

Паттерн-электроретинограмма в дифференциальной диагностике офтальмогипертензии и первичной открытоугольной глаукомы

Тур Е.В., к.м.н., доцент кафедры глазных болезней¹;

Кожевникова Т.Ю., врач-офтальмолог².

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 64.

²ООО «Медицинская организация «Оптик-Центр», 454007, Российская Федерация, Челябинск, ул. 40-летия Октября, 15.

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

Для цитирования: Тур Е.В., Кожевникова Т.Ю. Применение паттерн-электроретинограммы для дифференциальной диагностики офтальмогипертензии и первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2023; 22(1):25-34.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить применимость паттерн-электроретинографии (ПЭРГ) для дифференциальной диагностики офтальмогипертензии и впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) начальной стадии.

МЕТОДЫ. Проспективное нерандомизированное когортное исследование. Включали пациентов старше 35 лет с впервые выявленной офтальмогипертензией и ПОУГ начальной стадии хотя бы на одном глазу. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование и выполняли комплекс дополнительных методов, применяемых для диагностики ПОУГ: пахиметрию, исследование биомеханических свойств роговицы (Ocular Response Analyser, Reichert), пороговую статическую периметрию (Octopus 900, Haag-Streit Diagnostics), оптическую когерентную томографию (ОКТ) диска зрительного нерва (ДЗН) и макулярной области (OCT Triton Plus 3000, Topcon) и ПЭРГ (Diopsys Nova, Diopsys Inc.). Анализировали данные обоих глаз всех включенных пациентов (12 глаз в группе офтальмогипертензии и 26 глаз в группе ПОУГ). Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета программ StatPlus:mac (StatPlus Inc., Тайвань).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Мы получили статистически значимые отличия показателей ПЭРГ устойчивого состояния по протоколу PERG-24 (магнитуды, магнитуды D — учитывающей

значение магнитуды и изменчивости фазы ответа на протяжении всего теста — и их обратного отношения, определенных при контрастностях паттерна 100% и 85%) между исследуемыми группами при сопоставимом уровне внутриглазного давления, толщины роговицы, показателей ее биомеханических свойств и сопоставимых величинах периметрических индексов, средней толщины слоя нервных волокон сетчатки и комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) по данным ОКТ. При этом все показатели ПЭРГ в группе пациентов с офтальмогипертензией находились в пределах нормы, а отдельные показатели ПЭРГ в группе пациентов с ПОУГ имели отклонения от нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ПЭРГ устойчивого состояния может являться дополнительной объективной методикой раннего выявления нарушений в функционировании ГКС, позволяющей провести дифференциальную диагностику офтальмогипертензии без повреждения ГКС и ПОУГ в начальной стадии. Кроме того, динамическое проведение ПЭРГ устойчивого состояния у лиц с офтальмогипертензией может позволить в более ранние сроки выявить начавшуюся гибель ГКС, т.е. развитие ПОУГ, чем компьютерная периметрия и ОКТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: паттерн-электроретинограмма, ПЭРГ, первичная открытоугольная глаукома, офтальмогипертензия.

Для контактов:

Тур Елена Владимировна, e-mail: elenavtur@gmail.com

ORIGINAL ARTICLE

Pattern-electroretinogram in the differential diagnosis of ocular hypertension and primary open-angle glaucoma

TUR E.V., Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Academic Department of Eye Diseases¹;
KOZHEVNIKOVA T.YU., ophthalmologist².

¹South-Ural State Medical University, 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092;

²ООО Медическая организация "Оптик-Центр", 15 on 40-Letiya Oktyabrya St., Chelyabinsk, Russian Federation, 454007.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Tur E.V., Kozhevnikova T.Yu. Pattern-electroretinogram in the differential diagnosis of ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2023; 22(1):25-34.

Abstract

PURPOSE. To evaluate the clinical utility of pattern electroretinography (PERG) in the differential diagnosis of ocular hypertension and newly diagnosed primary open-angle glaucoma (POAG) of the initial stage.

METHODS. This prospective non-randomized cohort study included patients over the age of 35 years with newly diagnosed ocular hypertension and initial stage POAG in at least one eye. All patients underwent a standard ophthalmological examination, as well as a complex of additional methods used to diagnose POAG: pachymetry, examination of the biomechanical properties of the cornea (Ocular Response Analyzer, Reichert), standard automated perimetry (SAP) (Octopus 900, Haag-Streit Diagnostics), optical coherence tomography (OCT) of the optic nerve head (ONH) and macular area (OCT Triton Plus 3000, Topcon) and PERG (Diopsys Nova, Diopsys, Inc.). Data from both eyes of all included patients were analyzed (12 eyes in the ocular hypertension group and 26 eyes in the POAG group). Statistics was calculated using the StatPlus:mac Software package (StatPlus Inc., Taiwan).

RESULTS. During this study we recorded statistically significant differences in steady-state PERG parameters according to the PERG-24 protocol (magnitude, magnitude D —

taking into account the magnitude and variability of the response phase throughout the test — and their reverse ratio, determined at pattern contrasts of 100% and 85%) between the groups of patients with newly diagnosed ocular hypertension and newly diagnosed initial stage POAG with a comparable level of intraocular pressure, corneal thickness, biomechanical properties and comparable perimetric indices, as well as the average thickness of the retinal nerve fiber layer and the ganglion cell complex according to OCT data. At the same time, all PERG parameters in the ocular hypertension group were within the normal range, while individual PERG parameters in the POAG group had deviations from the normal.

CONCLUSION. Steady-state PERG may be an additional objective method for early detection of disorders in the functioning of retinal ganglion cells (RGCs), which allows differential diagnosis of ocular hypertension without damage of RGCs and initial stage POAG. In addition, dynamic examination with steady-state PERG of individuals with ocular hypertension may allow early detection of the onset of retinal ganglion cells death, i.e. the development of POAG, than with SAP and OCT.

KEYWORDS: pattern-electroretinogram, PERG, primary open-angle glaucoma, ocular hypertension.

