doi: 10.17116/oftalma2016132136-42

Морфофункциональные особенности изменения ганглиозных клеток сетчатки при физиологическом старении и в ранней стадии глаукомы

М.В. ЗУЕВА, М.У. АРАПИЕВ, И.В. ЦАПЕНКО, Д.Н. ЛОВПАЧЕ, Н.М. МАГЛАКЕЛИДЗЕ, Е.П. ЛАНТУХ

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

Раннее выявление первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) тесно связано с определением объективных признаков нормального старения сетчатки, поиском надежных методов количественной оценки изменений структуры и функций ганглиозных клеток (ГК), толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и расширением возможностей сравнения данных межинструментальных исследований. **Цель** — оценить функцию ГК парво- и магноцеллюлярной систем сетчатки по данным паттерн электроретинограммы (ПЭРГ) и степени потери чувствительности сетчатки, а также толщину СНВС с помощью новых методов анализа при нормальном старении и начальной ПОУГ. **Материал и методы.** Исследовали 4 клинические группы: 1-я — молодые здоровые лица, 2-я — возрастной контроль, 3-я — пациенты с подозрением на глаукому и 4-я — больные с начальной стадией ПОУГ. Изучали индексы MD и PSD на статической компьютерной периметрии (HEP, Heidelberg Edge Perimeter, программы SAP и FDF), толщину СНВС (HRT III, «Heidelberg Engineering»). На приборе RETImap («Roland Consult») записывали ПЭРГ на паттерн с размером ячеек 0,8 и 16°, рассчитывали отношение 0,8°/16° стационарной ПЭРГ и N95/P50 транзиентной ПЭРГ. **Результаты.** Достоверные различия между ПЭРГ 1-й и 2-й группы выявлены для амплитуды ответа на стимул 0,8° (p=0,0001) и для индекса 0,8°/16° (p=0,0001). Различия между ПЭРГ 2-й и 3-й и между ПЭРГ 3-й и 4-й групп найдены только для 0,8° (p=0,03 и p=0,001). Отсутствовали различия между амплитудой ПЭРГ на паттерн 16°. По предложенным нами формулам рассчитаны относительная потеря ГК и их аксонов и коэффициент конгруэнтности морфофункциональных данных при старении и начальной ПОУГ. **Заключение.** Изменения ПЭРГ при физиологическом старении и глаукоме доказывают большую возрастную потерю ГК парвоцеллюлярной системы по сравнению с магноцеллюлярной. Индекс амплитуды ПЭРГ 0,8°/16° следует корректировать в соответствии с возрастом пациента. Предложен расчет индексов относительной потери световой чувствительности и СНВС и показана их полезность для количественной оценки гибели тел и аксонов ГК сетчатки при старении и ранней глаукоме.

Ключевые слова: *первичная открытоугольная глаукома, возрастные изменения, электрофизиологические исследования, периметрия, морфометрические исследования.*

Distinctive morphological and functional changes in retinal ganglion cells associated with normal aging and early stage of glaucoma

M.V. ZUEVA, M.U. ARAPIEV, I.V. TSAPENKO, D.N. LOVPACHE, N.M. MAGLAKELIDZE, E.P. LANTUKH

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, Russian Federation, 105062

Early diagnosis of primary open-angle glaucoma (POAG) is closely connected with detection of normal age-related changes in the retina. It is also essential to develop reliable methods for quantitative evaluation of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and retinal ganglion cells (RGCs) structure and function as well as to extend opportunities for inter-instrumental comparisons. **Aim** — to assess the function of RGCs from parvo- and magnocellular pathways by means of pattern electroretinography and to evaluate the degree of retinal sensitivity loss and RNFL thickness using new methods of analysis in normal aging and the early stage of POAG. **Material and methods.** Four groups were formed: group 1 — young healthy participants, group 2 — aged controls, group 3 — glaucoma suspects, and group 4 — early-stage POAG patients. In all groups we investigated the MD and PSD indices of static computer perimetry (HEP, Heidelberg Edge Perimeter, SAP and FDF tests) and RNFL thickness provided by HRT III (Heidelberg Engineering). Pattern electroretinograms (PERGs) were recorded with the RETImap system (Roland Consult) at the check sizes of 0.8° and 16°. For steady-state and transient PERGs the 0.8°/16° and N95/P50 ratios were calculated, respectively. **Results.** There was a statistically significant difference in PERG amplitudes to 0.8° checks (p=0.0001) and in 0.8°/16° ratios (p=0.0001) between the groups 1 and 2. Differences between the groups 2 and 3 as well as 3 and 4 were statistically significant only as to 0.8° checks (p=0.03 and p=0.001, respectively). Responses to 16° checks were alike in all groups. We have also applied original formulas to determine the relative loss of RGCs and their axons and the congruence coefficient for morphological and functional parameters in normal aging and the early stage of POAG. **Conclusion.** The discovered age-related PERG changes convincingly indicate a greater parvocellular RGC loss as compared to magnocellular. Thus, the PERG ratio (0.8°/16°) should be corrected for the subject's age. The proposed indices of relative decline in retinal light sensitivity and RNFL thinning have been shown to be useful for quantifying the loss of RGC bodies and axons in normal aging and early-stage glaucoma.

