

УДК 617.7-007.681-07

Электрофизиологические исследования в диагностике глаукомы

КУРЫШЕВА Н.И., д.м.н., профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела;
МАСЛОВА Е.В., врач-офтальмолог консультативно-диагностического отдела.

Центр офтальмологии ФМБА России, Клиническая больница № 86, 123098, Российская Федерация,
Москва, ул. Гамалеи, 15.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

В обзоре рассматриваются различные электрофизиологические методы обследования (ЭФИ) и их место в диагностике глаукомы.

ЭФИ позволяют регистрировать биоэлектрические потенциалы, генерируемые нейронами зрительной системы в ответ на вспышку или паттерн-стимул. В сравнении с визуализирующими технологиями в офтальмологии (оптической когерентной томографией, флюоресцентной ангиографией, ультразвуковым В-сканированием глаза), ЭФИ являются функциональными тестами, так как вызванные биоэлектрические потенциалы представляют собой результат проведения сигналов по зрительному пути. В отличие от психофизических методов исследования (периметрия, визометрия, определение цветового зрения), ЭФИ позволяют получить

объективную информацию о локализации функциональных нарушений, давая возможность оценить вклад определенных нейронов зрительного пути (фоторецепторов, биполярных клеток, ганглиозных клеток или зрительного нерва). За последние десятилетия совершен прорыв в отношении ЭФИ различных нейрональных структур зрительного пути. Многие из них играют важную роль в дифференциальной диагностике глаукомы с другими заболеваниями зрительной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: электроретинография, ЭРГ на длительный стимул, синеклоблочковая ЭРГ, осцилляторные потенциалы, паттерн ЭРГ, ПЭРГ «Фрайбурга», фотопический негативный ответ, мультифокальная ЭРГ, зрительные вызванные корковые потенциалы, синеклоблочные ЗВКП, мультифокальные ЗВКП, электроокулография.

ENGLISH

Electrophysiology in glaucoma diagnostics

KURYSHEVA N.I., Med.Sc.D., Professor, Head of the Diagnostic Department;
MASLOVA E.V., M.D.

Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency, Clinical Hospital No. 86,
15 Gamalei St., Moscow, Russian Federation, 123098.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Маслова Екатерина Владимировна, e-mail: katerina-mas13@yandex.ru

Abstract

The review discusses different electrophysiological methods of examination and their role in glaucoma diagnostics. Electrophysiological methods allow a recording of bioelectrical potentials that are generated by the neurons of the visual system in response to flash and pattern stimulation. Compared to imaging techniques in ophthalmology (optical coherence tomography, fluorescein angiography or ultrasound sonography), the electrophysiological methods are functional tests, as the evoked bioelectrical potentials are by-products of signal processing within the visual pathway. Compared to psychophysical procedures in ophthalmology (perimetry, visual acuity, color vision testing) the electrophysiological methods allow to reveal an objective

localization of functional deficits, as the type of the recording enhances the contribution of specific neurons along the visual pathway (photoreceptors, bipolar cells, ganglion cells, or optic nerve). Different electrophysiological examination methods of various neuronal structures of the visual pathway have been improved during the past decades. Most of them play an important role in distinguishing glaucoma from other diseases of the visual system.

KEY WORDS: electroretinogram (ERG), flash-ERG, on/off ERG, S-cone ERG, oscillatory potentials, pattern ERG (PERG), Freiburg PERG-paradigm, photopic negative response (PhNR), multifocal ERG, visual evoked potential (VEP), S-cone VEP, multifocal VEP, electrooculogram.

Введение

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) в традиционном представлении характеризуется прогрессирующей оптической нейропатией со специфическими изменениями диска зрительного нерва (ДЗН) и поля зрения. Экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования свидетельствуют о существовании различных факторов риска развития ПОУГ. Среди них повышенное внутриглазное давление (ВГД) вследствие изменений дренажной системы глаза признается ведущим [1], однако не единственным [2-5]. Важную роль в апоптозе нейронов сетчатки при глаукоме играет ишемия/реперфузия [5]. Недостаточно изученный патогенез ПОУГ обуславливает необходимость дифференциальной диагностики данного заболевания с другими оптиконеуропатиями. Несмотря на прогресс исследования структурных изменений в ДЗН и перипапиллярной сетчатке методом оптической когерентной томографии (ОКТ), ранняя функциональная диагностика данного заболевания все еще проблематична [6].

За последние десятилетия совершен прорыв в отношении отдельных электрофизиологических методов исследования (ЭФИ) различных нейронных структур зрительного пути, из которых складывается усовершенствованная система электрофизиологической диагностики (табл. 1). Сами по себе эти методы не дают достаточной информации для выявления глаукомных изменений, однако они играют важную роль в дифференциальной диагностике с другими заболеваниями зрительной системы.

ЭФИ информативны для оценки зрительных функций у пациентов с ПОУГ, позволяя регистрировать биоэлектрические потенциалы, генерируемые нейронами зрительной системы в ответ на вспышку или паттерн-стимул. В сравнении с визуализирующими технологиями в офтальмологии (ОКТ, флюоресцентная ангиография, ультразвуковое В-сканирование глаза) ЭФИ являются функциональными тестами, так как вызванные биоэлектри-

ческие потенциалы представляют собой результат проведения сигналов внутри зрительного пути. В сравнении с психофизическими методами исследования в офтальмологии (периметрия, визометрия, исследование цветового зрения) ЭФИ позволяют получить объективную информацию о локализации функциональных нарушений, так как каждый метод ЭФИ позволяет оценить вклад определенных нейронов зрительного пути (фоторецепторов, биполярных клеток, ганглиозных клеток или зрительного нерва).

По мнению большинства исследователей, при ПОУГ первично и в большей степени поражаются ганглиозные клетки (ГК), апоптоз которых генетически детерминирован, так как ГК наиболее чувствительны к ишемии и реперфузии [2, 7, 8]. ЭФИ, в частности электроретинография (ЭРГ), являются весьма перспективными для оценки состояния нейронов сетчатки. Исследования, проведенные у больных с ПОУГ, свидетельствуют о том, что уже на ранних стадиях заболевания в патологический процесс вовлекается сетчатка, в том числе и ее наружные слои [9].

Стандартная электроретинограмма

Стандартная или ганцфельд ЭРГ на одиночные вспышки — метод, позволяющий получить информацию о функции фоторецепторов и биполярных клеток. Глаукома, как и другие виды патологии зрительного нерва, характеризуется прежде всего поражением ганглиозных клеток и их аксонов. Эти структуры не участвуют в генерации а- и b-волн ЭРГ, поэтому при глаукоме ЭРГ, как правило, остается почти нормальной или слегка редуцированной [10]. Однако было показано, что острое повышение ВГД в эксперименте у обезьян вызывало резкое угнетение амплитуд а- и b-волн [11]. Патологические процессы во внутренних слоях сетчатки могут снижать амплитуду b-волны ЭРГ, в то время как а-волна, генерируемая фоторецепторами, питающимися от хориоидеи, остается интактной к происходящим во внутренних слоях

Электрофизиологические методы, применяемые при глаукоме

Таблица 1

Метод	Аббревиатура	Применение для диагностики глаукомы
Электроретинография	S-колбочковая ЭРГ ФНО ОП	Ранний индикатор глаукомного поражения
Паттерн ЭРГ	ПЭРГ	Ранний индикатор глаукомного поражения
Мультифокальная ЭРГ	мфЭРГ	Мониторинг эффективности лечения
Зрительные вызванные потенциалы	S-колбочковые ЗВП	Ранний индикатор глаукомного поражения
Мультифокальные ЗВП	мфЗВП	Обеспечивает «объективную» периметрию
Электроокулография	ЭОГ	Дает низкую информативность при глаукоме

Примечание: ФНО — фотопический негативный ответ; ОП — осцилляторные потенциалы.

сетчатки биохимическим нарушениям. Для поражения а- и b-волн необходима большая площадь повреждения. Патология макулярной области величиной с диаметр или 3 диаметра ДЗН не изменяет общей ЭРГ [12, 13]. Однако селективное вовлечение фоторецепторов и биполярных клеток при развитой ПОУГ может быть выявлено ритмической ЭРГ (РЭРГ) широкого спектра частот. Учитывая, что в РЭРГ низкой и высокой частоты доминирует ответ разных нейронов сетчатки, выявленные изменения на частотах 8,3-10 Гц в глазах с развитой глаукомой доказывают, что в патологический процесс вовлекаются не только ГК, но и фоторецепторы, причем в большей степени — палочковые. Страдают также колбочковые биполярные клетки сетчатки [14].