Глаукома представляет собой оптическую нейрооптикопатию, связанную с прогрессирующей потерей ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [1]. Учитывая сложные механизмы повреждения как ГКС, так и их аксонов, и отсутствие симптомов на протяжении длительного времени, глаукому можно считать одним из самых трудно диагностируемых заболеваний сетчатки и зрительного нерва. Структурное повреждение ГКС может предшествовать функциональным нарушениям, частично объясняя бессимптомный характер заболевания и трудности в создании метода диагностики с адекватными уровнями чувствительности и специфичности, особенно при ранней глаукоме. Известно, что прежде чем будет поставлен диагноз первичной

открытоугольной глаукомы (ПОУГ), предрасполагающее состояние — офтальмогипертензия — может существовать до 10 лет [2, 3]. Компьютерная периметрия и оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяют получить важную информацию о состоянии ГКС и их аксонов при глаукоме, но даже современные комбинированные подходы к оценке структурно-функционального состояния сетчатки и зрительного нерва не обеспечивают должную точность диагностики не менее чем в 15% случаев глаукомы без явных признаков нарушений полей зрения [4]. Клиническое электрофизиологическое исследование сетчатки и зрительного нерва является важным методом, который предоставляет дополнительную информацию о состоянии каждого

из звеньев проводящего пути зрительного анализатора. Используя различные протоколы, направленные на обнаружение электрических сигналов от отдельных популяций клеток сетчатки, можно оценить функциональное состояние отдельно фоторецепторов, биполярных клеток и ГКС. В настоящее время в качестве дополнительных диагностических инструментов, направленных на диагностику глаукомной оптической нейропатии (ГОН), предлагаются новые электрофизиологические системы и протоколы для раннего выявления нарушения функционирования ГКС. Данные литературы свидетельствуют о том, что среди всех методов функциональной диагностики наибольшей специфичностью и чувствительностью при глаукоме обладает паттерн-электроретинография (ПЭРГ) [5–8], являющаяся мерой электрической активности популяции ГКС центральной части сетчатки (более 40% от общей популяции ГКС) в ответ на надпороговый стимул [7]. Важно подчеркнуть, что при глаукоме изменения показателей ПЭРГ возникают до появления нарушений в диске зрительного нерва (ДЗН) или перипапиллярной сетчатке.

Материал и методы

Было проведено проспективное нерандомизированное когортное исследование, целью которого являлась оценка применимости ПЭРГ для дифференциальной диагностики офтальмогипертензии и впервые выявленной ПОУГ начальной стадии.

Исследование проводилось в клинике ООО «Медицинская организация «Оптик-Центр», г. Челябинск. В исследование включали пациентов с впервые выявленной офтальмогипертензией и ПОУГ начальной стадии хотя бы на одном глазу в возрасте старше 35 лет. Отбирали только пациентов с имеющимися данными о нормальном (менее 21 мм рт.ст. по данным бесконтактной тонометрии) уровне ВГД за последний год.

Критериями исключения являлись наличие иных видов глауком, ПОУГ развитой, далекозашедшей и терминальной стадий, наличие помутнений оптических сред, затрудняющих визуализацию глазного дна (рубцов, дистрофий роговицы, птеригиума, катаракты 3-5 степени по Buratto, выраженных помутнений стекловидного тела), кераторефракционная хирургия в анамнезе, наличие миопии высокой степени (более 6 диоптрий), наличие острых воспалительных заболеваний переднего отрезка и воспалительных заболеваний заднего отрезка и зрительного нерва в анамнезе, наличие изменений на глазном дне, затрудняющих оценку ДЗН по данным ОКТ (миопический конус, стафилома, косой вход ДЗН, витреопапиллярный тракционный синдром), наличие дистрофических и нейродегенеративных изменений сетчатки и зрительного нерва, эпилептические расстройства, сахарный диабет в анамнезе. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, включавшее в себя визометрию, рефракто- и кератометрию, тонометрию, гониоскопию, биомикроскопию, офтальмоскопию

в условиях медикаментозного мидриаза (1% раствор тропикамида, капли глазные) с помощью высок dioптрийных линз, а также выполняли комплекс дополнительных методов, применяемых для диагностики ПОУГ: пахиметрию, исследование биомеханических свойств роговицы, пороговую статическую периметрию, ОКТ комплекса ганглиозных клеток (КГК) и макулярной области и ПЭРГ.

Пахиметрию, рефракто- и кератометрию выполняли на автоматическом рефрактокератопахиметре с функцией тонометрии Tonoref III (Nidek, Япония).

Исследование биомеханических свойств роговицы и тонометрию выполняли на Ocular Response Analyser (ORA) (Reichert, США), оценивали уровень ВГД по Гольдману (ВГД_Г), роговично-компенсированное ВГД (ВГД_{рк}), корнеальный гистерезис (КГ), фактор резистентности роговицы (ФРП). Качество проведенного исследования оценивали по автоматическому критерию Waveform Score (WS) (в расчет принимали исследования с показателем более 7) и форме корнеограммы.

Статическую периметрию проводили на автоматическом компьютерном периметре Octopus 900 (Haag-Streit Diagnostics, Швейцария) в пороговом режиме (TOP) способом стандартной автоматической периметрии с использованием анатомически ориентированной программы G-program, в которой стимулы в решетке расположены соответственно ходу пучков нервных волокон сетчатки и исследуется площадь 30 градусов от точки фиксации, с адекватной коррекцией аномалий рефракции и нарушений аккомодации (пресбиопии). Учитывали исследования с показателями качества — ложноположительными и ложноотрицательными ответами — не более 33%. Для постановки диагноза анализировали изменения полей зрения по графику вероятности дефекта (Probabilities). Изменения полей зрения при раннем глаукомном повреждении считали наличие группы из трех или более не краевых точек со снижением светочувствительности до уровня $p < 5\%$ и одной точки со снижением светочувствительности до уровня $p < 1\%$, периметрический индекс — средняя потеря светочувствительности (MD) — менее 6 дБ [9, 10]. Также учитывали результаты кластерного анализа, обладающие высокой специфичностью для выявления глаукомных повреждений [11]. При статистической обработке результатов учитывали периметрические индексы: среднюю потерю светочувствительности (MD), среднее квадратичное отклонение (sLV), характеризующее равномерность зрительного холма, глубину диффузного снижения светочувствительности (дефекта) (DD), глубину локального снижения светочувствительности (дефекта) (LD).