Keywords: *primary open-angle glaucoma, age-related changes, perimetry, electrophysiological studies, morphometric study.*

© Коллектив авторов, 2016

Для корреспонденции:
Арапиев Магомед Усманович — аспирант
e-mail: usmanych@yandex.ru

На современном этапе развития ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) изучение морфофункциональных показателей ганглиозных клеток (ГК) сетчатки является приоритетным. Благодаря современным методам визуализации и морфологической оценке сетчатки, таким как оптическая когерентная томография (ОКТ), лазерная сканирующая томография (HRT), мы можем достаточно точно оценить многие параметры сетчатки, в том числе толщину слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), и выявить ранние тенденции ухудшения при контроле динамики. Несмотря на новый технологический уровень диагностики заболеваний сетчатки и зрительного нерва, раннее выявление глаукомы и критерии контроля динамики остаются одной из нерешенных задач офтальмологии. Так, данные ретроспективного анализа показали, что даже при постановке диагноза глаукомы начальную стадию ПОУГ на худшем глазу регистрировали лишь у 43% пациентов, а прогрессирование глаукомного процесса на фоне лечения — у 46% больных [1]. Большинство существующих методов позволяет выявить заболевание только на клиническом уровне, когда значительная часть популяции ГК уже погибла в ходе глаукоматозного процесса. В то же время эффективное выявление ранних функциональных изменений зрительной системы, которые можно рассматривать как факторы риска развития ПОУГ, должно способствовать своевременному назначению соответствующей терапии. Основную роль в исследовании функционального состояния зрительной системы играют компьютерная периметрия и электрофизиологические исследования, а также корреляции их результатов и данных морфометрических исследований. Точный характер взаимосвязи между структурной и функциональной оценкой потерь ГК имеет значение как для обнаружения глаукоматозного поражения, так и для оценки стадий ПОУГ и мониторинга ее развития [2, 3]. Глаукоматозное повреждение, как известно, распространяется от ГК сетчатки до зрительных центров мозга [4], и признаки нейродегенерации охватывают все уровни зрительного пути, включая латеральное коленчатое тело [4, 5] и зрительную кору [6]. На уровне сетчатки селективная оценка дисфункции ГК парво- и магноцеллюлярной систем выполняется путем сопоставления изменений параметров паттерн электроретинограммы (ПЭРГ), регистрируемой по различным протоколам. У больных с ПОУГ при помощи магнитно-резонансной томографии высокого разрешения показано билатеральное истончение в передней половине зрительной коры вокруг шпорной борозды [7], причем толщина зрительной коры позитивно коррелировала с толщиной СНВС.

Рассматривают два важных фактора риска развития ПОУГ — повышенное внутриглазное давление (ВГД) [8, 9] и возраст пациента [10, 11]. По данным эпидемиологического анализа 11 408 амбулаторных карт пациентов из 37 регионов России, средний возраст при постановке на учет пациентов с ПОУГ составил 63,9±9,2 года, при этом в возрасте до 40 лет на учет было взято только 0,8% человек, 41—50 лет — 7,9%, 51—60 лет — 25,5%, 61—70 лет — 41,1% и 71—80 лет — 22,7%, максимальное количество составили пациенты старше 81 года — 231 (2%) человек [1]. Поэтому для выявления тонких изменений зрительной системы, отличающих спад функции при нормальном физиологическом старении от «латентной» глаукомы, необходимо детальное исследование функциональных параметров в разных возрастных группах. В ходе нормального старения сетчатки происходят закономерные, связанные с возрастом потери в толщине СНВС, отражающие гибель аксонов ГК [12]. Гистологические исследования показывают средний темп утраты нервных волокон в зрительном нерве — 0,5% в год [13], причем на изменение толщины СНВС влияет не только потеря аксонов ГК, но и связанное с возрастом разрастание ненейрональной (прежде всего глиальной) ткани [12]. Сома ГК в сетчатке также подлежит возрастной потере, скорость которой у большинства млекопитающих постоянна и зависит только от генетически предопределенного количества ГК во взрослой сетчатке у каждого вида. В отличие от клеточных тел, аксоны ГК гораздо более уязвимы при старении [14], и причиной повышенной уязвимости является их высокая метаболическая потребность в сочетании с сокращением ресурсов. Медиаторы воспаления и сигналы, освобождаемые клетками Мюллера, влияют на выживание или гибель ГК сетчатки при глаукоме и патологии зрительного нерва. Разработка новых и развитие существующих методов и приборов для количественной оценки изменений сетчатки, слоя нервных волокон, поверхности диска зрительного нерва способствовали значительному улучшению клинического обнаружения структурных повреждений и признаков глаукомы [15].