ЭРГ на длительный стимул

ЭРГ на длительный стимул (200 мс) характеризуется ответом фоторецепторов, а также оп-и off-биполярных клеток. При глаукоме наблюдается снижение амплитуды off-компонента ЭРГ задолго до появления клинически видимой оптической нейропатии. По мере прогрессирования заболевания происходит дальнейшее снижение амплитуды указанной ЭРГ, что свидетельствует о нарушении синаптической передачи от фоторецепторов к off-биполярам. В патологический процесс также вовлекаются оп-биполярные клетки [15].

Полагают, что наиболее чувствительным тестом, который может играть роль в диагностике глаукомы на ранних стадиях, является регистрация S-колбочкового негативного компонента*.

* По чувствительности к свету с различными длинами волн различают три вида колбочек: S-типа чувствительны в фиолетово-синей (S от англ. Short — коротковолновый спектр); M-типа — в зелено-желтой (M от англ. Medium — средневолновый); L-типа — в желто-красной (L от англ. Long — длинноволновый) частях спектра (примечание авторов).

Однако роль других типов колбочковых ответов также важна. Например, регистрация L- и M-колбочковых негативных компонентов фотопической ЭРГ полезна в наблюдении за больными с уже установленным диагнозом глаукомы [16]. Особую роль при глаукоме играет исследование S-колбочковой системы сетчатки методом синеколбочковой электроретинографии (S-cone ЭРГ) [17].

Синеколбочковая ЭРГ

S-колбочковая (кониоцеллюлярная система) — это отдельный класс ГК сетчатки, являющийся единственным исключительно цветовым каналом. Уникальность этого канала заключается в том, что каждая S-колбочка контактирует непосредственно с биполярной клеткой, которая соединяется с собственной синеколбочковой ганглиозной клеткой сетчатки.

Известно, что ведущим звеном патогенеза формирования латентной стадии глаукомы высокого давления является повреждение аксонов (S) ганглиозных клеток сетчатки, сопровождающееся нарушением процессов межрецепторного взаимодействия нейронов при возбуждении их сине-желтыми стимулами. Это сопровождается появлением дефектов в парацентральных отделах поля зрения и свидетельствует об изменении активности хроматических каналов кониоцеллюлярной зрительной системы [18].

S-колбочковая ЭРГ проводится в фотопических условиях. В качестве стимула подаются единичные синие вспышки на желтом фоне. Полагают, что увеличение латентности и уменьшение амплитуд S-колбочковой ЭРГ у пациентов с подозрением на глаукому свидетельствуют о наличии патологических изменений на уровне ганглиозных клеток сетчатки в результате развития феномена эксайто-токсичности [17].

Осцилляторные потенциалы

Высокочувствительными, но слабо специфичными для диагностики глаукомы критериями являются осцилляторные потенциалы (ОП) [19]. ОП представляют собой высокочастотные быстрые ритмические микроволны низкой амплитуды на восходящей части b-волны ЭРГ. Количество ОП в норме от 4 до 7. Для выделения ОП необходимы специальные условия регистрации (стимулы, адаптация), а также использование математических фильтров, снижающих низкочастотные компоненты ЭРГ и проявляющих высокочастотные компоненты (90-120 Гц). Наилучшими условиями для выделения ОП являются мезопические, при которых функционируют как палочковая, так и колбочковая системы [20].

ОП характеризуют активность внутренней сетчатки, в частности ее амакриновых клеток, которые высокочувствительны к ишемии. Ранние ОП отражают функцию оп-системы палочек и колбочек, а поздние ОП связаны с активностью нейронов колбочковой off-системы*. В целом полагают, что снижение амплитуды ОП характеризует степень ишемии внутренних слоев сетчатки [21].

Сумма амплитуд первых трех пиков от изоляции представляет осцилляторный индекс, который зависит от ретинального кровотока и снижается у пациентов с офтальмогипертензией еще до того, как начинают выявляться значительные альтерации на глазном дне. Экспериментальная глаукома редуцирует быстрые ОП во всех локализациях, даже когда дефекты поля зрения умеренные [22].

Паттерн ЭРГ

Наибольшей специфичностью и чувствительностью при глаукоме обладают паттерн ЭРГ (ПЭРГ), отражающая активность самих ГК, и фотопический негативный ответ (ФНО) [14], о котором речь пойдет ниже.

Впервые о результатах ПЭРГ у пациента с глаукомой сообщили J.G. May et al. в 1982 г. [26]. В 1983 г. появились еще две работы [27, 28], причем исследование, выполненное Р. Wanger, Н.Е. Persson, стало основополагающим трудом в понимании данной проблемы [28]. Это была отправная точка для большого потока работ об изменениях ПЭРГ при глаукоме и офтальмогипертензии [10, 26-39]. Все эти исследования указывают на снижение амплитуды ПЭРГ при глаукоме без значительного изменения ее латентности. Единственным исключением является научная работа Т.Т. Van den Berg et al. [43], которые не обнаружили корреляции между выпадениями поля зрения и амплитудой ПЭРГ. Это можно

объяснить неверным дизайном данного исследования: чтобы уменьшить межличностную вариабельность, авторы использовали парный глаз как контрольный. Однако вероятность поражения глаукомой парного глаза очень высокая, а снижение ПЭРГ может предшествовать появлению очевидных скопом в поле зрения.

ПЭРГ представляет собой ретинальный биопотенциал, который является ответом на паттерн стимул в виде шахматного поля при временном его изменении и постоянной общей освещенности [41]. Ретинальные биопотенциалы записываются с помощью роговичных электродов. Применяются различные их типы, например, из золотой фольги [42] или DTL-электроды* [43]. Важно, что электрод не ухудшает зрительное изображение на сетчатке, в противном случае это приводило бы к заметному уменьшению амплитуды ПЭРГ [44, 45]. С соответствующей техникой можно добиться высокой стабильности и воспроизводимости ПЭРГ с коэффициентом вариабельности между сеансами ниже 10% [46]. Более детальное описание исследования ПЭРГ можно найти в стандарте ISCEV [47].

ПЭРГ рекомендована ISCEV для оценки функции внутренней сетчатки [10, 48, 49]. При глаукоме изменения ПЭРГ отмечаются до появления аномалий в ДЗН или перипапиллярной сетчатке. Таким образом, ПЭРГ позволяет корректно выявлять глаза с риском глаукомы до проявления ее классических признаков [14].

Для регистрации ПЭРГ в качестве стимула используют реверсивный шахматный паттерн, частота инверсий черных и белых ячеек в котором определяет, является ли ответ переменным (transient: 0,8-4 реВ/с или 0,4-2 Гц, 1-3 Гц) или устойчивым (ответ устойчивого состояния, steady-state: более 6 реВ/с, 3,5 Гц).

Согласно рекомендациям ISCEV, стимул для регистрации ПЭРГ должен быть высококонтрастным, с общим размером поля стимуляции 10-16° и размером каждого квадрата около 40'. Контраст между черными и белыми квадратами должен быть максимальным (не менее 80%). Яркость белых ячеек должна составлять порядка 80 кд/м², а фоновое освещение — слабым или обычным комнатным [41]. Транзиентная (transient) ПЭРГ характеризуется небольшим негативным компонентом: приблизительно 35 мс (N35), с последующим высоким позитивным компонентом 46-60 мс (P50) и более высокоамплитудным негативным компонентом (N95), как показано на рис. 1 [48].

Компонент ПЭРГ P50 используется для оценки функционального состояния макулярной зоны, а N95 — зрительного нерва. ПЭРГ устойчивого

* Существуют три основных типа ганглиозных клеток: отвечающие на включение света (оп-реакция), его выключение (off-реакция) и на то, и на другое (оп-off — реакция) (примечание авторов).

* DTL (Dawson-Trick-Litzkow) электроды представляют собой тонкие хлорсеребряные нити, закладываемые в нижний свод конъюнктивы (примечание авторов).