ОКТ ДЗН и макулярной области проводили на томографе OCT Triton Plus 3000 (Topcon, Япония) по протоколу 3D Wide (скан 12,0×9,0 мм — 512×256) в условиях медикаментозного мидриаза (1% раствор тропикамида, капли глазные). Для постановки диагноза учитывали параметры, обладающие максимальной информативностью в ранней диагностике

ПОУГ: наличие секторальных изменений перипапиллярных нервных волокон со снижением толщины до уровня 95% вероятности («красный сектор») в более чем 1 секторе на диаграмме распределения толщины СНВС по часовой шкале, межокулярную разницу толщины СНВС более 6 мкм [12], наличие локальных участков снижения толщины ГКС. Учитывали исследования с показателем качества сканирования более 30. При статистической обработке результатов в анализ включали среднюю толщину СНВС, толщину СНВС отдельно в верхнем и нижнем сегменте, толщину КГК отдельно в верхнем и нижнем сегменте.

ПЭРГ выполняли с помощью системы для проведения электрофизиологических исследований органа зрения Diopsys Nova (Diopsys, Inc. США) по протоколу Diopsys PERG-24. В данном протоколе используется ПЭРГ устойчивого состояния для объективной количественной оценки функции ГКС. Паттерн данного протокола предназначен для оценки центрального 24° поля зрения и состоит из 64 горизонтальных белых и черных линий в равной пропорции. Исследование проводилось при двух вариантах контрастности паттерна — 100% (средняя освещенность — 102,1 кд/м²) и 85% (средняя освещенность — 112,3 кд/м²), частота мелькания паттерна 15 Гц, длительность теста составляла 25 секунд при 100% контрастности и 25 секунд при 85% контрастности паттерна. Пациента усаживали на расстоянии 60,96 см (24 дюйма) от монитора в затемненной комнате. На предварительно обработанную с помощью специальных средств (салфетки, очищающий гель) и по инструкции производителя данной системы кожу лба и нижних век пациента размещали одноразовые электроды. Неисследуемый глаз закрывали окклюдером, исследуемым глазом пациента просили фиксировать красный крест в центре монитора. Нарушения рефракции и аккомодации корригировали оптимальным образом для достижения наилучшей остроты зрения на расстояние 60,96 см (24 дюйма). По результатам обследования для каждого глаза были получены 5 показателей: магнитуда (Mag) — усредненная логарифмическая величина амплитуд всех ответов ГКС на стимул ПЭРГ, измеряемая в микровольтах (мкВ); магнитуда D (MagD) — магнитуда, учитывающая изменчивость фазы ответов на протяжении всего тестирования, чем выше значение показателя и чем ближе это значение к значению магнитуды (Mag), тем ниже фазовая изменчивость на протяжении теста, данный показатель снижается при дисфункции ГКС; обратное отношение магнитуды D и магнитуды (MagD/Mag) — воспроизводимость фазового ответа из теста в тест, диапазон значений составляет от 0,0 до 1,0, при этом, чем ближе значение к 1,0, тем ниже фазовая изменчивость на протяжении теста, снижается при нарушении функции ГКС; отношение сигнал-шум (ОСШ) — отношение силы сигнала на частоте 15 Гц, используемого для ПЭРГ-анализа, к среднему уровню окружающего электрического шума в помещении, измеряется в децибелах (дБ). Низкое значение

ОСШ может быть связано либо с выраженной дисфункцией клеток сетчатки, либо указывать на загрязнение электрическим шумом, не связанным с ПЭРГ-сигналом, например, при неправильном подключении датчиков. Ввиду того, что в настоящее исследование включали пациентов с начальными проявлениями ГОН, не предполагающими значительного снижения уровня ОСШ, мы использовали данный параметр для оценки качества исследования совместно со структурой волны, линейчатой диаграммой и диаграммой распределения частот. Пятый показатель — артефакты — электрические сигналы высокого напряжения, выявленные при записи ПЭРГ, причинами которых обычно являются моргание и движения глаз, эти сигналы исключаются из итогового анализа данных ПЭРГ и обработке подвергаются только релевантные сигналы ПЭРГ. При проведении исследования мы добивались показателя количества артефактов не более 1. В статистический анализ включали данные по трем показателям (Mag, MagD и MagD/Mag) в обоих вариантах контрастности паттерна (100% и 85%).

ПОУГ начальной стадии диагностировали при наличии характерных изменений полей зрения по данным пороговой статической периметрии и изменений ДЗН и КГК по данным ОКТ, открытого угла передней камеры по данным гониоскопии и отсутствии каких-либо вторичных причин ГОН. Повышенное ВГД по Гольдману (более 21 мм.рт.ст.), «тонкую» роговицу (менее 555 мкм) и сниженный КГ (менее 10,0 мм рт.ст.) рассматривали как дополнительные факторы риска ПОУГ. Офтальмогипертензию определяли как состояние, при котором имеется повышенное ВГД (по Гольдману более 21 мм рт.ст.), но отсутствуют характерные изменения полей зрения, ДЗН и КГК.

Анализировали данные обоих глаз всех включенных пациентов. Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета программ StatPlus:mac (StatPlus Inc., Тайвань). Количественные показатели обработаны методами описательной статистики и представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ($M \pm m$). С учетом малых размеров выборки и ненормального распределения признаков использовали методы непараметрической статистики. Межгрупповые сравнения проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни (для интервальных данных) или точного критерия Фишера (для номинальных данных). О взаимосвязи переменных (показателей периметрии, ОКТ ДЗН и КГК с показателями ПЭРГ) судили по коэффициенту Спирмена. Проверка статистических гипотез выполнялась при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Таким образом, с учетом критериев включения и невключения в период с сентября 2021 по сентябрь 2022 в исследование было включено 19 пациентов: 6 пациентов (женщины [100%], 12 глаз), средний возраст $63,0 \pm 4,36$ года) с впервые выявленной

офтальмогипертензией и 13 пациентов (5 мужчин [38%] и 8 женщин [62%], средний возраст $63,42 \pm 2,96$ года, 26 глаз) с впервые выявленной ПОУГ. Демографические характеристики и характеристики офтальмологического статуса сформированных групп представлены в табл. 1.

