле-

мой. Это связано с тем, что любая возможность диагностировать патологическое состояние в стадии предболезни позволяет начать своевременные лечебные мероприятия, повышая их эффективность. По мнению многих авторов, основой для диагноза "преглаукома" является наличие нарушений гидродинамики: снижение коэффициента легкости оттока внутриглазной влаги, повышение коэффициента Беккера. С позиции В.В. Волкова [1], "преглаукому" можно определить как потерю устойчивости опорных структур диска зрительного нерва, сопровождающуюся деформацией решетчатой мембраны и образованием временных, обратимых до определенной поры изменений зрительных функций в виде увеличения слепого пятна, появления изолированных стойких скотом в зоне Бьеррума, выявляемых в ходе проведения нагрузочных и других функциональных диагностических проб [1]. Таким образом, важной и нерешенной до сих пор проблемой офтальмологии является поиск тонких диагностических критериев, которые выявляют и проясняют механизмы начальных нарушений зрительных функций на ранней стадии развития глаукомного патологического процесса.

Поэтому, основной **целью** исследований, результаты которых представлены в этой статье, было выявление патогенетических закономерностей, определяющих развитие латентной стадии первичной открытоугольной глаукомы и разработка на этой основе методов дифференциальной диагностики между офтальмогипертензией и латентной стадией глаукомы.

**Материал и методы.** Было проведено исследование функционального состояния органа зрения у пациентов, поступивших на обследование с диагнозом "подозрение на глаукому высокого давления". Критериями, обуславливающими включение в группу "подозрение на глаукому высокого давления (ГВД)" были: истинное ВГД  $\geq 21$  мм. рт.; отсутствие дефектов в поле зрения при динамической периметрии; экскавация диска зрительного нерва не превышает 0,5 диаметра диска, симметричная. Единственным признаком, позволившем предположить

наличие глаукомного патологического процесса у данных пациентов, было превышение среднестатистической нормы ВГД.

Обследовано 78 человек (146 глаз), в возрасте 48-64 ( $54 \pm 4.2$ ) года, из них 34 мужчины и 44 женщины.

В связи с тем, что дифференциальная диагностика между офтальмогипертензией и глаукомой строится на определении патологических изменений зрительного нерва, характеризующихся наличием морфологических дефектов тканей диска зрительного нерва, формированием дефектов парацентрального поля зрения и изменением проводимости и чувствительности сетчатки и зрительного нерва, на первом этапе исследования был проведен анализ состояния сетчатки и зрительного нерва у пациентов, обследовавшихся с диагнозом подозрение на глаукому, с использованием стандартных черно-белых стимулов периметрии и ЭФИ методов: компьютерная статическая периметрия, стандартная черно-белая паттерн ЭРГ, определение осцилляторных потенциалов по ISCEV, фоторегистрация и оптическая когерентная томография (ОСТ) диска зрительного нерва и исследование гидродинамики (тонометрия, тонография).

Контрольную группу составили 30 человек, не предъявлявших жалоб на зрение, не имевших в анамнезе травм и заболеваний органа зрения, с нормальным внутриглазным давлением, соответствующего пола и возраста.

Статистический анализ результатов исследования был проведен с помощью пакетов современных статистических компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6,0 и включал дескриптивный анализ (описательная статистика) результатов исследований с вычислением показателей - среднего арифметического значения (M), стандартного отклонение (s) и т.д. Показатели групп были проверены на нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, для сравнения показателей между группами использовался t-критерий Стьюдента. Выбранный критический уровень значимости равнялся 95% ( $P < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** Результаты морфофункционального состояния зрительной системы пациентов группы контроля и группы сравнения (подозрение на глаукому высокого давления при применении стандартных черно-белых методов) представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы № 1, у обследованных пациентов отмечалось повышение истинного внутриглазного давления, в среднем до  $20 \pm 1,6$  мм рт.ст, что превышало показатели группы контроля на 11 %. Также было выявлено статистически значимое уменьшение коэффициента лёгкости оттока на 23% и увеличение коэффициента Беккера на 34% по сравнению с группой контроля. Все это в целом указывало на наличие у пациентов ретенции внутриглазной влаги.

Изменения в путях оттока внутриглазной влаги были минимальными. У всех пациентов с измененной гидродинамикой при гониоскопии была выявлена 3-4 степень открытия угла передней камеры по классификации Шафера-Этьена, что позволяло говорить об открытом угле передней камеры. Степень пигментации не превышала 1-2, на что указывало наличие экзогенной пигментации по уровню переднего пограничного кольца Швальбе. Изменения диска зрительного нерва у всех пациентов были симметричными, размеры экскавации укладывались в среднестатистическую норму, что не позволяло на данном этапе диагностики поставить диагноз глаукомы.