Различные методы периметрии и морфометрических исследований позволяют косвенно оценивать потерю тел и аксонов ГК по изменению, соответственно, чувствительности в поле зрения и толщины СНВС. Однако прямые межинструментальные сравнения результатов исследований (и тем более субъективных данных с объективными) не приемлемы в количественной оценке нейродегенеративного процесса. Поэтому мы предполагаем, что перспективным для объективизации такого сравнения может быть расчет относительных параметров — индексов количественных изменений структуры и функции сетчатки.

Цель работы — оценить функцию ГК парво- и магноцеллюлярной систем сетчатки по данным ПЭРГ и степень потери чувствительности сетчатки

и толщины СНВС с помощью новых методов анализа при физиологическом старении и в ранней стадии ПОУГ.

Материал и методы

Первая часть исследования выполнена в 4 группах: 1-я группа — 12 молодых здоровых лиц (12 глаз), средний возраст 29 лет (от 24 до 40); 2-я группа — возрастной контроль, 12 человек (12 глаз), средний возраст 55 лет (от 43 до 68); 3-я группа — 18 пациентов (18 глаз) с подозрением на ПОУГ, средний возраст 65 лет (от 42 до 75); 4-я группа — 14 больных (14 глаз) с начальной ПОУГ, средний возраст 61 год (от 41 до 67). При отборе пациентов во 2, 3 и 4-ю группы допускалось наличие начальной катаракты, гипертонической болезни I стадии, ишемической болезни сердца функционального класса I в стадии клинической компенсации. Во всех группах предполагалось отсутствие другой выраженной офтальмологической и общесоматической патологии. В 1-й и 2-й группах для исследования брали правый глаз.

В группу с подозрением на ПОУГ включали пациентов с показателями ВГД, равными или больше 21 мм рт.ст. (тонометрия по Гольдману) при трех последующих измерениях, значениями GPs (glaucoma probability score) при лазерной сканирующей томографии диска зрительного нерва на аппарате HRT-3 («Heidelberg Engineering GmbH», Dossenheim, Германия) от 0,36 до 0,60, а также возможным наличием косвенных клинических признаков, обнаруженных при стандартном офтальмологическом осмотре (дисперсия пигмента по радужке, псевдоэксфолиативные отложения). В 4-ю группу включены пациенты с диагностированной стандартными офтальмологическими методами ПОУГ начальной стадии одного или обоих глаз, со значениями GPs больше 0,61. Пациенты, которые получали гипотензивную терапию, прекращали лечение за 2 нед до начала исследования.

Статическую компьютерную периметрию проводили на контурном периметре HEP (Heidelberg Edge Perimeter), который совмещен с другими приборами «Heidelberg Engineering» благодаря общему программному обеспечению (HEYEX). Применяли программы SAP (Standard Automated Perimetry) с размерами стимула по Гольдману III и FDF (Flicker-Defined-Form) для раннего выявления ПОУГ. Эта программа отличается инновационным стимулом, который представляет собой иллюзорный контур, создаваемый миганием фонового изображения с противоположными фазами. Данный стимул активирует в первую очередь магноцеллюлярную проводимость. Метод впервые описан в 1991 г. и модернизирован проф. Дж. Фланаганом (Университеты Ватерлоо и Торонто, Канада) [16—19].

Анализировали периметрические индексы MD (mean deviation) и PSD (pattern standard deviation). На приборе RETImap («Roland Consult») регистрировали транзиентную и стационарную (8 Гц) ПЭРГ по стандартам ISCEV, [4] рассчитывали индексы стационарной ПЭРГ 0,8°/16° по «Фрайбургской парадигме» [4] и индексы транзиентной ПЭРГ N95/P50 для паттернов 0,8° и 16°. Непараметрический статистический анализ результатов выполняли с помощью программ Microsoft Excel и SPSS 17 («SPSS Inc.», Chicago, IL). Рассчитывали медианы (Me), 25-й и 75-й квантили. В попарном сравнении применяли критерий Манна—Уитни.