Группы статистически не отличались по возрасту, но отличались по половому составу: группу пациентов с офтальмогипертензией составляли исключительно женщины. Максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) у всех пациентов была равна 1,0. Толщина роговицы, офтальмотонус и показатели биомеханических свойств роговицы были сопоставимы в обеих группах. Пациенты с ПОУГ характеризовались более выраженным снижением светочувствительности сетчатки по данным компьютерной периметрии, чем пациенты с офтальмогипертензией, однако межгрупповые различия не достигали статистической значимости. Морфометрические параметры ДЗН и КГК по данным ОКТ также были хуже у пациентов с ПОУГ, однако по большинству показателей различия не достигали значимости. Были получены различия только для показателя толщины СНВС в нижнем сегменте ДЗН: $132,13 \pm 3,06$ мкм в группе офтальмогипертензии против $113,27 \pm 4,74$ мкм в группе ПОУГ ($p=0,02$). Как показали ряд авторов, ранние изменения СНВС при глаукоме начинаются именно в нижнем сегменте [13, 14].

Были получены статистически значимые различия по всем показателям ПЭРГ (магнитуда, магнитуда D и их обратное отношение) на обе контрастности паттерна (100% и 85%). Все показатели на обе контрастности паттерна были выше в группе пациентов с офтальмогипертензией по сравнению с аналогичными показателями в группе пациентов с ПОУГ. Кроме того, при анализе каждого протокола ПЭРГ пациентов из группы офтальмогипертензии было установлено, что у всех пациентов данной группы форма волны ПЭРГ устойчивого состояния представляет собой синусоиду, состоящую из трех относительно равноудаленных пиков (содержит только компонент N95), что соответствует нормальной форме волны (рис. 1). Все показатели ПЭРГ (магнитуда, магнитуда D, их обратное отношение) пациентов данной группы находились в «зеленой» зоне референсного диапазона значений, т.е. в зоне нормы при автоматическом сопоставлении с нормативной базой, имеющейся в системе для проведения электрофизиологических исследований органа зрения Diopsy Nova. При анализе протоколов ПЭРГ пациентов с впервые выявленной ПОУГ мы наблюдали нарушение синусоидальной формы волны (рис. 2), числовые показатели ПЭРГ находились преимущественно в «желтой» и «красной» зонах, что соответствует пограничным и сниженным значениям в соответствии с нормативной базой используемой электрофизиологической системы. Лишь отдельные показатели у некоторых пациентов с впервые выявленной ПОУГ могли находиться в «зеленой» зоне.

Изучение взаимосвязей показателей статической компьютерной периметрии, ОКТ ДЗН и ГКС, отражающие функциональное и структурное состояние ДЗН и ГКС, и показателей ПЭРГ, отражающих биоэлектрическую активность ГКС, проводили отдельно в каждой сформированной группе. В группе «офтальмогипертензия» были выявлены следующие статистически значимые корреляции: высокая положительная связь величины отношения MagD/Mag при контрастности паттерна 85% со средней толщиной СНВС ($rs=0,8$; $p=0,019$), толщиной КГК в верхнем сегменте ($rs=0,9$; $p=0,007$) и толщиной КГК в нижнем сегменте ($rs=0,8$; $p=0,008$); сильная положительная связь отношения MagD/Mag при контрастности паттерна 100% с толщиной СНВС в верхнем сегменте ($rs=0,8$; $p=0,01$). Других статистически значимых взаимосвязей между изучаемыми параметрами в группе пациентов с офтальмогипертензией в нашем исследовании выявлено не было.

В группе ПОУГ получены статистически значимые корреляционные взаимосвязи величины отношения MagD/Mag при контрастности паттерна 85% со всеми анализируемыми периметрическими индексами: заметная отрицательная связь со средней потерей светочувствительности (MD) ($rs=-0,56$; $p=0,007$), умеренная отрицательная взаимосвязь со среднеквадратичным отклонением (sLV), характеризующим равномерность зрительного холма ($rs=-0,46$; $p=0,03$), умеренная отрицательная взаимосвязь с показателем глубины диффузного снижения светочувствительности (DD) ($rs=-0,48$; $p=0,02$) и заметная отрицательная взаимосвязь с показателем глубины локального снижения светочувствительности (LD) ($rs=-0,55$; $p=0,009$). Также выявлена умеренная отрицательная связь показателя отношения MagD/Mag при контрастности паттерна 100% с периметрическими индексами sLV ($rs=-0,46$; $p=0,03$) и LD ($rs=-0,45$; $p=0,04$). При анализе взаимосвязи показателей структурной целостности ДЗН и КГК с показателями ПЭРГ в группе ПОУГ выявлена статистически значимая заметная положительная взаимосвязь только отношения MagD/Mag при контрастности паттерна 85% и средней толщины СНВС ($rs=0,65$; $p=0,001$) и толщины СНВС в нижнем сегменте ($rs=0,63$; $p=0,002$). С толщиной КГК статистически значимых взаимосвязей выявлено не было.

Ни в одной из групп не было получено статистически значимых взаимосвязей изучаемых показателей статической компьютерной периметрии, ОКТ ДЗН и КГК с величиной магнитуды и магнитуды D.

В обеих сформированных группах пациентов наблюдались статистически значимые взаимосвязи периметрических индексов и показателей толщины СНВС только с отношениями магнитуды D/магнитуды при контрастности паттерна 85% и 100%, но не с абсолютными значениями магнитуды и магнитуды D.

Таким образом, в настоящем исследовании мы получили статистически значимые отличия показателей, определяемых с помощью системы для проведения электрофизиологических исследований органа зрения Diopsy Nova по протоколу ПЭРГ

Таблица 1. Демографические характеристики и характеристики офтальмологического статуса пациентов сформированных групп.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of study patients by group.