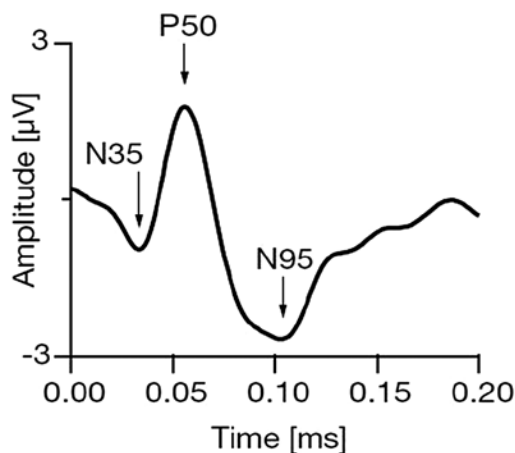


Рис. 1. Транзиентная (transient) паттерн ЭРГ (цит. по Bach M. et al. [29])

состояния (steady-state), имеющая синусоидальный вид (содержит только компонент N95), наиболее эффективна в определении скрытых глаукомных повреждений. Для ранней диагностики глаукомы наиболее подходящей является ПЭРГ на небольшие размеры клеток паттерна (рис. 2).

Особенно рано при глаукоме изменяется ПЭРГ на паттерн с малыми размерами клеток [26, 49]. Впрочем, в литературе есть наблюдения, что с дальнейшим уменьшением размеров клеток паттерна ($<0,5^\circ$) глаукомные изменения ПЭРГ становятся менее выраженными [37]. Такое влияние размера паттерна помогает сделать полезные выводы о применении ПЭРГ в ранней диагностике глаукомы.

ПЭРГ может быть снижена вследствие дисфункции фоторецепторов или биполярных клеток, когда ганглиозные клетки не получают адекватного сигнала. Таким образом, сохранность ранних этапов процесса передачи сигнала должна быть подтверждена, например, с помощью макулярной или

мультифокальной ЭРГ, перед тем как принимать измененный ответ ПЭРГ за специфическую дисфункцию ГК.

ПЭРГ «Фрайбурга»

Высокая вариабельность ответов и низкое отношение «сигнал/шум» не позволяют надежно диагностировать начальную глаукому по анализу абсолютных значений ПЭРГ. Поэтому разработаны специальные методы усовершенствования ПЭРГ (парадигмы), помогающие идентифицировать пациентов еще до манифестации дефектов ПЗ. Наиболее известен «индекс ПЭРГ» или «Фрайбургская парадигма» [50]. Для решения проблемы высокой внутри- и межиндивидуальной вариабельности группа исследователей из города Фрайбург пришла к определенным принципам проведения ПЭРГ.

Во-первых, используется стационарная стимуляция 16 рев/с. Эта частота считается оптимальной, так как при более низкой (например, 8 рев/с) и более высокой (например, 18 рев/с) чувствительность к выявлению глаукомы снижается [26, 51].

Во-вторых, используются два размера квадратов: $0,8^\circ$ и 16° , что уменьшает эффект межиндивидуальной вариабельности. ПЭРГ на квадраты $0,8^\circ$ сильно видоизменяется при глаукоме, тогда как ПЭРГ на квадраты 16° — в меньшей степени и позднее [52]. Поэтому рассчитывают специальный индекс ПЭРГ K_{PERG} :

$$K_{\text{PERG}} = \frac{\text{амплитуда ПЭРГ на квадраты } 0,8^\circ}{\text{амплитуда ПЭРГ на квадраты } 16^\circ}.$$

В современных электрофизиологических системах, например, системе RETI-contrast PS компании «Roland Consult», расчет индекса ПЭРГ осуществляется автоматически после регистрации сигналов, поэтому проведение исследований в рамках данной парадигмы не вызывает трудностей.

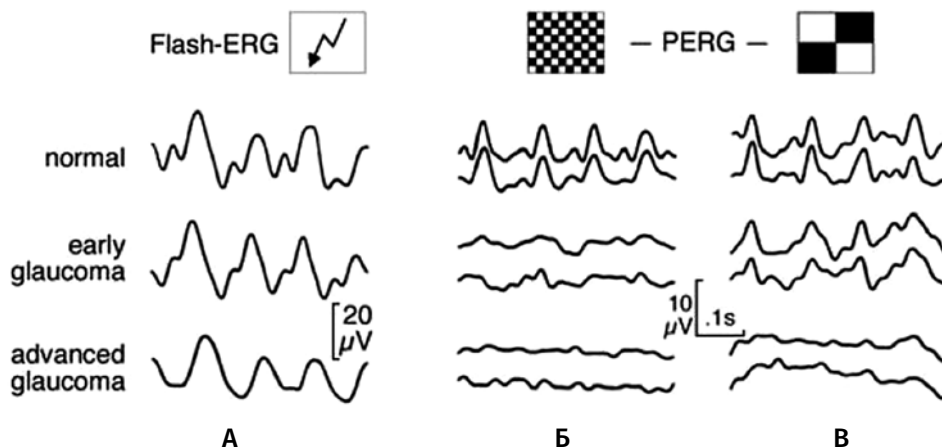


Рис. 2. ЭРГ и ПЭРГ при глаукоме: А — результаты стандартной ЭРГ (Flash-ERG), практически не измененные при начальной глаукоме (early glaucoma); Б — результаты ПЭРГ (PERG) на стимул размером $0,8^\circ$, заметно существенное снижение амплитуды при начальной и особенно развитой (advanced) глаукоме; В — результаты ПЭРГ на стимул 16° , снижение амплитуды заметно только в развитую стадию (цит. по Bach M. et al. [29])

Другая известная парадигма получила название «ПЭРГЛА» (PERGLA — «ПЭРГ для выявления глаукомы») [34, 53]. При этом методе используют наконечные электроды и паттерны-решетки. Использование наконечных электродов более комфортно для пациента, однако амплитуда ответа существенно снижается — в 3 и более раз. По результатам исследования парадигмы ПЭРГЛА и индекс ПЭРГ существенно не различаются и могут комбинироваться в одном исследовании.

Фотопический негативный ответ

В 1999 г. Viswanathan et al. в эксперименте впервые показали, что если блокировать потенциалы от ганглиозных и амакриновых клеток сетчатки, то можно получить так называемый фотопический негативный ответ (ФНО), который генерируется внутренним отделом сетчатки [54]. ФНО — негативный потенциал, который следует за b-волной в фотопической ЭРГ на вспышку, а также за b- и d-волнами в on-off-ЭРГ на длительный стимул [55]. Исследование проводится бинокулярно при помощи DTL-электродов, при этом зрачок должен быть не менее 8 мм в диаметре, после темновой адаптации в течение 10 мин. Условия стимуляции: короткий стимул 4 мс на красные вспышки (640 нм, 400 кд/м²) при интенсивности 1,6 кд с/м² на синем фоне (450 нм) от 25 кд/м². Полагают, что ФНО зависит от активности так называемых спайковых нейронов сетчатки*, к которым относятся ГК и некоторые амакриновые клетки, которые также обладают импульсной активностью [56–58]. Кроме того, на генерацию ФНО оказывает влияние активность ионов калия в глиальных клетках сетчатки [54]. При глаукоме, как и при поражениях зрительного нерва другой этиологии, отмечается резкое угнетение ФНО [59, 60]. Результаты немногочисленных исследований показали, что при ПОУГ происходит снижение амплитуды ФНО, которое коррелирует со степенью повреждения зрительного нерва, определяемого дефектами поля зрения [61–65]. S. Machida et al. в своих исследованиях показали, что истончение комплекса ганглиозных клеток сетчатки сопровождается снижением их функции, при этом ФНО изменяется наиболее в центральной области сетчатки [66].

Исследование М. Kirkiewicz et al. показало, что уже при начальной стадии глаукомы происходит снижение амплитуды ФНО на 38% по сравнению с нормой. По данным этих авторов, метод обладает достаточно высокой чувствительностью

* Некоторые нейроны сетчатки способны генерировать нервные импульсы спонтанно, без дополнительной активации. Они «разряжаются» отдельными «спайками» с регулярной частотой или залпами «спайков», перемежающимися периодами «молчания» (примечание авторов).



Рис. 3. Стимул, представленный матрицей, состоящей из 61 гексагонального элемента, в каждом из них происходит смена светлых и темных гексагонов в соответствии с m-последовательностью* (цит. по Зольниковой И.В. [73])

и специфичностью на всех стадиях глаукомного процесса, а потому может быть аналогом других диагностических тестов, используемых при этом заболевании [67].