Вторая часть исследования выполнена в 3 группах: 1-я — 34 молодых здоровых человека (68 глаз) (15 мужчин и 19 женщин, средний возраст 27 лет — от 24 до 35); 2-я — возрастной контроль, 27 человек (54 глаза) (12 мужчин и 15 женщин, средний возраст 56 лет — от 43 до 69); 3-я — 42 больных (32 глаза) с ПОУГ I стадии, средний возраст 62 года (от 41 до 69). Анализировали параметры толщины СНВС с помощью прибора HRT 3 компании «Heidelberg Engineering».

В данном исследовании нами впервые предложен расчет относительных параметров (индексов степени изменений) с целью повышения объективности межинструментальных сравнений результатов исследования.

Расчет производили по формуле:

$$\left(\frac{T1-T2}{Tn}=\mathrm{k_t}\right),$$

где $T1$ и $T2$ — медиана толщины СНВС в двух сравниваемых группах, Tn — нормальные показатели толщины СНВС, а $\mathrm{k_t}$ — искомый коэффициент, отражающий степень потери СНВС, связанной с изучаемым фактором. Этим определяющим фактором при сравнении показателей 1-й и 2-й групп являлся возраст, здесь за норму принимались значения толщины СНВС 1-й группы:

$$\left(\frac{T1-T2}{T1}=\mathrm{k_t}\right).$$

При сравнении показателей старшей возрастной контрольной группы и пациентов с начальной ПОУГ определяющим фактором являлась глаукомная оптическая нейропатия, здесь за норму принимались значения толщины СНВС 2-й группы:

$$\left(\frac{T2-T3}{T2}=\mathrm{k_t}\right).$$

Также произведен расчет показателей компьютерной периметрии на аппарате HEP по программе FDF 30-2, которая выявляет ранние дефекты ГК магноцеллюлярной системы.

Для расчета мы взяли показатель PSD (pattern standard deviation), характеризующий локальные дефекты в поле зрения:

$$\left(1-\frac{psd1-psd2}{psdn}=\mathrm{k_d}\right),$$

где $\mathrm{k_d}$ — коэффициент потери светочувствительности сетчатки. При расчете периметрических показателей также сравнивались данные 1, 2 и 2, 3-й групп. В первой паре сравнений за норму принимались показатели для молодых взрослых:

$$\left(1-\frac{psd1-psd2}{psd1}\right);$$

во второй паре — показатели для старшей возрастной группы без глаукомы:

$$\left(1-\frac{psd2-psd3}{psd2}\right).$$

Для оценки степени зависимости функциональных изменений от морфологических нами введен параметр C (congruence): $C=\mathrm{k_t}/\mathrm{k_d}$. Конгруэнтность «С» отражает сте-

пень совпадения тенденций изменений, показывая, насколько степень потери светочувствительности сетчатки зависит от уменьшения толщины СНВС.

Результаты и обсуждение

Достоверные различия по всем группам показаны только для индекса MD в SAP-периметрии. Индекс PSD имел значимые различия в FDF-периметрии только при сравнении показателей 2-й и 3-й групп (p=0,04). Эти данные подтверждают, что ранние периметрические изменения при глаукоме характеризуются глобальным снижением (депрессией) функции сетчатки и нелокальными дефектами поля зрения. Интересно, что характерные глаукомные изменения в поле зрения (SAP) сходны с возрастными изменениями у здоровых пациентов той же возрастной группы и не могут являться критерием постановки диагноза ПОУГ. При этом изменения у пациентов групп возрастного и молодого контроля, очевидно, свидетельствуют о возможном вкладе процесса физиологической инволюции в изменения, вызванные патологическим процессом при пограничном состоянии и начале болезни **(рис. 1)**.

Это обстоятельство убеждает в необходимости подтверждать наличие патологического процесса другими объективными методами диагностики.

В исследованиях экспериментально индуцированной глаукомы у приматов доказаны в равной степени выраженные пре- и постсинаптические нейрохимические [21] и нейродегенеративные изменения в магно-, парво- и кониоцеллюлярных путях, а также в латеральных коленчатых телах и зрительной коре головного мозга [4]. Однако, поскольку ГК магносистемы имеют крупные рецептивные поля, гибель небольшого количества магноклеток в большей степени отразится на потере зрительных функций, чем гибель даже большего количества мелких клеток так называемой «избыточной» парвосистемы. С этим связано более раннее выявление глаукомных дефектов именно магносистемы при глаукоме на различных тестах периметрии [22]. Майкл Бах [20] на конференции во Фрайбурге (Германия) предложил рассчитывать отношение амплитуд 0,8°/16° стационарной ПЭРГ с частотой 16 рев/с или 8 Гц (получившее впоследствии название «Фрайбургская парадигма») как тест, снижающий вариабельность ПЭРГ и имеющий высокую чувствительность и специфичность к выявлению «латентной» глаукомы, за один год и более до установления диагноза начальной стадии ПОУГ стандартными офтальмологическими методами. Под термином «латентная глаукома» М. Бахом и соавторами подразумевалось «скрытое» течение заболевания, в отечественной литературе нередко также отмечаемое как преморбидная или доклиническая стадия глаукомы.