Параметр / Parameter	Офтальмогипертензия Ocular hypertension N = 6 (12 глаз / eyes)	ПОУГ I / POAG I N = 13 (26 глаз / eyes)	p
Демографические показатели / Demographic features			
Возраст, лет / Age, years	63,0±4,36	63,42±2,96	0,78
Пол (мужской / женский) / Sex (male / female)	0 / 6	5 / 8	–
Клинические данные / Clinical features			
МКОЗ, десятичная дробь / BCVA, decimal	1,0	1,0	–
ВГДг, мм рт.ст. / IOPg, mm Hg	23,59±1,81	21,22±1,17	0,24
ВГДрк, мм рт.ст. / IOPsc, mm Hg	23,78±1,68	21,29±1,46	0,28
Показатели пахиметрии и биомеханических свойств роговицы Pachymetry and biomechanical properties of the cornea			
ЦТР, мкм / CCT, μ m	546,8±22,5	549,8±25,9	0,79
КГ, мм рт.ст. / CH, mm Hg	9,65±0,16	9,76±0,51	0,81
ФРР, мм рт.ст. / CRF, mm Hg	12,21±0,46	11,59±0,25	0,22
Периметрические индексы / Global perimetric indices			
MD, дБ (dB)	1,85±0,80	2,97±0,65	0,34
SLV, дБ (dB)	2,83±0,47	3,32±0,44	0,53
DD, дБ (dB)	0,93±0,49	1,57±0,34	0,32
LD, дБ (dB)	1,89±0,53	2,52±0,47	0,43
Толщина СНВС / RNFL thickness			
Средняя толщина, мкм / Average thickness, μ m	103,38±2,70	94,36±2,90	0,06
В верхнем сегменте, мкм / Superior segment, μ m	126,38±5,77	112,64±4,07	0,09
В нижнем сегменте, мкм / Inferior segment, μ m	132,13±3,06	113,27±4,74	0,02
Толщина КГК / GCC thickness			
В верхнем сегменте, мкм / Superior segment, μ m	206,63±5,84	198,59±4,58	0,35
В нижнем сегменте, мкм / Inferior segment, μ m	204,63±5,37	193,50±6,03	0,30
ПЭРГ / PERG			
Магнитуда 100%, мкВ / Magnitude 100%, μ V	2,25±0,24	1,45±0,11	0,001
Магнитуда 85%, мкВ / Magnitude 85%, μ V	1,88±0,17	1,37±0,12	0,011
Магнитуда D 100% / Magnitude D 100%	2,02±0,21	1,00±0,13	0,001
Магнитуда D 85% / Magnitude D 85%	1,71±0,18	0,91±0,11	0,001
Магнитуда D / магнитуда 100% Magnitude D / magnitude 100%	0,90±0,01	0,65±0,05	0,005
Магнитуда D / магнитуда 85% Magnitude D / magnitude 85%	0,90±0,02	0,64±0,05	0,001

Примечания:

- 1) Показатель пола представлен количеством человек, все остальные показатели представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ($M \pm m$);
- 2) Межгрупповые сопоставления проведены с использованием U-критерия Манна-Уитни (для интервальных показателей) и точного критерия Фишера (для номинальных показателей).

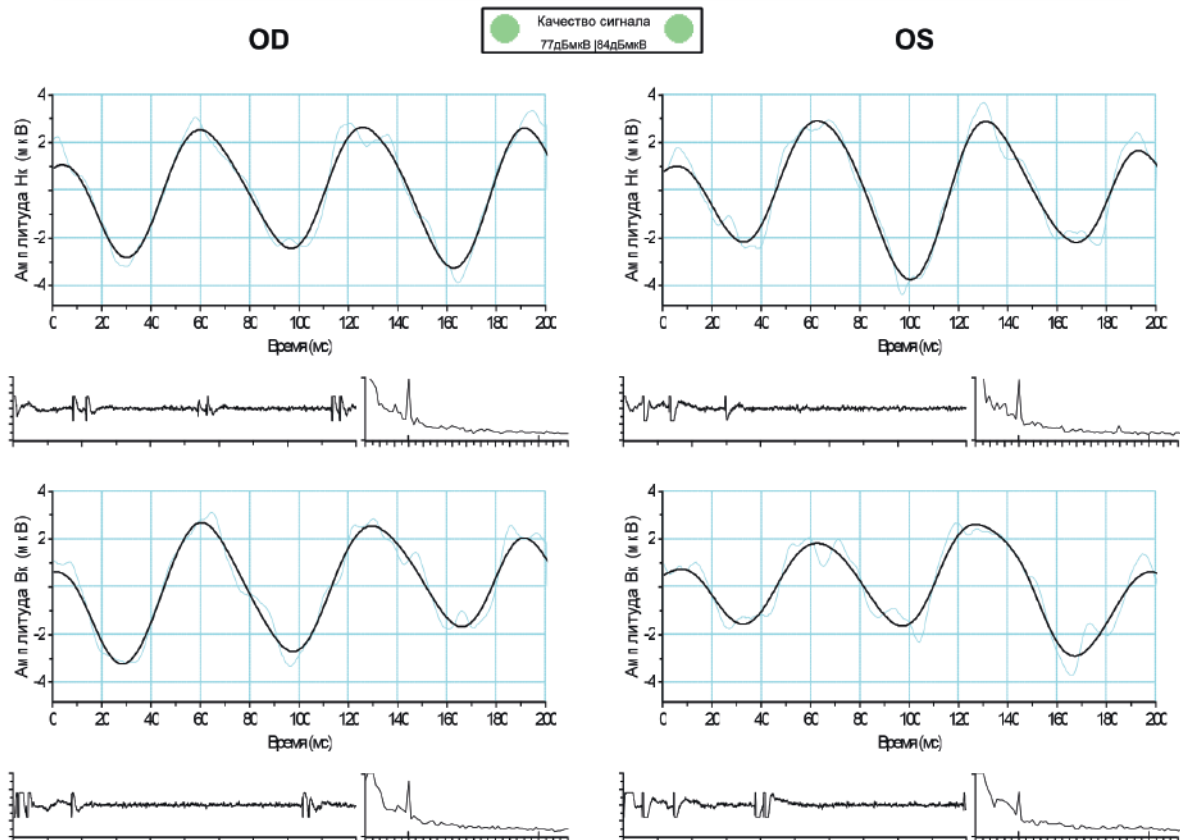
Notes:

- 1) Sex is shown in absolute number of individuals, arithmetic mean with standard deviation ($M \pm m$) is shown for all other parameters;
- 2) Intragroup comparisons were done using Mann-Whitney U-test (for interval parameters) and Fisher's exact test (for nominal parameters).