Мультифокальная ЭРГ

Мультифокальная ЭРГ (мфЭРГ) была создана для топографического анализа электрической активности сетчатки и представляет собой запись локальных ответов колбочковой системы при световой адаптации во множестве точек [68]. МфЭРГ позволяет записать пространственное распределение локальной ЭРГ в короткий промежуток времени, используя одновременно множественное предъявление стимулов, т. е. визуальных сигналов [69]. Регистрируется ответ на стимулы гексагональной формы, входящие в матрицу, составленную из черных и белых гексагонов и предъявляемую псевдослучайным образом (рис. 3).

Пример кривых биоэлектрического ответа в каждом из 61 гексагональных участков представлен на рис. 4.

МфЭРГ может состоять из множества ступеней. Так, FOK (First Order Kernels) соответствует линейной части ответа и идентичен записи реакции после единичной вспышки (классический ЭРГ-сигнал). SOK (Second Order Kernels) характеризует реакцию на второй стимул, которая зависит от интервала между стимулами [71].

МфЭРГ FOK не информативна для оценки функции нейронов внутренней сетчатки при глаукоме, поскольку основным источником генерации её N1 и P1 компонентов являются биполярные клетки [71].

* M-последовательность, или последовательность максимальной длины (англ. Maximum length sequence, MLS) — псевдослучайная двоичная последовательность (примечание авторов).

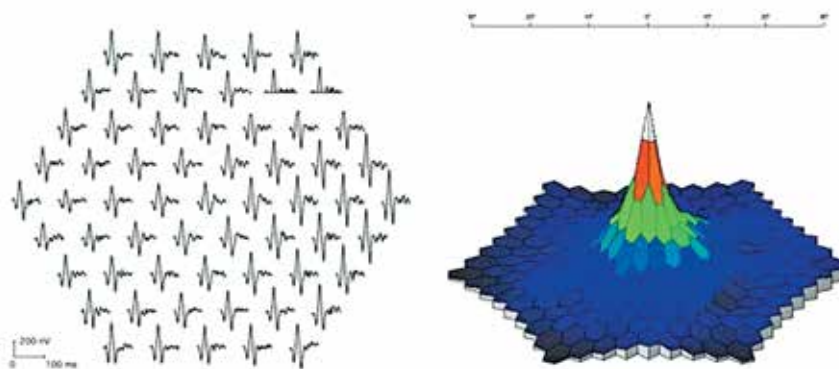


Рис. 4. Кривые биоэлектрического ответа в каждом из 61 гексагональных участков; представлено трехмерное отображение топографии плотности биоэлектрической активности мфЭРГ (цит. по Зольниковой И.В. [73])

Особый интерес для диагностики глаукомы представляет мфЭРГ SOK, так как она дает ценную информацию о повреждении внутренних слоев сетчатки, которая может быть полезна для определения потери центрального поля зрения и прогноза заболевания [72].

Несмотря на низкую специфичность метода, в отечественных и зарубежных исследованиях было показано, что мфЭРГ рано изменяется при глаукоме и, не являясь методом ранней диагностики, может использоваться для мониторинга эффективности лечения [73, 74].

Зрительные вызванные корковые потенциалы

Определение зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВКП) — известный метод диагностики заболеваний зрительных путей, широко применяющийся в офтальмологии, неврологии и нейрохирургии. ЗВКП представляют собой биопотенциалы главным образом зрительной коры головного мозга с вкладом подкорковых образований, возникающие в ответ на световое возбуждение сетчатки [75]. ЗВКП записываются с затылочной области головы и применяются для исследования функционального состояния зрительного нерва, а также для оценки зрительной коры головного мозга [76]. Любой нервный сигнал, достигающий зрительной коры головного мозга, должен проходить через слой ганглиозных клеток сетчатки. Таким образом, регистрация кортикальных ЗВКП также представляет способ электрофизиологического исследования функций ганглиозных клеток. В различных исследованиях было выявлено, что при глаукоме происходит увеличение латентности и/или снижение амплитуды в основном положительного компонента ЗВКП — P100 [24, 77, 78]. Parisi представил одновременную запись ПЭРГ и ЗВКП у здоровых пациентов, у пациентов с ПОУГ и с офтальмогипертензией [33]. При ПОУГ,

помимо изменений амплитуды ПЭРГ, была существенно снижена амплитуда ЗВП, тогда как при офтальмогипертензии полученные данные совпадали с таковыми в контроле. Более того, время передачи ретинокортикального сигнала, которое оценивали по разнице между латентностью ЗВП и ПЭРГ, было более длительным у пациентов с ПОУГ и обратно пропорционально по отношению к амплитуде ПЭРГ. Таким образом, дегенерация ганглиозных клеток сопровождается замедлением передачи сигнала по зрительному тракту, о чем можно судить при исследовании ЗВП.

Т.Г. Каменских и И.О. Колбенева предполагают, что стойкое снижение амплитуды пика P100 ЗВП при ПОУГ с нормализованным ВГД является неблагоприятным прогностическим признаком дальнейших необратимых структурных изменений головки зрительного нерва [79]. Наши исследования показали, что снижение амплитуды пика P100 ЗВП при ПОУГ тесно связано с нарушением венозного кровотока [80, 81].

ЗВП зависят от активности сетчатки и нервной проводимости по постретиальному зрительному пути. Таким образом, результаты измерения амплитуды и латентности ЗВКП могут быть изменены из-за факторов, независимых от глаукомного поражения ганглиозных клеток. Parisi сравнил данные ПЭРГ и ЗВКП с толщиной слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), измеренной методом ОКТ, у пациентов с глаукомой. При аномальных амплитуде и латентности ПЭРГ и ЗВП только данные ПЭРГ коррелировали с изменениями СНВС, тогда как корреляции между толщиной СНВС и параметрами ЗВКП не было обнаружено [33].

Синеколбочковые ЗВКП

Перспективной считают технику регистрации ЗВКП на движение, поскольку его восприятие передается чувствительными к глаукомному поражению клетками магноцеллюлярного пути. Применяют

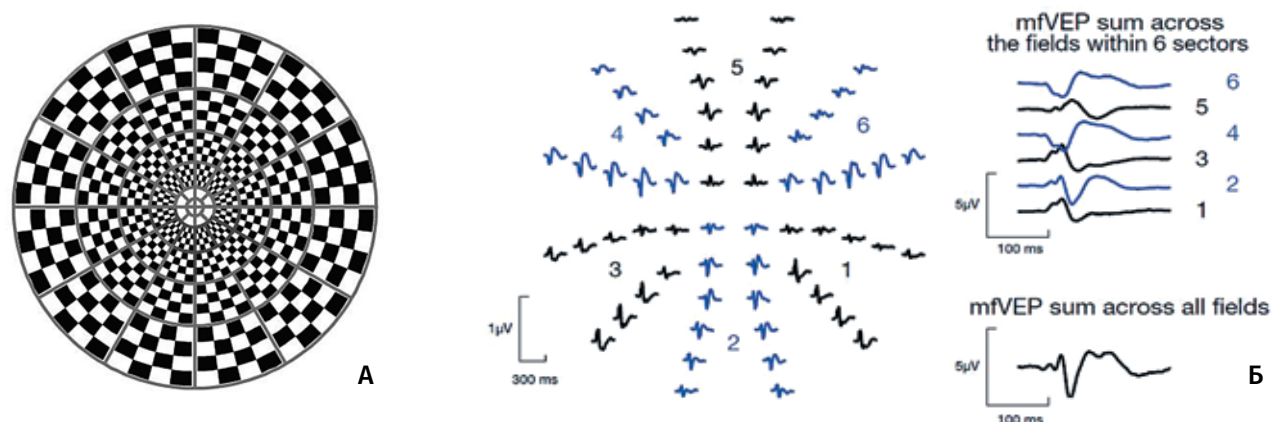


Рис. 5. Стимул (А) и протокол исследования (Б) с применением мультифокальных ЗВП. Сигнал в каждой из зон стимулируемого поля зрения, суммированный по 6 секторам поля зрения (цит. по Bach M. [98])

также синеконечковые S-ЗВП, так как S-конечковый кониоцеллюлярный путь поражается раньше, чем появляются дефекты полей зрения [10].