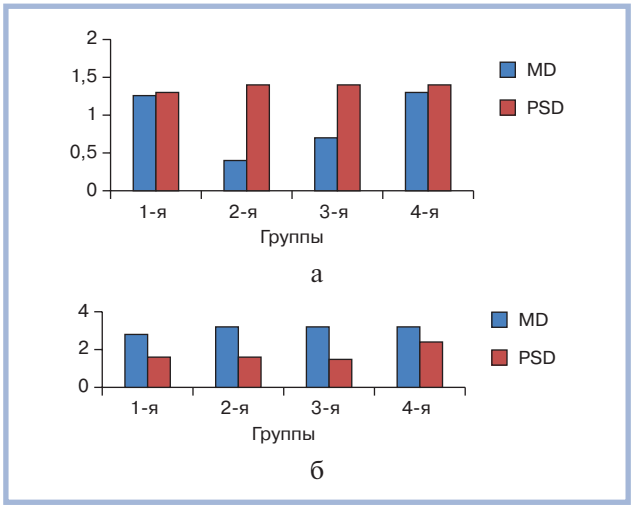


Рис. 1. **Сравнительная оценка периметрических индексов у пациентов клинических групп.**

а — SAP 30-2; б — FDF 30-2.

В нашем исследовании в транзиентной ПЭРГ на мелкий паттерн (0,8°) медиана амплитуды P50 в старшей возрастной группе составляла 69,8% от амплитуды у молодых взрослых. В группе с подозрением на глаукому и начальной ПОУГ амплитуда P50 снижалась до 77,3 и 56,6%. Медиана амплитуды компонента N95, отражающего активность ON- и OFF-ГК и их аксонов, во 2, 3 и 4-й группах составляла соответственно 71,6, 74,3 и 62,16% от амплитуды у молодых взрослых. В транзиентной ПЭРГ на крупный размер паттерна (16°) медиана амплитуды компонента P50 в старшей возрастной группе составляла 94,4% от амплитуды P50 у молодых взрослых, а при подозрении на глаукому и ПОУГ ранней стадии практически не отличалась от нормы молодых. По критерию Манна—Уитни статистически значимые различия нами были установлены только для амплитуды компонентов транзиентной ПЭРГ на мелкий паттерн: при сравнении показателей 1-й и 2-й групп различия достоверны для P50 (p=0,006) и N95 (0,01), 2-й и 3-й групп, а также 2-й и 4-й — только для N95 (0,02 и 0,01), 3-й и 4-й групп — для P50 (p=0,05) и N95 (p=0,02) компонентов.

Отношение амплитуд N95/P50 транзиентной ПЭРГ на мелкий паттерн в 4 группах составляло 1,5; 1,4; 1,3 и 1,5 отн. ед. для молодых и возрастных здоровых лиц, пациентов с подозрением на глаукому и больных с ранней стадией ПОУГ соответственно. Отношение амплитуд N95/P50 транзиентной ПЭРГ в ответе на реверс ячеек крупного паттерна равнялось 1,3 и 1,2 отн. ед. в группах молодых и возрастных здоровых, а в 3-й и 4-й группах оно составляло 1,4 отн. ед. По критерию Манна—Уитни различия между индексами по группам для ПЭРГ на мелкий паттерн статистически не значимы. Однако установлены значимые различия между индексами N95/P50 в ПЭРГ на 16° при сравнении показателей воз-

растных здоровых лиц и пациентов с ПОУГ ранней стадии (p=0,02), т.е. для магносистемы манифестация глаукомы связана с опережающей дисфункцией спайковых (импульсных) нейронов по сравнению с нейронами, расположенными в сетчатке дистальнее ГК.