DIOPSYS[®] PERG-24

PATTERN ELECTRORETINOGRAPHY

Фамилия: _____ Дата рождения: _____
 Имя: _____ Возраст: 70
 Номер пациента: _____ Пол: _____
 Дата обследования: 20/10/2021 OD: МКОЗ: 1.00
 Время обследования: 03:54:55 OS: МКОЗ: 1.00



Параметр	OD 100%	OD 85%	OS 100%	OS 85%
Уровень (мкВ)	3.20	2.66	2.87	2.13
Величина D	2.81	2.54	2.68	1.94
Величина D/Коэф. усиления	0.88	0.95	0.93	0.91
ОСШ (дБ)	9.9	8.6	9.2	9.2
Артефакты	1	0	0	1

Tradomed - NOVA 4 - 10695

Комментарии:- Размер решетки: 64

Подпись:

Диагноз - ответственность врача. ПЭРГ записана с помощью запатентованных электродов Diopsys.
 Авторские права (c)2021 Diopsys, Inc. Все права защищены. Версия ПО: 2.19.8942m2

(4,4,3,4)

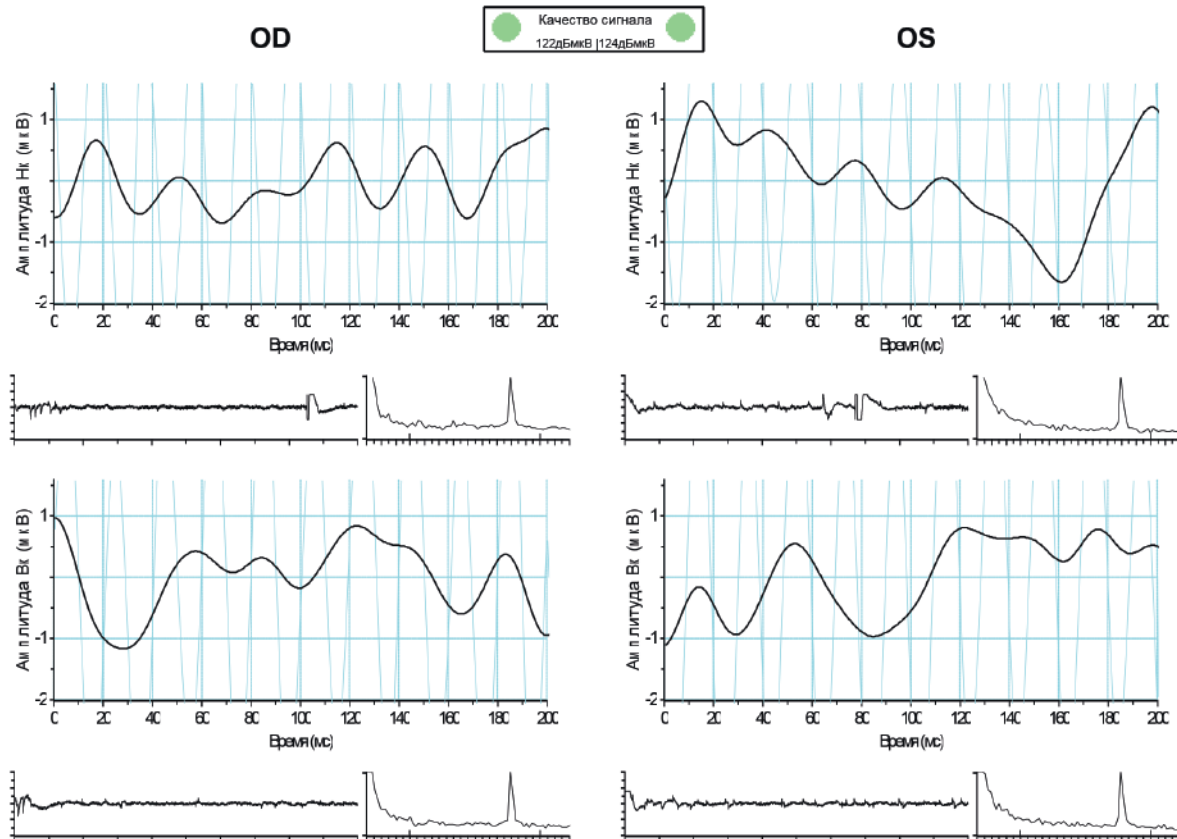
Рис. 1. Протокол ПЭРГ пациента с офтальмогипертензией.

Fig. 1. PERG protocol of a patient with ocular hypertension.

DIOPSYS[®] PERG-24

PATTERN ELECTRORETINOGRAPHY

Фамилия: _____ Дата рождения: _____
 Имя: _____ Возраст: 72
 Номер пациента: _____ Пол: _____
 Дата обследования: 06/09/2021 OD: -2.50 МКОЗ: 1.00
 Время обследования: 03:58:54 OS: -0.75 МКОЗ: 1.00



Параметр	OD 100%	OD 85%	OS 100%	OS 85%
Уровень (мкВ)	0.69	0.88	0.89	0.80
Величина D	0.07	0.50	0.28	0.46
Величина D/Коэф. усиления	0.10	0.56	0.31	0.57
ОСШ (дБ)	0.3	2.7	0.3	0.3
Артефакты	0	0	1	0

Tradomed - NOVA 4 - 10695

Комментарии: - Размер решетки: 64

Подпись:

Диагноз - ответственность врача. ПЭРГ записана с помощью запатентованных электродов Diopsys.
 Авторские права (c) 2021 Diopsys, Inc. Все права защищены. Версия ПО: 2.19.8942m2

(5,5,3,4)

Рис. 2. Протокол ПЭРГ пациента с ПОУГ.

Fig. 2. PERG protocol of a patient with POAG.