M.J. Korth et al. предложили метод ЗВП «голубой на желтом» как функциональный тест синечувствительного S-конечкового пути [82], который можно применять для раннего выявления глаукомы. Этот S-конечковый путь, как показали психофизические исследования [83-85], поражается при глаукоме до появления изменений по стандартной периметрии. Horn et al. [85], применив «синие на желтом» ЗВП в группе пациентов с препериметрической глаукомой, показали, что значительное удлинение латентности ЗВП происходит за 2 года до появления очевидных морфологических изменений в зрительном нерве.

Также существует технология ЗВП (SD-tVEP), основанная на предоставлении набора определенных стимулов, состоящих из низкоконтрастных и высококонтрастных квадратов шахматного поля. Данный вид ЗВП используется для получения ответов от магно- и парвоцеллюлярных проводящих путей зрительной системы [86-88], поскольку М-путь реагирует на слабоконтрастную стимуляцию, а П-путь отвечает на высококонтрастную стимуляцию [89, 90]. С. Pillai et al. определили, какой именно уровень контрастности является наилучшим для ранней диагностики глаукомы. Оказалось, что низкоконтрастная стимуляция позволяла наилучшим образом отличить начальную глаукому от нормы [91].

T.S. Prata et al. в своих исследованиях показали, что в случаях асимметричного глаукомного поражения результаты SD-tVEP значимо коррелируют с уровнем изменения поля зрения, оцениваемого по индексу MD. В глазах с более грубым выпадением поля зрения снижение амплитуды SD-tVEP было связано со снижением толщины сетчатки по данным ОКТ. Эти результаты показывают, что SD-tVEP может быть быстрым и объективным методом диагностики глаукомы, включая скрининг [92].

Мультифокальные ЗВП

Baseler et al. [93] были первыми, кто записал мультифокальные ЗВП (мфЗВП). Стимул МФЗВП представляет собой матрицу, напоминающую мишень для игры в дарты и состоящую из элементов шахматного паттерна (рис. 5). Стимул, предъявляемый на экране монитора, имеет угловые размеры, определяемые расстоянием между монитором и глазом, и составляет от 40 до 60° зрительного угла. Каждый элемент состоит из нескольких белых и черных клеток. Согласно рекомендациям ISCEV, усредненная яркость стимула составляет 100 кд/м², а яркость черных и белых клеток — 2 и 200 кд/м² соответственно. Исследование проводится монокулярно, пациент фиксирует взор на центре фиксационной фигуры (например, креста); аномалии рефракции корректируются для близи. Исследование проводится при стандартном комнатном освещении. Каждый элемент матрицы МФЗВП задается бинарной m-последовательностью, т. е. их предъявление является псевдослучайным, как и при исследовании мФЭРГ [94, 95].

С появлением мультифокальной техники ЗВП, по аналогии с мультифокальной электроретинограммой (мФЭРГ) [94], возможна регистрация множества зон поля зрения в течение всего нескольких минут. Такие потенциалы носят название мультифокальных зрительных вызванных потенциалов (мфЗВП) [96-111]. В последние годы эта методика вызывает значительный интерес, поскольку отличается от стандартной ЗВП [111].

При проведении пилотных исследований МФЗВП при развитой стадии ПОУГ на фоне сохранной остроты зрения и компенсированного офтальмотонуса было выявлено удлинение латентности основного позитивного компонента МФЗВП в центре и в кольцах 3, 4, что указывало на нарушение проведения возбуждения от сетчатки к зрительной коре в проекции соответствующих топографических зон [75]. В клинических и фундаментальных

работах, базирующихся на обследованиях значительного числа пациентов, также описаны изменения латентности мфЗВП при глаукоме. Это в равной степени касается как глаукомы нормального давления, так и высокого давления [94-100]. Более выраженной стадии глаукомного процесса соответствовало большее удлинение латентности мфЗВП.

МфЗВП оптимизированы для ранней диагностики глаукомы путем использования слабоконтрастных ахроматических стимулов [94, 112, 113]. При данном заболевании исследователи рекомендуют использовать черно-белый паттерн со 40% контрастностью, поскольку предъявление стимула пониженной контрастности раньше выявляет дисфункцию магноцеллюлярных ганглиозных клеток сетчатки, характерную для глаукомы: их апоптоз возникает раньше, чем парвоцеллюлярных ганглиозных клеток [113]. Другой вариант стимуляции мфЗВП заключается в предъявлении паттерна «голубой на желтом». Такой метод более чувствителен, чем классический высококонтрастный [112]. Хорошо известно, что сине-желтая периметрия также более чувствительна для ранней диагностики глаукомы, чем классические пороговые методы оценки поля зрения. Это обусловлено повышенной чувствительностью механизмов, обеспечивающих восприятие коротковолнового спектра излучения, иначе говоря, ранним поражением синих колбочковых путей [114].

Hood et al. [99] продемонстрировали, что исследование поля зрения на периметре Humphrey и монокулярные мфЗВП выявляют сравнительно одинаковое количество дефектов у пациентов с ранними и умеренными глаукомными изменениями. При межулярном сравнении мфЗВП выявляют больше аномалий по сравнению с периметрией; однако, хотя аномалии, зафиксированные с помощью мфЗВП, и были пропущены при периметрии, обратная ситуация также имела место. Goldberg et al. [115] сообщили, что исследование методом мфЗВП выявляло дефекты при глаукоме практически во всех случаях, когда имелись дефекты поля зрения, зафиксированные периметрией. Также они обнаружили, что примерно у 60% пациентов с глаукомой в парном глазу были выявлены аномальные результаты мфЗВП, что позволяло предположить у них препериметрическую стадию глаукомы. В то же время мфЗВП пока рассматриваются более как метод мониторинга глаукомы в качестве дополнения к стандартной автоматической периметрии (САП).

Электроокулография

Электроокулография (ЭОГ) регистрирует изменения постоянного потенциала глаза при последовательном изменении периодов темновой и световой адаптации. ЭОГ используется для оценки функционального состояния пигментного эпителия сетчатки, например, при макулярной дистрофии Беста [116, 117]. Для диагностики ПОУГ метод не применяется.

Заключение

В настоящее время среди электрофизиологических исследований в офтальмологии паттерн ЭРГ является наиболее распространенным и эффективным методом для раннего выявления глаукомы. Наряду с этим большой интерес для ранней диагностики и динамического наблюдения пациентов с глаукомой представляют ЗВКП, которые отражают функцию зрительной коры головного мозга и зрительного нерва. И хотя оба метода не имеют большого самостоятельного значения в диагностике глаукомы, они, несомненно, могут быть использованы в качестве важных дополнительных тестов в диагностическом процессе.

Литература/References

1. Нестеров А.П. Глаукома — дискуссионные проблемы. РМЖ. Клиническая офтальмология 2004; 5(2):49-51. [Nesterov A.P. Glaucoma — discussion problems. RMJ Clinical Ophthalmology 2004; 5(2):49-51. (In Russ.)].
2. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. М.: Медицина, 2001; 350 с. [Volkov V.V. Glaucoma pri psevdonormal'nom davlenii. [Glaucoma with pseudonormal pressure.]. M.: Meditsina, 2001; 350 p. (In Russ.)].
3. Николлс Дж. Г., Мартин А.Р., Валлас Б. Дж. и др. От нейрона к мозгу. М.: Едиториал УРСС, 2003; 672 с. [Nikolls Dzh. G., Martin A.R., Vallas B. Dzh. et. al. Ot neyrona k mozgu. [From neuron to brain.]. M.: Editorial URSS, 2003; 672 p. (In Russ.)].
4. Dreyer E.B., Zurakowski D., Schumer R.A., Podos S.M., Lipton S.A. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. Arch Ophthalmol 1996; 114(3):299-305. doi:10.1001/archophth.1996.01100130295012.
5. Курешева Н.И., Иртегова Е.Ю., Паршунина О.А., Киселева Т.Н. Поиск новых маркеров в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал 2015; 3:23-29. [Kuryшева N.I., Irtegov E.Yu., Parshunina O.A., Kiseleva T.N. The search for new markers in the early diagnosis of primary open-angle glaucoma. Russian Ophthalmological J 2015; 3:23-29. (In Russ.)].
6. Курешева Н.И., Паршунина О.А. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомы. Национальный журнал глаукома 2016; 14(2):22-31. [Kuryшева N.I., Parshunina O.A. Optical coherence tomography in glaucoma diagnosis. Natsional'nyi zhurnal glaukoma 2016; 14(2):22-31. (In Russ.)].
7. Osborne N.N., Melena J. et al. A hypothesis to explain ganglion cell death caused by vascular insults at the optic nerve head: possible implication for the treatment of glaucoma. Br J Ophthalmol 2001; 85(10):1252-1259. doi:10.1136/bjo.85.10.1252.
8. Kaur C., Foulds W.S., Ling E.A. Blood retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. Progr Retinal Eye Res 2008; 27(6):622-647. doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.09.003.
9. Шамшинова А.М., Казарян А.А., Куроедов А.В. Электроретинограмма при глаукоме. Глаукома 2006; 2:3-8. [Shamshinova A.M., Kazaryan A.A., Kuroedov A.V. Elektroretinogramma pri glaukome. [Electroretinogram in glaucoma]. Natsional'nyi zhurnal glaukoma 2006; 2:3-8. (In Russ.)].
10. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. Eur J Ophthalmol 2001; 11(2):41-49.
11. Grozdanic S.D., Betts D.M., Sakaguchi D.S., Kwon Y.H., Kardon R.H., Sonea I.M. Temporary elevation of the intraocular pressure by cauterization of vortex and episcleral veins in rats causes functional deficits in the retina and optic nerve. Exp Eye Res 2003; 77(1):27-33. doi:10.1016/s0014-4835(03)00089-7.
12. Newman E.A., Frishman L.J. The b-wave. In: Principles and practice of clinical electrophysiology of vision. J.R. Heckenlively, G.B. Arden (eds.), Mosby Year Book, 1991; 11:101-111.