Для тестирования парвосистемы, как известно, оптимальными условиями является высокая пространственная частота (мелкий паттерн), высокий контраст и низкая темпоральная частота — те условия, которые в значительной степени удовлетворяются при регистрации транзиентной ПЭРГ на 0,8°. Наши результаты говорят о преимущественной дисфункции (и вероятной потере) парвоцеллюлярных ГК при нормальном физиологическом старении зрительной системы. Тот факт, что в транзиентной ПЭРГ на крупный паттерн не обнаружено различий между показателями групп, косвенно свидетельствует об относительной инертности магносистемы при старении по сравнению с парвосистемой. Однако, во-первых, нами были обследованы только лица так называемого второго зрелого возраста (в среднем 55 лет), и необходимо продолжить исследования на более старшей возрастной группе (старше 60 лет), а во-вторых, только по транзиентной ПЭРГ нельзя уверенно судить о дисфункции магносистемы. Это связано с тем, что для более адекватного ее тестирования требуется использовать не только низкую пространственную (крупный размер стимула), но и высокую темпоральную (высокая частота реверса черно-белых ячеек паттерна) частоту.

Хорошие условия тестирования магносистемы соблюдаются при записи стационарной ПЭРГ (или steady-state) на крупный паттерн (16°). При этом следует учитывать, что в стационарной ПЭРГ на паттерн 0,8° все еще велик вклад парвосистемы, но, учитывая высокую частоту реверса, частично присутствует вклад и магносистемы. В нашей работе амплитуда стационарной ПЭРГ, отражающей активность ON-ГК и их аксонов, в ответе на мелкий паттерн (0,8°) составляла 50,8; 77,8 и 52,4% от амплитуды ПЭРГ в группе здоровых молодых взрослых. В стационарной ПЭРГ на крупный паттерн (16°) амплитуды ответа по сравнению с таковыми в 1-й группе составляли 108,2% у возрастных здоровых лиц, 120,4% — у пациентов с подозрением на глаукому и 106,1% — в группе больных с начальной ПОУГ. Достоверные различия между амплитудой стационарной ПЭРГ выявлены при сравнении показателей 1-й и 2-й групп для паттерна 0,8° с высокой степенью достоверности (p=0,0001) и для индекса 0,8°/16° (Фрайбургская парадигма (p=0,0001). Различия между показателями 2-й и 3-й, а также 3-й и 4-й групп найдены только для 0,8° (p=0,03 и p=0,001 соответственно). Между показателями всех групп отсутствовали различия по амплитуде стационарной ПЭРГ для размеров ячеек 16° в отличие от 0,8° **(рис. 2)**. Недавно с помощью широкого комплекса психофизических исследований было показано, что старение по-разному влияет на различные каналы зрительной системы и на интеграцию вентрального и дорзального потоков [23].

Процессу старения ранее всего подвергаются функции высокого уровня (особенно дорзально-вентральная интеграция), которые быстрее ослабляются с возрастом (по квадратическому паттерну изменений), в то время как спад других функций происходит линейно [22]. С другой стороны, методическая потеря ГК сетчатки является частью нормального процесса старения, который приводит к снижению чувствительности в поле зрения — по данным SAP, а также к истончению СНВС — по данным ОКТ и HRT. Уменьшение толщины СНВС происходит в результате зависимого от возраста снижения количества аксонов ГК сетчатки **(рис. 3)**.

Однако возрастные потери ГК не соответствуют темпам истончения СНВС. Объясняется это тем, что СНВС не полностью состоит из аксонов ГК, но содержит также ненейрональные клетки, и с возрастом происходит разрастание глиальной ткани с обратным знаком, которое вносит дающее вклад в из-

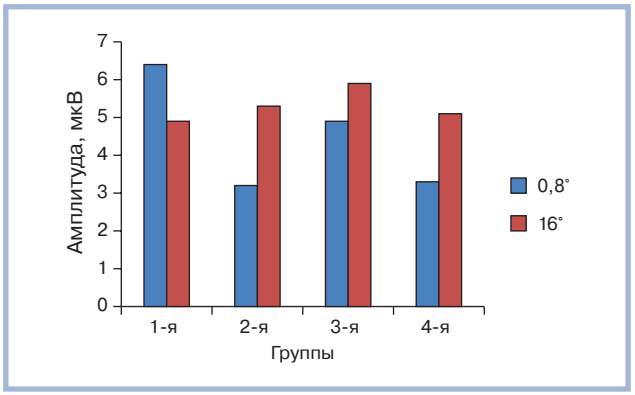


Рис. 2. **Сравнительная оценка отношения амплитуды стационарной ПЭРГ на реверс черно-белых ячеек крупного 16° и мелкого 0,8° паттерна (Фрайбургская парадигма) у пациентов клинических групп.**

