

<https://doi.org/10.17116/oftalma201913502170>

Структурно-функциональные изменения слоев сетчатки при первичной глаукоме и возможные пути ретинопротекции

В.В. СТРАХОВ¹, А.В. ЯРЦЕВ¹, В.В. АЛЕКСЕЕВ¹, О.Н. КЛИМОВА¹, С.Ю. КАЗАНОВА¹, Н.А. ВОРОНИН²¹Кафедра офтальмологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Революционная, 5, Ярославль, 150000, Российская Федерация; ²ООО «ОфтаКИТ», ул. Свободы, 91, Ярославль, 150049, Российская Федерация

Глаукома — одна из наиболее тяжелых форм офтальмопатологии, приводящая к слепоте и слабозрению. Терапия, направленная только на снижение уровня внутриглазного давления (ВГД), может оказаться недостаточной у пациентов с данным заболеванием. **Цель** — изучить изменения структуры и функции сетчатки, а также влияние ретинопротекторного препарата пептидного биорегулятора на состояние различных ее слоев у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). **Материал и методы.** Обследовано 62 пациента (123 глаза) с ПОУГ. Контрольную группу составили 25 человек (50 глаз) аналогичного возраста. После первичного обследования пациенты глаукомной группы были разделены на 2 равные подгруппы. В 1-й подгруппе было выполнено 10 внутримышечных инъекций пептидного биорегулятора, 2-я подгруппа не получила никакой ретинопротекторной терапии. Для оценки состояния зрительного анализатора использовали спектральную оптическую когерентную томографию (СОКТ), электрофизиологические методы исследования (электроретинографию, паттерн-электроретинографию (ПЭРГ), ритмическую электроретинографию), фотостресс-тест. **Результаты.** Установлено, что при ПОУГ возникают и нарастают по мере развития заболевания изменения толщины и конфигурации различных слоев сетчатки макулярной области, в частности слоя нервных волокон ($p=0,02$), ганглиозных клеток ($p=0,002$), внутреннего ядерного слоя ($p=0,003$) и слоя пигментного эпителия ($p=0,049$). С помощью электрофизиологических методов исследования выявлены статистически значимые изменения функциональных показателей, отражающих генерацию и проведение нервных импульсов в слоях сетчатки у больных глаукомой. У пациентов, получающих лечение пептидным биорегулятором, была отмечена статистически значимая положительная динамика в состоянии ганглиозных клеток через уменьшение латентности волны ПЭРГ N-95 ($p=0,002$) и стабилизации структурных показателей СОКТ (RNFL перипапиллярной зоны). **Заключение.** При ПОУГ обнаружено прогрессирующее уменьшение толщины не только внутренних, но и наружных слоев сетчатки макулярной области. Ретинопротекторная терапия приводит к стабилизации глаукомного процесса по объективным структурным и функциональным критериям.

Ключевые слова: апоптоз, асимметрия, глаукома, клетки Мюллера, макула, оптическая когерентная томография, ретинопротекция, Ретиналамин, ретинальный пигментный эпителий, сетчатка, сосудистый рельеф, фотостресс-тест, электроретинография.

Structural and functional changes in the retinal layers in patients with primary glaucoma and possible means of retinoprotection

V.V. STRAKHOV¹, A.V. YARTSEV¹, V.V. ALEKSEEV¹, O.N. KLIMOVA¹, S.YU. KAZANOVA¹, N.A. VORONIN²¹Yaroslavl State Medical University, Department of Ophthalmology, 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, Russian Federation, 150000;²Ophthalmological clinic of innovative technologies OftaKIT LLC, 91 Svobody St., Yaroslavl, Russian Federation, 150049