13. Haugh L.M., Griff E.R., Linsenmeier R.A. Light-evoked oxygen responses in the isolated toad retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32(4):671. doi:10.1016/s0014-4835(95)80060-3.
14. Зуева М.В., Цапенко И.В., Резвых С.В. Электрофизиология в ранней диагностике глаукомы. [Электронный ресурс]. 2011-2016. URL: http://www.stormoff.ru/articles_565_40.html Дата обращения: 4.05.2016. [Zueva M.V., Tsapenko I.V., Rezvykh S.V. Elektrofizyologiya v ranney diagnostike glaukomy. [Electrophysiology in early diagnostics of glaucoma.] [Electronic resource]. 2011-2016. URL: http://www.stormoff.ru/articles_565_40.html (accessed: 4.05.2016). (In Russ.)].
15. Казарян А.А., Шамшинова А.М. Колбочковая система сетчатки и глаукома. *Офтальмология* 2006; 3(2):24-28. [Kazaryan A.A., Shamshinova A.M. Cone system of the retina and glaucoma. *Ophthalmology* 2006; 3(2):24-28. (In Russ.)].
16. Drasdo N., Aldebasi Y.H., Chiti Z., Mortlock K.E., Morgan J.E., North R.V. The S-Cone PhNR and pattern ERG in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(6):1266-1272.
17. Юрєва Т.Н., Худонов А.А. Эффективность электрофизиологических методов диагностики допериметрической стадии глаукомы. *Вестник ОГУ* 2010; 12:247-249. [Yur'eva T.N., Khudonogov A.A. The efficiency of electrophysiological diagnostic methods of preperimetric glaucoma. *Vestnik OGU* 2010; 12:247-249. (In Russ.)].
18. Зуева М.В., Цапенко И.В. Современные представления о параллельности зрительных путей. В кн.: Клиническая физиология зрения. Под ред. А.М. Шамшиновой, А.А. Яковлева, Е.В. Романовой. М.: ПБОЮЛ «Т.М. Андреева», 2002; 70-91. [Zueva M.V., Tsapenko I.V. Modern concepts of parallel visual pathways. In: Clinical physiology of vision. Eds. A.M. Shamshinova, A.A. Yakovleva, E.V. Romanovoi. M.: PBOYUL «T.M. Andreeva», 2002; 70-91. (In Russ.)].
19. Dong C.J., Agey P., Hare W.A. Origins of the electroretinogram oscillatory potentials in the rabbit retina. *Vis Neurosci* 2004; 21(4):533-543. doi:10.1017/s0952523804214043.
20. Казарян А.А., Шамшинова А.М. Осцилляторные потенциалы и ишемические процессы при глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2006; 4:28-30. [Kazaryan A.A., Shamshinova A.M. Oscillatory potentials and ischemic processes in glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2006; 4:28-30. (In Russ.)].
21. Moskowitz A., Hansen R.M., Fulton A.B. ERG oscillatory potentials in infants. *Doc Ophthalmol* 2005; 110(2-3):265-270. doi:10.1007/s10633-005-1983-x.
22. Rangaswamy N.V., Zhou W., Harwerth R.S., Frishman L.J. Effect of experimental glaucoma in primates on oscillatory potentials of the slow-sequence mfERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(2):753-767.
23. May J.G., Ralston J.V., Reed J.L. et al. Loss in pattern-elicited electroretinograms in optic nerve dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1982; 93:418-422. doi:10.1016/0002-9394(82)90131-3.
24. Bobak P., Bodis Wollner I., Harnois C. et al. Pattern electroretinograms and visual-evoked potentials in glaucoma and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 1983; 96:72-83. doi:10.1016/0002-9394(83)90457-9.
25. Wanger P., Persson H.E. Pattern-reversal electroretinograms in unilateral glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24:749-753. doi:10.1007/978-94-009-7275-9_41.
26. Bach M., Hiss P., R ver J. Check-size specific changes of pattern electroretinogram in patients with early open-angle glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1988; 69:315-322. doi:10.1007/bf00154412.
27. Bach M., Speidel Fiaux A. Pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. *Doc Ophthalmol* 1989; 73:173-181. doi:10.1007/bf00155035.
28. Bayer A.U., Maag K.P., Erb C. Detection of optic neuropathy in glaucomatous eyes with normal standard visual fields using a test battery of short-wavelength automated perimetry and pattern electroretinography. *Ophthalmology* 2002; 109:1350-1361. doi:10.1016/s0161-6420(02)01100-4.
29. Garway Heath D.F., Holder G.E., Fitzke F.W. et al. Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:2213-2220.
30. Korth M., Horn F., Storck B. et al. The pattern-evoked electroretinogram (PERG): age-related alterations and changes in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 227:123-130. doi:10.1007/bf02169783.
31. Maddess T., James A.C., Goldberg I. et al. Comparing a parallel PERG, automated perimetry, and frequency-doubling thresholds. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:3827-3832.
32. Papst N., Bopp M., Schnaudigel O.E. The pattern evoked electroretinogram associated with elevated intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1984; 222:34-37. doi:10.1007/bf02133775.
33. Parisi V., Manni G., Centofanti M. et al. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology* 2001; 108:905-912. doi:10.1016/s0161-6420(00)00644-8.
34. Pfeiffer N., Tillmon B., Bach M. Predictive value of the pattern electroretinogram in highrisk ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34:1710-1715.
35. Porciatti V., Falsini B., Brunori S. et al. Pattern electroretinogram as a function of spatial frequency in ocular hypertension and early glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1987; 65:349-355. doi:10.1007/bf00149941.
36. Price M.J., Drance S.M., Price M. et al. The pattern electroretinogram and visual-evoked potential in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226:542-547. doi:10.1007/bf02169202.
37. Trick G.L., Bickler Bluth M., Cooper D.G. et al. Pattern reversal electroretinogram (PRERG) abnormalities in ocular hypertension: correlation with glaucoma risk factors. *Curr Eye Res* 1988; 7:201-206. doi:10.3109/02713688808995749.
38. Wanger P., Persson H.E. Pattern-reversal electroretinograms in ocular hypertension. *Doc Ophthalmol* 1985; 61:27-31. doi:10.1007/bf00143212.
39. Weinstein G.W., Arden G.B., Hitchings R.A. et al. The pattern electroretinogram (PERG) in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:923-928. doi:10.1001/archophth.1988.01060140069027.
40. Van den Berg T.J., Riemslag F.C., de Vos G.W. et al. Pattern ERG and glaucomatous visual field defects. *Doc Ophthalmol* 1986; 61:335-341. doi:10.1007/bf00142361.
41. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999; 415 с. [Shamshinova A.M., Volkov V.V. Funktsional'nye metody issledovaniya v oftalmologii. [Functional methods of research in ophthalmology.] M.: GEOTAR-Media, 1999; 415 p. (In Russ.)].
42. Arden G.B., Hogg C.R., Holder G.E. Gold foil electrodes: a two-center study of electrode reliability. *Doc Ophthalmol* 1994; 86:275-284. doi:10.1007/bf01203551.
43. Dawson W.W., Trick G.L., Litzkow C.A. Improved electrode for electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18:988-991.
44. Hess R.F., Baker C.L. Jr. Human pattern evoked electroretinogram. *J Neurophysiol* 1984; 51:939-951.
45. Zapf H.R., Bach M. The contrast characteristic of the pattern electroretinogram depends on temporal frequency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237:93-99. doi:10.1007/s004170050201.
46. Otto T., Bach M. Retest variability and diurnal effects in the pattern electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 1996; 92:311-323. doi:10.1007/bf02584085.
47. Bach M., Hawlina M., Holder G.E. et al. Standard for pattern electroretinography. *International Society for Clinical Electrophysiology of Vis Doc Ophthalmol* 2000; 101:11-18.
48. Holder G.E., Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *Br J Optalmol* 1987; 71:166-171. doi:10.1136/bjo.71.3.166.
49. Johnson M.A., Drum B.A., Quigley H.A. et al. Pattern-evoked potentials and optic nerve fiber loss in monocular laser-induced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30:897-907.
50. Bach M., Hoffman M.B. Update on the pattern electroretinogram in glaucoma. *Optom Vis Sci* 2008; 85(6):386-395. doi:10.1097/OPX.0b013e318177ebf3.
51. Hiss P., Fahl G. Veränderungen im Muster-Elektroretinogramm bei Glaukom und okulärer Hypertension sind reizfrequenzabhängig. *Fortschr Ophthalmol* 1991; 88:562-565.