По данным компьютерной периметрии у пациентов с подозрением на глаукому высокого давления в стандартном (SAP) варианте периметрии выявлено:

1. увеличение потерь световой чувствительности на 12% по показателям периметрического индекса MS, характеризующего среднюю световую чувствительность полей зрения по сравнению с группой контроля;
2. увеличение индекса MD, ответственного за глубину дефектов поля зрения. Показатели этого индекса соответствовали в среднем  $0,8 \pm 0,9$  ДБ по данным пороговой периметрии при норме  $1,2 \pm 0,5$  ДБ.

В то же время, необходимо отметить, что дефекты, характерные для глаукомы в виде четко оформленной скотомы Бьеррума, назальной ступеньки и расширения слепого пятна были выявлены лишь у 8 пациентов. В остальных случаях определялись неформленные диффузные скотомы в центральном поле зрения, характерные как для начальных глаукомных изменений, так и для другой сосудистой или дегенеративной патологии сетчатки и зрительного нерва.

При проведении стандартных ахроматических электрофизиологических методов исследования у пациентов клинической группы отмечалось увеличение индекса осцилляторных потенциалов на 14% по отношению к результатам группы контроля. Полученные показатели у пациентов данной группы свидетельствуют о происходящих в сетчатке процессах перевозбуждения рецепторов проксимальных отделов на уровне амакрино-биполярных и амакрино-ганглионарных терминалей.

По данным паттерн-ЭРГ на черно-белый шахматный стимул, было отмечено увеличение времени кульминации комплекса N95 до  $107 \pm 3,6$  мА в группе "подозрение на глаукому", что на 12% выше относительно показателей группы контроля. Известно, что изменение комплекса N95 говорит об уменьшении скорости проведения нервных импульсов по волокнам ганглионарных клеток сетчатки. Эти электрофизиологические изменения характерны для эксайтотоксических реакций, возникающих при острых и хронических ишемических процессах, в том числе и при формировании глаукомной нейропатии.

При анализе толщины слоя нервных волокон с помощью оптической когерентной томографии в 17% случаев было выявлено снижение толщины слоя нервных волокон зрительного нерва в среднем до  $99 \pm 6,7$  мкм. Эти изменения наблюдались у пациентов, имеющих значимые изменения периметрических индексов и электрофизиологических показателей.

Таким образом, общепринятые стандартные методы исследования глаукомы оказались малоэффективными и позволили

Таблица 1

Сравнительный анализ морфофункциональных параметров состояния зрительной системы у пациентов в группе контроля и в группе “подозрение на глаукому высокого давления” с использованием стандартных ахроматических методов исследования сетчатки и зрительного нерва, (M±SD)

Показатели	Группа контроля n=30	Подозрение на глаукому высокого давления, n=78	P
Истинное ВГД(Ро), мм рт.ст	16,38±1,4	20,1±1,6	1-2<0,001
Коэфф. легкости оттока (C)	0,23±0,03	0,18±0,08	1-2<0,001
Коэфф. Беккера,ед	68±7,8	89±8,4	1-2<0,001
Средняя световая чувствительность (MS),Дб	18,6 ±1,44	16,1 ±1,77	
Средняя глубина дефекта(MD),Дб	1,2±0,6	0,8 ± 0,9	
Стандартное отклонение (PSD),Дб	1,9± 0,5	2,1± 1,1	
Стандартное исправленное отклонение(CPSD),Дб	1,6±0,4	1,6±1,4	
Кратковременные флуктуации(SF),Дб	1,1 ±0,3	1,3 ±1,1	
Амплитуда P50 ПЭРГ	5,8 ± 2,7	5,7±1,6	
Латентность P50 ПЭРГ, мсек	47,6 ± 3,3	47,2± 4,2	
Амплитуда N95 ПЭРГ, мв	6,5 ± 2,1	6,3± 2,7	
Латентность N95 ПЭРГ, мсек	95± 2,5	107±3,7	1-2<0,001
Индекс осцилляторных потенциалов,мв	21 ± 0,09	23 ±3,4	
Экскавация диска, мкм	0,37 ± 0,09	0,45 ±0,08	
Средняя толщина слоя нервных волокон по OCT, мкм	115 ± 9,8	99 ± 6,7	1-2<0,001

p-статистическая значимость различий между сравниваемыми группами

дифференцировать глаукоматозный процесс от офтальмогипертензии лишь у 10 человек на 18 глазах, то есть в 12% случаев при сочетании гидродинамических нарушений, истончении толщины слоя нервных волокон и характерных для глаукомы периметрических дефектов поля зрения.