Glaucoma is one of the most severe forms of ophthalmic pathology which can lead to low vision and blindness. Therapy aimed only at reducing intraocular pressure (IOP) may be insufficient in patients with this disease. **Purpose** — to study the structural and functional changes occurring in the retina and the effect of peptide bioregulator on the state of various retinal layers in patients with primary open-angle glaucoma (POAG). **Material and methods.** The study included 62 patients (123 eyes) with POAG. The control group consisted of 25 people (50 eyes) of the same age. After the initial examination, patients of the glaucomatous group were divided into two equal subgroups. Patients of the first subgroup received 10 intramuscular injections of the peptide bioregulator; in the second subgroup, patients did not receive any retinoprotective therapy. The state of the visual analyzer was assessed using spectral optical coherence tomography (SOCT), electrophysiological research methods (ERG, PERG, flicker ERG), photostress test. **Results.** Patients with POAG were found to have current and developing changes in the thickness and the configuration of various layers of the retina in the macular area as the disease progresses — particularly, in the nerve fiber layer ($p=0.02$), ganglion cells ($p=0.002$), inner nuclear layer ($p=0.003$) and the layer of pigment epithelium ($p=0.049$). Electrophysiological research methods helped reveal statistically significant changes in the functional parameters reflecting the generation and conduction of nerve impulses in retinal layers in patients with glaucoma. The patients undergoing peptide bioregulator therapy showed statistically significant positive changes in the state of ganglion cells observed as a decrease in the latency of the PERG N-95 wave ($p=0.002$) and stabilization of the structural indicators of SOCT (RNFL peripapillary zone). **Conclusion.** Patients with POAG exhibit progressive decrease in the thickness of not only the inner, but also the outer layers of the retinal macular area. According to objective structural and functional criteria, retinoprotective therapy leads to stabilization of the glaucomatous process.

Keywords: apoptosis, asymmetry, glaucoma, Müller's cells, macula, optical coherence tomography, retinal protection, Retinalamin, retinal pigment epithelium, retina, vascular prominence, photostress test, electroretinography.

Глаукома — одна из наиболее тяжелых форм офтальмопатологии, приводящая к слепоте и слабовидению [1—3]. Согласно литературным данным, около 105 млн человек во всем мире страдает глаукомой [4]. Как минимум 8 млн пациентов с глаукомой являются слепыми на оба глаза, и их количество неуклонно увеличивается [4, 5]. Столь угрожающая статистика свидетельствует об объективных трудностях, связанных как с диагностикой, так и с лечением данного заболевания [6—9].

Большая часть антиглаукомной терапии по-прежнему направлена на снижение уровня внутриглазного давления (ВГД) и замедление прогрессирования заболевания. Вместе с тем подтверждено, что, несмотря на снижение показателей ВГД, гибель ганглиозных клеток сетчатки продолжается [4, 5]. Поэтому терапия, направленная только на снижение уровня ВГД, может оказаться недостаточной у пациентов с глаукомой.

Для предотвращения гибели нейрональных клеток сетчатки существует нейроретинопротекторное лечение, в частности с помощью нейропептида Ретиналамина, который представляет собой комплекс водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из сетчатки крупного рогатого скота, с мол. массой не более 10 000 Да. Механизм действия Ретиналамина определяется его метаболической активностью: препарат улучшает метаболизм тканей глаза и нормализует функции клеточных мембран, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы перекисного окисления липидов, способствует оптимизации энергетических процессов.

Цель исследования — изучить изменения структуры и функции различных слоев сетчатки, а также влияние препарата «Ретиналамин» на структурно-функциональное состояние ее различных слоев у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Материал и методы

На первом этапе исследования структуры и функции слоев сетчатки при ПОУГ участвовали две группы пациентов. В 1-ю группу (основную) вошли 62 пациента (123 глаза) с диагнозом ПОУГ на разных стадиях (I—III) заболевания с компенсированным ВГД. Возраст пациентов данной группы составил $65,9 \pm 7,5$ года, среднее P_o — $16,9 \pm 2,4$ мм рт.ст. Во 2-ю группу (контрольная) включено 25 здоровых лиц (50 глаз) в возрасте от 47 до 79 лет (в среднем $62,5 \pm 8,3$ года), при этом статистически значимые различия средних значений возраста между группами отсутствовали ($p > 0,05$).