52. Bach M., Gerling J., Geiger K. Optic atrophy reduces the pattern-electroretinogram for both fine and coarse stimulus patterns. *Clin Vis Sci* 1992; 7:327-333.
53. Ventura L.M., Porciatti V. Restoration of retinal ganglion cell function in early glaucoma after intraocular pressure reduction: a pilot study. *Ophthalmology* 2005; 112(1):20-27.
54. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G. et al. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1124-1136.
55. Rangaswamy N.V. et al. Effects of spectral characteristics of ganzfeld stimuli on the photopic negative response (PhNR) of the ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(10):4818-4828. doi:10.1167/iov.07-0218.
56. Machida S. et al. Photopic ERG negative response from amacrine cell signaling in RCS rat retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(1):442-452. doi:10.1167/iov.07-0291.
57. Machida S. et al. Photopic negative response of focal electroretinograms in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(12):5636-5644. doi:10.1167/iov.08-1946.
58. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G. The uniform field and pattern ERG in macaques with experimental glaucoma: removal of spiking activity. *Invest Ophthalmol* 2000; 41:2797-2810.
59. Viswanathan S., Viswanathan S., Frishman L.J., Van Alstine A.W., Lou X., Swanson W.H. Multifocal photopic negative responses (mfPhNR) of macaques and humans. *Invest Ophthalmol* 2009; 50:4758.
60. Chen H., Zhang M., Huang S., Wu D. The photopic negative response of flash ERG in nonproliferative diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* 2008; 117(2):129-135. doi:10.1007/s10633-008-9114-0.
61. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., Walters J.W. The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:514-522.
62. Rangaswamy N.V., Frishman L.J., Dorontheo E.U., Schiffman J.S., Bahrani H.M., Tang R.A. Photopic ERGs in patients with optic neuropathies: comparison with Primate ERGs after pharmacologic blockade of inner retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 3827-3837.
63. Drasdo N., Aldebasi Y.H., Chiti Z., Mortlock K.E., Morgan J.E., North R.V. The s-cone PHNR and pattern ERG in primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:1266-1272.
64. Machida S., Gotoh Y., Tobo Y., Ohtaki A., Kaneko M., Kurosaka D. Correlation between photopic negative response and retinal layer thickness and optic disc topography in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:2201-2207. doi: 10.1167/iov.07-0887.
65. North R.V., Jones A.L., Drasdo N., Wild J.M., Morgan J.E. Electrophysiological evidence of early functional damage in glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 1212-1216. doi: 10.1167/iov.09-3409.
66. Machida S., Kaneko M., Kurosaka D. Regional variations in correlation between photopic negative response of focal electroretinograms and ganglion cell complex in glaucoma. *Curr Eye Res* 2015; 40(4):439-449. doi:10.3109/02713683.2014.922196.
67. Kirkiewicz M., Lubiński W., Penkala K. Photopic negative response of full-field electroretinography in patients with different stages of glaucomatous optic neuropathy. *Doc Ophthalmol* 2016; 132(1): 57-65. doi:10.1007/s10633-016-9528-z.
68. Marmor M.F., Hood D., Keating D. et al. Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). *Doc Ophthalmol* 2003; 106:105-115.
69. Nagatomo A., Nao-i N., Maruiwa F., Arai M., Sawada A. Multifocal electroretinograms in normal subjects. *Jpn J Ophthalmol* 1998; 42(2):129-135.
70. Зольникова И.В. Мультифокальная электроретинография в норме. *Офтальмология* 2006; 3(3):60-66. [Zol'nikova I.V. Multifocal electroretinography in norm. *Ophthalmology* 2006; 3(3):60-66. (In Russ.)].
71. Шелудченко В.М. Введение в мультифокальный анализ электрического биопотенциала сетчатки. *Вестник офтальмологии* 2009; 1:8-13. [Sheludchenko V.M. Introduction to multifocal analysis of the electrical action potential of the retina. *Vestn Ophthalmol* 2009; 1:8-13. (In Russ.)].
72. Glybina I.V. Quantitative characteristics of second-order kernel (sok) of multifocal electroretinogram (mfERG) in different retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(13):5345.
73. Hasegawa S., Takagi M., Usui T., Takada R., Abe H. Waveform changes of the first-order multifocal electroretinogram in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(6):1597-1603.
74. Зуева М.В. Фундаментальная офтальмология: роль электрофизиологических исследований. *Вестник офтальмологии* 2014; 130(6):28-36. [Zueva M.V. Fundamental ophthalmology: the role of electrophysiological studies. *Vestn Ophthalmol* 2014; 130(6):28-36. (In Russ.)].
75. Зольникова И.В., Чудин А.В., Егорова И.В. Мультифокальные зрительные вызванные потенциалы в диагностической практике. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 3:99-105. [Zol'nikova I.V., Chudin A.V., Egorova I.V. Multifocal visual evoked potentials in diagnostic practice. *Russian Ophthalmological J* 2013; 3:99-105. (In Russ.)].
76. Odom J.V., Bach M., Barber C. et al. Visual evoked potentials standard. *Doc Ophthalmol* 2004; 108:115-123. doi:10.1023/b:doop.0000036790.67234.22.
77. Marx M.S., Bodis Wollner I., Lustgarten J.S. et al. Electrophysiological evidence that early glaucoma affects foveal vision. *Doc Ophthalmol* 1987; 67:281-301. doi:10.1007/bf00144282.
78. Parisi V. Neural conduction in the visual pathways in ocular hypertension and glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235:136-142. doi:10.1007/bf00941720.
79. Каменских Т.Г., Колбенева И.О. Роль лазерной ретинометрии и зрительных вызванных потенциалов в повышении информативности мониторинга первичной открытоугольной глаукомы при нормализованном внутриглазном давлении. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2006; 7(1):20-22. [Kamenskikh T.G., Kolbeneva I.O. The role of laser retinal tomography and visual evoked potentials in enhancing the informative value of monitoring of primary open-angle glaucoma with normalized intraocular pressure. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2006; 7(1):20-22. (In Russ.)].
80. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Ходак Н.А., Иртегова Е.Ю. Исследование биоэлектрической активности и регионарной гемодинамики при глаукоме. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2012; 3:91-94. [Kuryseva N.I., Kiseleva T.N., Khodak N.A., Irtegorova E.Yu. Study of bioelectric activity and regional hemodynamics in glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2012; 3: 91-94. (In Russ.)].
81. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Ходак Н.А., Иртегова Е.Ю. Исследование взаимосвязи показателей электроретинографии и регионарной гемодинамики глаза при глаукоме. *Национальный журнал глаукома* 2013; 2:5-9. [Kuryseva N.I., Kiseleva T.N., Khodak N.A., Irtegorova E.Yu. Study of interrelation between electroretinography and regional hemodynamics of the eye in glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 2:5-9. (In Russ.)].
82. Korth M.J., Jünemann A.M., Horn F.K. et al. Synopsis verschiedener sinnesphysiologischer Untersuchungen in der Glaukom-Frühdiagnose- Zeitliche und örtliche Kontrastempfindlichkeit, Helligkeits- und Farbkontrast-Muster-ERG, Blau-auf-gelb-VEP. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000; 216:360-368. doi:10.1055/s-2000-10582.
83. Johnson C.A., Spry P.G.D., Cioffi G.A. et al. Evaluation of a variety of visual function tests in ocular hypertension and early glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:104.
84. Spry P.G., Johnson C.A., Mansberger S.L. et al. Psychophysical investigation of ganglion cell loss in early glaucoma. *J Glaucoma* 2005; 14:11-19. doi:10.1097/01.jgg.0000145813.46848.b8.
85. Horn F.K., Jonas J.B., Budde W.M. et al. Monitoring glaucoma progression with visual evoked potentials of the blue-sensitive pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:1828-1834.
86. Tello C., De Moraes C.G.V., Prata T.S. et al. Repeatability of shortduration transient visual evoked potentials in normal subjects. *Doc Ophthalmol* 2010; 120:219-228. doi: 10.1007/s10633-010-9216-3.
87. Prata T.S., Lima V.C., De Moraes C.G.V. et al. Short duration transient visual evoked potentials in glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2012; 21:415-419. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182182551.