Известно, что при глаукоме имеется селективное поражение коротковолновой системы синих колбочек [3,4]. Вероятно, это связано с тем, что синеколбочковая периметрия выделяет светочувствительность клеток, топографически расположенных в наиболее ранимой зоне парацентральных ганглионарных клеток. Кроме того, коротковолновая периметрия в отличие от стандартной имеет более высокие пороги световой спектральной чувствительности за счет выделения синеколбочкового канала на оппонентном желтом фоне, поэтому позволяет выявлять на более ранних этапах развития глаукомной нейропатии начальные дефекты в виде скотом в центральном и парацентральном поле зрения [5].

В связи с этим, для дальнейшей дифференцировки офтальмогипертензии и глау-

комы были применены высокочувствительные цветоопponentные методы периметрии (SWAP) и ЭФИ по разработанной нами методике и проведен сравнительный анализ с результатами ахроматических методов диагностики, результаты которых представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных, при сравнении показателей компьютерной периметрии в стандартном (SAP) и коротковолновом (SWAP) вариантах выявлено увеличение потерь световой чувствительности (MS) на 35% по данным сине-желтой периметрии по сравнению с данными стандартной белой периметрии; увеличение индекса MD, ответственного за глубину дефектов поля зрения. Показатели этого индекса соответствовали в среднем - 3,8±2,1 Дб по данным коротковолновой периметрии, что на 38% превышает глубину потерь поля зрения в сравнении с данными стандартной периметрии. Кроме того, проведение дескриптивного анализа позволило выявить статистически значимое увеличение индекса CPSD также по данным коротковолновой периметрии.

Сравнительный анализ морфофункциональных параметров состояния зрительной системы у пациентов группы "подозрение на глаукому" и группы контроля с использованием ахроматических и цветоопponentных методов исследования сетчатки и зрительного нерва, (M±SD)

Группа, показатели	Контроль, n=30			Подозрение на ГВД, n=78			P
	1 ахроматические методы	2 цветооп. методы обследования		Захроматические методы	4 цветооп. методы обследования		
		Сине-желтые	Красно-зеленые		Сине-желтые	Красно-зеленые	
Средняя световая чувствительность (MS), Дб	18,6±1,4	26,4±1,4		16,1 ±1,77	22 ± 2,3		2-3<0,001
Средняя глубина дефекта(MD), Дб	1,2±0,6	1,6±0,9		0,8 ± 0,9	-3,8 ± 2,1		1-2-3<0,001
Стандартное отклонение (PSD), Дб	1,9±0,5	2,0±0,5		2,1±1,1	3,5 ± 1,2		2-3<0,001
Стандартное исправленное отклонение (CPSD), Дб	1,6 ±0,4	1,97±0,5		1,6±1,4	3,7±1,4		1-3<0,001 2-3<0,001
Краткосрочные флуктуации(SF), Дб	1,1 ±0,3	1,6±0,6		1,3 ±1,1	2,5 ± 0,9		2-3<0,001
Амплитуда P50 ПЭРГ, мв	5,8 ± 2,7	5,5±1,6	5,3±4,3	5,7±1,4	4,1 ± 1,2	5,8 ± 0,9	
Латентность P50 ПЭРГ,мсек	47,6 ±3,3	48±2,4	49,1±2,7	48,2± 4,3	48,7 ± 4,3	51 ± 5,5	
Амплитуда N95 ПЭРГ, мв	6,4 ± 2,0	6,0± 2,2	6,3± 1,25	6,5± 2,7	6,1 ± 2,5	5,8 ± 1,2	
Латентность N95 ПЭРГ, мсек	95 ± 3,1	95,4± 3,4	95,2± 3,2	107 ± 4,8	118 ± 3,7	114±4,2	1-2<0,001 2-3<0,001
Индекс ОП, мв	21 ± 2,5	22± 2,3	20± 2,8	23±3,4	25 ± 3,5	22±4,3	1-3<0,001
Амплитуда колбочкового OFF ответа, мв		15,8 ± 2,5	25± 2,1		11,2± 4,2	22,4 ± 4,4	1-2<0,001 2-3<0,001

p-статистическая значимость различий между сравниваемыми группами

У пациентов с подозрением на глаукому, значение CPSD относительно данных стандартной периметрии было при SWAP периметрии в 4 раза больше и составило в среднем 3,7±1,4Дб.

Таким образом, применение коротковолновой (SWAP) периметрии позволило выявить более значимые дефекты полей зрения в проекции скотомы Бьеррума, перипапиллярно, которые являются специфическими для глаукомы и могут быть верифицированы как начальные глаукомные изменения.