устойчивого состояния Diopsys PERG-24 (магнитуды, магнитуды D и их обратного отношения, определенные при контрастностях паттерна 100% и 85%), между группой пациентов с впервые выявленной офтальмогипертензией и впервые выявленной ПОУГ начальной стадии при сопоставимом уровне ВГД, толщины роговицы, показателей ее биомеханических свойств и сопоставимых величинах периметрических индексов, средней толщины СНВС и КГК по данным ОКТ. При этом все показатели ПЭРГ в группе пациентов с офтальмогипертензией находились в пределах нормы, а отдельные показатели ПЭРГ в группе пациентов с ПОУГ имели отклонения от нормы. Корреляционный анализ показателей статической компьютерной периметрии, являющейся «золотым стандартом» диагностики ПОУГ, показателей ОКТ ДЗН и КГК, отражающих структурное состояние ДЗН и ГКС, и показателей ПЭРГ подтверждает наличие взаимосвязей между структурно-функциональным состоянием ГКС и их биоэлектрической активностью при ПОУГ. Худшие (более высокие) значения периметрических индексов (MD, sLV, DD, LD) были связаны с меньшим значением отношения MagD/Mag. Меньшая толщина СНВС (средняя и в нижнем сегменте) была связана с меньшим значением отношения MagD/Mag. Это свидетельствует о нарушении воспроизводимости фазового ответа ГКС в результате глаукомного повреждения, определяемого по нарушению полей зрения и снижению толщины СНВС, особенно в нижнем сегменте, что является достаточно характерным признаком ГОН начальной стадии.

В группе «офтальмогипертензия» мы получили взаимосвязь отношения MagD/Mag на различные изучаемые контрастности паттерна только с показателями толщины СНВС и КГК, но не с периметрическими индексами. Возможно, это связано с наличием нелинейной связи между биоэлектрической активностью ГКС и светочувствительностью сетчатки при отсутствии ее повреждения.

Наличие большого количества корреляционных взаимосвязей отношения MagD/Mag при контрастности паттерна 85% в группе ПОУГ с периметрическими индексами и показателями толщины СНВС, вероятно, свидетельствует о большей чувствительности именно этого показателя в отношении выявления повреждения ГКС при глаукоме.

Как известно, сложность диагностики ПОУГ в ранней стадии заключается в том, что нельзя опираться лишь на уровень ВГД, учитывая широкую вариабельность нормы данного параметра. А изменения полей зрения, оценка которых является одним из основных диагностических методов, направленных на выявление ПОУГ, появляются только при гибели около 30% СНВС [15]. При этом ранние изменения СНВС в большинстве глаз с ПОУГ возникают примерно на 6 лет раньше определяемых нарушений полей зрения [16]. А изменения показателей ПЭРГ при ГОН можно обнаружить за 8 лет до изменений в СНВС [17]. Таким образом, принимая во внимание только изменение полей

зрения для диагностики ПОУГ, можно «потерять» минимум 14 лет от начала глаукомного процесса и, соответственно, упустить раннее начало лечения для сохранения зрительных функций, что особенно драматично у лиц молодого и среднего возраста. Рассматривая изолированно уровень ВГД с целью диагностики ПОУГ, существует риск гипердиагностики глаукомы у лиц с высоким уровнем толерантного ВГД и транзитным повышением ВГД и поздней диагностики ГОН у лиц с низким уровнем толерантного ВГД. ПЭРГ устойчивого состояния, выявляющая отклонения в биоэлектрической активности ГКС еще до их структурного повреждения, позволяет объективно и на ранней стадии диагностировать ПОУГ. Ряд авторов, изучивших результаты ПЭРГ устойчивого состояния, показали наличие функциональных нарушений по данным этого исследования у пациентов с офтальмогипертензией, подозрением на глаукому и ПОУГ до клинически выявляемых структурных нарушений ГКС [7, 18, 19]. ПЭРГ устойчивого состояния в указанных публикациях выполняли на различных электрофизиологических системах, но во всех исследованиях, включая наше, были получены сходные результаты, свидетельствующие о том, что показатели ПЭРГ устойчивого состояния значительно отличаются в группах пациентов с офтальмогипертензией и ПОУГ и взаимосвязаны с состоянием полей зрения и показателями структурной целостности ДЗН и ГКС по данным ОКТ.

Заключение

Показатели ПЭРГ устойчивого состояния у лиц с офтальмогипертензией и ПОУГ начальной стадии при сопоставимом уровне ВГД имеют статистически значимые межгрупповые различия. При этом показатели ПЭРГ у лиц с офтальмогипертензией находятся в пределах нормы, а у лиц с ПОУГ снижены. Наибольшее количество взаимосвязей с периметрическими индексами и толщиной СНВС в группе пациентов с ПОУГ выявлено для отношения магнитуды и магнитуды D при малой контрастности паттерна (85%).

Таким образом, ПЭРГ устойчивого состояния может являться дополнительной объективной методикой раннего выявления нарушений в функционировании ГКС, позволяющей провести дифференциальную диагностику офтальмогипертензии без повреждения ГКС и ПОУГ в начальной стадии. Кроме того, динамическое проведение ПЭРГ устойчивого состояния у лиц с офтальмогипертензией может позволить в более ранние сроки выявить начавшуюся гибель ГКС, т.е. развитие ПОУГ, чем компьютерная периметрия и ОКТ.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Тур Е.В., Кожевникова Т.Ю.

Сбор и обработка материала: Кожевникова Т.Ю.

Статистическая обработка: Тур Е.В.

Написание статьи: Тур Е.В.

Редактирование: Тур Е.В., Кожевникова Т.Ю.