88. Odom J.V., Bach M., Barber C. et al. Visual evoked potential standard. *Doc Ophthalmol* 2004; 108:115-123.
89. Souza G.S., Gomes B.D., Saito C.A., da Silva Filho M., Silveira L.C. Spatial luminance contrast sensitivity measured with transient VEP: comparison with psychophysics and evidence of multiple mechanisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:3396-3404.
90. Morgan J.E. Selective cell death in glaucoma: does it really occur? *Br J Ophthalmol* 1994; 78:875-880.
91. Pillai C., Ritch R., Derr P., Gonzalez A., Kopko Cox L. et al. Sensitivity and specificity of short-duration transient visual evoked potentials (SD-tVEP) in discriminating normal from glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(4):2847-2852. doi:10.1167/iops.12-10097.
92. Prata T.S., Lima V.C., De Moraes C.G., Trubnik V., Derr P. et al. Short duration transient visual evoked potentials in glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2012; 21(6):415-420. doi:10.1097/IJG.0b013e3182182551.
93. Baseler H.A., Sutter E.E., Klein S.A. et al. The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 90:65-81.
94. Зольникова И.В., Шамшинова А.М. Мультифокальная электро-ретинография: происхождение и диагностическое значение. *Вестник офтальмологии* 2005; 121(3):47-50. [Zol'nikova I.V., Shamshinova A.M. Multifocal electroretinography: the origin and diagnostic value. *Vestn Oftalmol* 2005; 121(3):47-50. (In Russ.)].
95. Meigen T., Bach M. Electrophysiology in the diagnosis of glaucoma. In: *Glaucoma*. Eds. F. Grehn, R. Stamper. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2006; 73-90.
96. Chen C.S., Hood D.C., Zhang X. et al. Repeat reliability of the multifocal visual evoked potential in normal and glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2003; 12(5):399-408. doi:10.1097/00061198-200310000-00002.
97. Hood D.C., Ghadiali Q., Zhang J.C. et al. Contrast-response functions for multifocal visual evoked potentials: a test of a model relating V1 activity to multifocal visual evoked potentials activity. *J Vis* 2006; 24(5):580-593. doi:10.1167/6.5.4.
98. Hood D.C., Greenstein V.C. Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22(2):201-251. doi:10.1016/s1350-9462(02)00061-7.
99. Hood D.C., Thienprasiddhi P., Greenstein V.C. et al. Detecting early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(2):492-498. doi:10.1167/iops.03-0602.
100. Ketner S., De Moraes C.G., Teng C.C. et al. Beta-zone parapapillary atrophy and multifocal visual evoked potentials in eyes with glaucomatous optic neuropathy. *Doc Ophthalmol* 2011; 123(1):43-50. doi:10.1007/s10633-011-9280-3.
101. Klistorner A., Garrick R., Paine M. et al. Relationship between chronic demyelination of the optic nerve and short term axonal loss. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(3):311-314. doi:10.1136/jnnp-2011-300928.
102. Kolbe S., Bajraszewski C., Chapman C. et al. Diffusion tensor imaging of the optic radiations after optic neuritis. *Hum Brain Mapp* 2012; 33(9):2047-2061. doi:10.1002/hbm.21343.
103. Kolbe S., Chapman C., Nguyen T. et al. Optic nerve diffusion changes and atrophy jointly predict visual dysfunction after optic neuritis. *Neuroimage* 2009; 45(3):679-686. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.12.047.
104. Laron M., Cheng H., Zhang B. et al. Comparison of multifocal visual evoked potential, standard automated perimetry and optical coherence tomography in assessing visual pathway in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2010; 16(4):412-426. doi:10.1177/1352458509359782.
105. Martins A., Balachandran C., Klistorner A.I. et al. Effect of pupil size on multifocal pattern visual evoked potentials. *Clin Exp Ophthalmol* 2003; 31(4):354-356. doi:10.1046/j.1442-9071.2003.00669.x.
106. Nakamura M., Ishikawa K., Nagai T., Negi A. Receiver-operating characteristic analysis of multifocal VEPs to diagnose and quantify glaucomatous functional damage. *Doc Ophthalmol* 2011; 123(2):93-108. doi:10.1007/s10633-011-9285-y.
107. Punjabi O.S., Stamper R.L., Bostrom A.G. et al. Topographic comparison of the visual function on multifocal visual evoked potentials with optic nerve structure on Heidelberg retinal tomography. *Ophthalmology* 2008; 115(3):440-446. doi:10.1016/j.optha.2007.10.025.
108. Rodarte C., Hood D.C., Yang E.B. et al. The effects of glaucoma on the latency of the multifocal visual evoked potential. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(9):1132-1136. doi:10.1136/bjo.2006.095158.
109. Xin D., Greenstein V.C., Ritch R. et al. A comparison of functional and structural measures for identifying progression of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(1):519-526. doi:10.1167/iops.10-5174.
110. Weizer J.S., Musch D.C., Niziol L.M., Khan N.W. Multifocal visual evoked potentials for early glaucoma detection. *Ophthalmic Surg Lasz Imag* 2012; 43(4):335-340. doi:10.3928/15428877-20120618-07.
111. Odom J.V., Bach M., Brigell M. et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials — (2009 update). *Doc Ophthalmol* 2010; 120(1):111-119. doi:10.1007/s10633-009-9195-4.
112. Arvind H., Graham S., Leaney J. et al. Identifying preperimetric functional loss in glaucoma: a blue-on-yellow multifocal visual evoked potentials study. *Ophthalmology* 2009; 116(6):1134-1141. doi:10.1016/j.ophtha.2008.12.041.
113. Arvind H., Klistorner A., Grigg J., Graham S.L. Low-luminance contrast stimulation is optimal for early detection of glaucoma using multifocal visual evoked potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(6):3744-3750. doi:10.1167/iops.10-6057.
114. Sample P.A., Weinreb R.N., Boynton R.M. Blue-on-yellow color perimetry. *ARVO Abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27:159.
115. Goldberg I., Graham S.L., Klistorner A.I. Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous field loss. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:29-39. doi:10.1016/s0002-9394(01)01294-6.
116. Marmor M.F. Standard for clinical electro-oculography. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:601-604. doi:10.1001/archophth.1993.01090050035023.
117. Зольникова И.В., Рогатина Е.В., Орловская Л.С., Пономарева Е.Н. Мультифокальная, макулярная и паттерн-ЭРГ при вителлиформной макулодистрофии Беста. *Офтальмология* 2006; 3(2):29-36. [Zol'nikova I.V., Rogatina E.V., Orlovskaya L.S., Ponomareva E.N. Multifocal, macular and pattern ERG in Best vitelliform macular degeneration.] *Ophthalmology* 2006; 3(2):29-36. (In Russ.)].

Поступила 25.05.2016