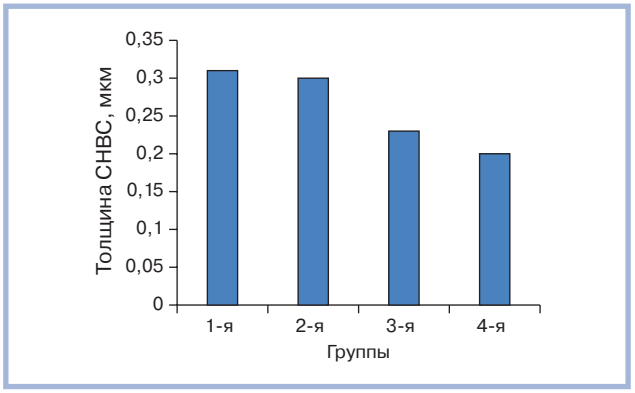


Рис. 3. **Сравнительная оценка толщины СНВС у пациентов клинических групп.**

менение толщины СНВС [12]. Модель R. Harwerth и соавт. [12] показала, что соответствие между потерей аксонов и сомы ГК достигается в том случае, если допустить, что с возрастом происходит снижение плотности аксонов в СНВС со скоростью 0,46% в год.

Учитывая это, для оценки потери ГК сетчатки мы ввели относительный коэффициент, расчет которого, как нам представляется, мог бы стать универсальным для различных методик, особенно принимая во внимание недостаточную надежность и адекватность прямого так называемого «межинструментального» сравнения результатов измерений.

При использовании описанных выше формул расчета

$\left(\frac{T1-T2}{T1} = k_t\right)$ и $\left(1 - \frac{psd1-psd2}{psdn} = k_d\right)$, ($C = k_t/k_d$) для

сравнения тенденции изменения параметров в двух группах нормы, а также в группах возрастных здоровых и пациентов с ПОУГ было показано, что:

(1) $k_{t1-2} = 0{,}03$, (2) $k_{t2-3} = 0{,}33$, (3) $k_{d1-2} = 1$,

(4) $k_{d2-3} = 0{,}78$, (5) C1—2 =0,03, (6) C2—3 =0,42.

Таким образом, нами обнаружено, что потеря толщины СНВС по параметрам HRT в ходе глаукомного процесса на начальных стадиях в 11 раз превышает таковую в ходе естественного старения: коэффициент потери СНВС при старении равен 0,03, а коэффициент потери СНВС в начальной стадии ПОУГ — 0,33 отн. ед. Степень морфофункциональных изменений в ходе естественного старения — параметр C (congruence) равна 0,03, а при глаукоме — 0,42.

Дальнейшие исследования могут показать эффективность использования данного метода в количественной оценке потери ГК и их аксонов при прогрессировании глаукомы, контроле нейропротекторной терапии, в определении роли нейроглии в патофизиологии ПОУГ и степени возрастания объема ненейрональной ткани в СНВС при нормальном старении и при возрастных нейродегенеративных заболеваниях.

Заключение

Результаты исследования функциональных изменений сетчатки при физиологическом старении и глаукоме в нашей работе доказывают опережение старения парвоцеллюлярной системы и большую возрастную потерю ГК и их аксонов парвосистемы (или более раннее начало потери) по сравнению с магносистемой.

При использовании «Фрайбургской парадигмы» для раннего выявления глаукомы индекс (отношение амплитуд) ПЭРГ следует корректировать в соответствии с возрастом пациента, поскольку физиологическое старение при отсутствии глаукомы во втором зрелом возрасте может затруднять диагностику. Это крайне важно учитывать при обследовании больных не только с подозрением на ПОУГ, но и с другими оптическими нейропатиями при связанных с возрастом нейродегенеративных заболеваниях сетчатки и мозга.

Предложен расчет индексов потери световой чувствительности сетчатки и СНВС и показана их эффективность в количественной оценке гибели тел и аксонов ГК при физиологическом старении и ранней глаукоме. Сравнение данных компьютерной периметрии и сканирующей лазерной томографии свидетельствуют о целесообразности введения поправки на возраст пациента при оценке показателей структурных изменений и несоответствия динамики морфологических и функциональных изменений, что может быть использовано для определения новых критериев диагностики и мониторинга глаукомного процесса.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М.З., Д.Л., М.А.

Сбор и обработка материала: И.Ц., М.А., Н.М., Е.Л.

Статистическая обработка: И.Ц., М.А.

Написание текста: М.З., Д.Л., М.А.