Литература

1. Vrabec J.P., Levin L.A. The neurobiology of cell death in glaucoma. *Eye* 2007; 21:S11-S14.
2. Sorensen P.N., Nielsen N.V., Nørskov K. Ocular hypertension: a 15 year follow-up. *Acta Ophthalmol (Kbh)* 1978; 56:363-372.
3. Kitazawa Y., Aoki S., Suzuki M., Nishioka K. Untreated ocular hypertension along term prospective study. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:1180-1184.
4. Tatham A.J., Weinreb R.N., Medeiros F.A. Strategies for improving early detection of glaucoma: The combined structure-function index. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:611-621.
5. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2001; 11(Suppl 2):S41-49.
6. Salgarello T., Giudiceandrea A., Calandriello L., Marangoni D., Colotto A., Caporossi A., Falsini B. Pattern Electroretinogram Detects Localized Glaucoma Defects. *Translational Vision Science & Technology* 2018; 7(5):A6.
7. Ventura L.M., Porciatti V. Pattern electroretinogram in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17:196-202.
8. Cvenkel B., Sustar M., Perovsek D. Ganglion cell loss in early glaucoma, as assessed by photopic negative response, pattern electroretinogram, and spectral-domain optical coherence tomography. *Doc Ophthalmol* 2017; 135:17-28.
9. Katz J., Sommer A., Gaasterland D.E., Anderson D.R.. A comparison of analytic algorithms for detecting glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(12):1017-1025.
10. Hodapp E., Parrish R.K. II, Anderson D.R. Clinical decisions in glaucoma. St. Louis, The CV Mosby Co, 1993. 52-61.
11. Racette L., Fisher M., Bebie H., Hollo G., Johnson C.A., Matsumoto C. Visual Field Digest. A guide to perimetry and the Octopus perimeter. 2019; 8th Ed. 291 p.
12. Field M.G., Alasil T., Baniasadi N., Que C., Simavli H., Sobeih D., Soladell Valle D., Best M.J., Chen T.C. Facilitating glaucoma diagnosis with intereye retinal nerve fiber layer asymmetry using spectral-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2016; 25(2):167-176.
13. Sihota R., Sony P., Gupta V., Dada T., Singh R. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006; 47(5):2006-2010.
14. 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; 40:439-449.
15. Wollstein G., Kagemann L., Bilonick R.A., Ishikawa H., Folio L.S., Gabriele M.L., Ungar A.K., Duker J.S., Fujimoto J.G., Schuman J.S. Retinal nerve fiber layer and visual function loss in glaucoma: the tipping point. *Br J Ophthalmol* 2012; 96(1):47-52.
16. Sommer A., Katz J., Quigley H.A., Miller N.R., Robin A.L., Richter R.C., Witt K.A. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:77-83.
17. Banitt M.R., Ventura L.M., Feuer W.J., Savatovsky E., Luna G., Shif O., Brandon B., Vittorio P. Progressive loss of retinal ganglion cell function precedes structural loss by several years in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(3):2346-2352.
18. Turkey E., Elsanabary Z.S.E., Elshazly L.H.M., Osman M.H. Role of pattern electroretinogram in ocular hypertension and early glaucoma. *J Glaucoma* 2019; 28(10):871-877.
19. Amarasekera D.C., Resende A.F., Waisbourd M., Puri S., Moster M.R., Hark L.A., Katz L.J., Fudenberg S.J., Mantravadi A.V. Steady-state pattern electroretinogram and short-duration transient visual evoked potentials in glaucomatous and healthy eyes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2018; 46(1):54-61.

References

1. Vrabec J.P., Levin L.A. The neurobiology of cell death in glaucoma. *Eye* 2007; 21:S11-S14.
2. Sorensen P.N., Nielsen N.V., Nørskov K. Ocular hypertension: a 15 year follow-up. *Acta Ophthalmol (Kbh)* 1978; 56:363-372.
3. Kitazawa Y., Aoki S., Suzuki M., Nishioka K. Untreated ocular hypertension along term prospective study. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:1180-1184.
4. Tatham A.J., Weinreb R.N., Medeiros F.A. Strategies for improving early detection of glaucoma: The combined structure-function index. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:611-621.
5. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2001; 11(Suppl 2):S41-49.
6. Salgarello T., Giudiceandrea A., Calandriello L., Marangoni D., Colotto A., Caporossi A., Falsini B. Pattern Electroretinogram Detects Localized Glaucoma Defects. *Translational Vision Science & Technology* 2018; 7(5):A6.
7. Ventura L.M., Porciatti V. Pattern electroretinogram in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17:196-202.
8. Cvenkel B., Sustar M., Perovsek D. Ganglion cell loss in early glaucoma, as assessed by photopic negative response, pattern electroretinogram, and spectral-domain optical coherence tomography. *Doc Ophthalmol* 2017; 135:17-28.
9. Katz J., Sommer A., Gaasterland D.E., Anderson D.R.. A comparison of analytic algorithms for detecting glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(12):1017-1025.
10. Hodapp E., Parrish R.K. II, Anderson D.R. Clinical decisions in glaucoma. St. Louis, The CV Mosby Co, 1993. 52-61.
11. Racette L., Fisher M., Bebie H., Hollo G., Johnson C.A., Matsumoto C. Visual Field Digest. A guide to perimetry and the Octopus perimeter. 2019; 8th Ed. 291 p.
12. Field M.G., Alasil T., Baniasadi N., Que C., Simavli H., Sobeih D., Soladell Valle D., Best M.J., Chen T.C. Facilitating glaucoma diagnosis with intereye retinal nerve fiber layer asymmetry using spectral-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2016; 25(2):167-176.
13. Sihota R., Sony P., Gupta V., Dada T., Singh R. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006; 47(5):2006-2010.
14. 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; 40:439-449.
15. Wollstein G., Kagemann L., Bilonick R.A., Ishikawa H., Folio L.S., Gabriele M.L., Ungar A.K., Duker J.S., Fujimoto J.G., Schuman J.S. Retinal nerve fiber layer and visual function loss in glaucoma: the tipping point. *Br J Ophthalmol* 2012; 96(1):47-52.
16. Sommer A., Katz J., Quigley H.A., Miller N.R., Robin A.L., Richter R.C., Witt K.A. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:77-83.
17. Banitt M.R., Ventura L.M., Feuer W.J., Savatovsky E., Luna G., Shif O., Brandon B., Vittorio P. Progressive loss of retinal ganglion cell function precedes structural loss by several years in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(3):2346-2352.
18. Turkey E., Elsanabary Z.S.E., Elshazly L.H.M., Osman M.H. Role of pattern electroretinogram in ocular hypertension and early glaucoma. *J Glaucoma* 2019; 28(10):871-877.
19. Amarasekera D.C., Resende A.F., Waisbourd M., Puri S., Moster M.R., Hark L.A., Katz L.J., Fudenberg S.J., Mantravadi A.V. Steady-state pattern electroretinogram and short-duration transient visual evoked potentials in glaucomatous and healthy eyes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2018; 46(1):54-61.