У пациентов с изменениями гидродинамики и периметрическими дефектами отмечалось увеличение индекса осцилляторных потенциалов на 17% при использовании стандартной белой вспышки и на 29% при использовании синих стимулов на опponentном желтом фоне. Результаты показателей клинической группы свидетельствуют о происходящих в сетчатке процес-

сах активации тормозных обратных связей на уровне проксимальных отделов сетчатки к спектральным синим стимулам.

Возможно, происходящие на уровне внутренних отделов сетчатки изменения возникают в результате активации глутамата - одного из основных нейромедиаторов возбуждающего типа. При этом тормозные терминалы амакриновых клеток при развитии латентной стадии глаукомы пытаются скомпенсировать чрезмерную активацию взаимодействия между биполярными и дендритами ганглиозных клеток сетчатки по принципу адаптационного механизма. Полученные результаты известны в патофизиологии межрецепторных взаимоотношений как взаимодействие по принципу отрицательной обратной связи.

При стимуляции ганглиозных клеток сетчатки красно-зеленым шахматным полем отмечается увеличение латентности комплекса N95 на 21%, а сине-желтым на 25%

относительно результатов стимуляции стандартным шахматным черно-белым полем.

Данные результаты свидетельствуют о том, что ганглиозные клетки сетчатки на ранних этапах развития глаукомной оптической нейропатии в первую очередь реагируют увеличением времени кульминации и уменьшением скорости проведения нервных импульсов на цветовые стимулы оппонентного характера на уровне рецептивных полей сетчатки. Приведённые данные говорят о преимущественном поражении спектральных сине-желтых колбочковых каналов зрительной системы по отношению к диффузным черно-белым проводникам сетчатки при формировании латентной стадии глаукомы высокого давления.

Показатели колбочковой коротковолновой ЭРГ на ON-OFF цветооппонентный стимул выявили уменьшение амплитуды OFF колбочковых ответов до 11 мА на синюю вспышку, а также до 22 мА на красную вспышку, что указывает на преимущественное поражение OFF темновых терминалей синих колбочковых биполярных клеток сетчатки. Характеристики времени кульминации в данной группе пациентов не отличались от таковых показателей группы офтальмогипертензии и составили в среднем  $48 \pm 2,8$  миллисекунд. Данные амплитуды и латентности комплекса P50 в стандартном и цветооппонентном вариантах исследования, отвечающего при проведении паттерн ЭРГ за активность макулярной области сетчатки, также достоверно не отличались от группы контроля, что свидетельствует о более позднем вовлечении макулы в патологический процесс при развитии глаукомы высокого давления.

По результатам полученных электрофизиологических показателей можно проследить основные закономерности изменения цветовой, контрастной и диффузной световой чувствительности зрительного анализатора на уровне различных слоёв сетчатки. Так, биполярные клетки, отвечают на начальные глаукомные изменения уменьшением амплитуды проведения импульсов, а в амакриновых возникают первичные процессы перевозбуждения, поэтому возни-

кает увеличение амплитуды осцилляторных потенциалов. Ганглиозные клетки сетчатки снижают скорость проведения нервных импульсов по спектральным цветовым каналам зрительной системы на уровне рецептивных полей сетчатки, в связи с чем увеличивается латентность (время кульминации) комплекса N95 на сине-желтые и красно-зеленые шахматные поля.

Таким образом, использование цветооппонентных методов психофизиологического исследования зрительной системы позволяет выявить ранние изменения сетчатки и зрительного нерва, характерные для глаукомной нейропатии, а значит, своевременно провести дифференциальную диагностику между офтальмогипертензией и латентной стадией глаукомы высокого давления и назначить адекватное гипотензивное лечение данным пациентам.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В. В. Глаукома при псевдонормальном давлении / В.В. Волков. - М.: Медицина, 2001. - 349 с.
2. Нестеров А. П. Глаукома / А.П. Нестеров. - М.: Медицина, 1995. - 256 с.
3. Шамшинова А.М. Цветовая кампиметрия в диагностике заболеваний сетчатки и зрительного нерва / А.М.Шамшинова, Нестерюк Л.И., Ендриховский С.Н. и др. // Вестн.офтальмол. - 1995. -№2. -С.24.
4. Шамшинова А.М. Клиническая физиология зрения / А.М. Шамшинова. - М.: МБН, 2006. - 168 с.
5. Johnson C.A. Screening for glaucomatous visual field loss with Frequency Doubling Perimetry / Invest.Ophthalmol. Vis. Sci. - 1997. - Vol. 38. - No. 2. -P. 413-424.