Редактирование: М.З., Д.Л.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М.. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;3:43-46.
2. Garway-Heath DF, Holder GE, Fitzke FW, Hitchings RA. Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(7):2213-2220.
3. Hood DC, Raza AS, Kay KY, Sandler SF, Xin D, Ritch R, Liebmann JM. A comparison of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness obtained with frequency and time domain optical coherence tomography (OCT). *Opt Express*. 2009;17(5):3997-4003.

   doi:10.1364/OE.17.003997
4. Yücel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(4):465-481.

   doi:10.1016/S1350-9462(03)00026-0.
5. Zhang Y, Chen X, Wen G, Wu G, Zhang X. Proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H-MRS) reveals geniculo calcarine and striate area degeneration in primary glaucoma. *PLoS One*. 2013;8(8). Available at: http//www.plosone.org/ August 29,2013.

   doi:10.1371/journal.pone.0073197.
6. Bogorodzki P, Piątkowska-Janko E, Szaflik J. Mapping Cortical Thickness of the Patients with Unilateral End-Stage Open Angle Glaucoma on Planar Cerebral Cortex Maps. *PLoS One*. 2014;9(4). Available at: http//www.plosone.org/ April 07, 2014.

   doi:10.1371/journal.pone.0093682.
7. Yu L, Yin X, Liang M, Evans AC, Wang J, Dai C. Reduced cortical thickness in primary open-angle glaucoma and its relationship to the retinal

nerve fiber layer thickness. *PLoS One*. 2013;8(9). Available at: http//www.plosone.org/ September 03, 2013.

doi:10.1371/journal.pone.00732208.

8. Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(5):573-583.

doi:10.1001/archopht.117.5.573.

9. Kass MA, Gordon MO, Gao F, Heuer DK, Higginbotham E, Johnson CA, Kelther J K, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR. Delaying treatment of ocular hypertension: the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(3):276-287.

doi:10.1001/archophthalmol.2010.20.

10. Нестеров А.П., Черкасова И.Н. Роль факторов риска при диагностике открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 1987;5:18-20.

11. Armaly MF, Krueger DE, Maunder L, Becker B, Hetherington J Jr, Kolker AE, Levene RZ, Maumence AE, Pollack IP, Shaffer RN. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. *Arch Ophthalmol*. 1980;98:2163-2171.

doi:10.1001/archopht.1980.01020041015002.

12. Harwerth RS, Wheat JL. Modeling the effects of aging on retinal ganglion cell density and nerve fiber layer thickness. *Graef Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(2):305-314.

doi:10.1007/s00417-007-0691-5.

13. Harwerth RS, Wheat JL, Rangaswamy NV. Age-related losses of retinal ganglion cells and axons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4437-4443.

doi:10.1167/iovs.08-1753.

14. Calkins DJ. Age-related changes in the visual pathways: blame it on the axon. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(14):37-41.

doi:10.1167/iovs.13-12784.

15. Нероев В.В., Зуева М.В., Катаргина Л.А.. Прорывные технологии в офтальмологии: фундаментальные науки в решении проблем патологии сетчатки и зрительного нерва. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;2:4-8.

16. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D. Phantom Contours: A New Class of Visual Patterns that Selectively Activates the Magnocellular Pathway in Man. *Bulletin of the Psychonomic Society*. 29, 391 (1991).

doi:10.3758/bf03333951.

17. Flanagan JG, Williams-Lyn D, Trope GE, Hatch W, Harrison E. The Phantom Contour Illusion Letter Test: A New Psychophysical Test for Glaucoma? Perimetry Update. 1994/1995:405-409.

18. Rogers-Ramachandran D, Ramachandran VS. Psychophysical Evidence for Boundary and Surface Systems in Human Vision. *Vision Research*. 1998;38:71-77.

doi:10.3758/bf03333951.

19. Quaid P, Flanagan JG. Defining the limits of flicker defined form: effect of stimulus size, eccentricity and number of random dots. *Vision Research*. 2005.

doi:10.1016/j.visres.2004.10.013.

20. Bach M et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Documenta Ophthalmologica*. 2013;126(1):1-7.

doi:10.1007/s10633-012-9353-y.

21. Vickers JC. The cellular mechanism underlying neuronal degeneration in glaucoma: parallels with Alzheimer's disease. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1997;25:105-109.

doi:10.1111/j.1442-9071.1997.tb01290.x.

22. Sample PA, Bosworth CF, Weinreb RN. The loss of visual function in glaucoma. *Semin Ophthalmol*. 2000;15(4):182-193.

doi:10.3109/08820530009037870.

23. Reis A, Mateus C, Viegas T, Florijin R, Bergen A, Silva E, Castello-Branco M. Physiological evidence for impairment in autosomal dominant optic atrophy at the pre-ganglion level. *Graef Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(1):221-234.

doi:10.1007/s00417-012-2112-7.

Поступила 26.02.2015