На втором этапе пациенты глаукомной группы были разделены на две подгруппы. В 1-й подгруппе (32 человека (64 глаза)) наряду со стандартной гипотензивной терапией выполняли 10 внутримышечных

инъекций Ретиналамина. Во 2-й подгруппе (30 человек (59 глаз)) пациенты получали только медикаментозное гипотензивное лечение без Ретиналамина. Все пациенты не имели сопутствующей патологии сетчатки, зрительного нерва и тяжелых соматических заболеваний. Критериями исключения служили острота зрения исследуемого глаза ниже 0,4, аметропия более $\pm 3,0$ дптр. Возраст исследуемых в обеих подгруппах варьировал от 49 лет до 81 года, при этом статистически значимые различия средних значений возраста между группами отсутствовали ($p > 0,05$). В обеих группах пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование: визометрию, рефрактометрию, периметрию, офтальмоскопию и тонометрию прибором Icare.

Дополнительно всем пациентам проводили следующие исследования:

1. Спектральную оптическую когерентную томографию (СОКТ) с помощью прибора OCT Spectralis («Heidelberg Engineering», Германия). Для диска зрительного нерва (ДЗН) учитывали минимальную толщину нейроретинального пояса на основании общего среднего значения расстояния от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны (minimum rim width, MRW). Для слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне учитывали общее среднее значение показателей его толщины (RNFL). Эти два самых важных показателя ОКТ в диагностике глаукомы, отличающиеся высокой специфичностью, мы брали как базовые критерии заболевания при сравнительном анализе глаукомных изменений слоев сетчатки макулы относительно нормы и зависимости этих изменений от стадии глаукомы. В макулярной зоне мы оценивали толщину всех выделенных в автоматическом режиме слоев сетчатки, измеряя их толщину также в автоматическом режиме по соответствующим протоколам, где для анализа использовали показатель объема в миллиметрах кубических.

2. Электрофизиологические исследования (ЭФИ) выполняли с использованием компьютерного электрофизиологического комплекса EP-1000 («Tomey», Япония). Регистрировали максимальную электроретинограмму (ЭРГ), паттерн-электроретинограмму (ПЭРГ) и ритмическую электроретинограмму (РЭРГ).

Максимальную ЭРГ записывали в скотопических условиях после 4-минутной темновой преадаптации на диффузную светодиодную вспышку белого света яркостью 2 cds/m^2 , длиной 3 мс, генерируемую ганцфельд-стимулятором. Зрачок не расширялся. Измеряли амплитуду (в мкВ) и латентность (в мс) а- и b-волн. РЭРГ регистрировали на мелькания белого света яркостью 2 cds/m^2 с частотой 12 Гц.

Генерация b-волны ЭРГ зависит от активности биполярных клеток и клеток Мюллера. Однако мюллеровские клетки не способны воспринимать световые мелькания с частотой выше 2—4 Гц. Поэтому РЭРГ на мелькающий стимул является чисто нейро-

Таблица 1. Сравнение показателей ДЗН в норме и при ПОУГ

Table 1. Comparison of structural indicators of the optic nerve head in healthy and POAG patients

Показатель	Норма (n=40)	p	ПОУГ (n=123)
RNFL ДЗН, мкм*	100 (96,5; 103)	<0,001	88 (58; 99)
НПП, мкм*	334 (310; 363,5)	<0,001	231 (163; 297)

Примечание. * — Me (Q25%; Q75%), Mann—Whitney U-test.

нальным потенциалом. Различие в природе ЭРГ и РЭРГ позволяет выполнять оценку функционального состояния мюллеровских клеток [10—12].

ПЭРГ записывали на реверсивный шахматный паттерн с величиной клетки 0,75°. Контраст между черными и белыми клетками составлял 100%. Зрачок не расширялся. При необходимости использовали коррекцию для близи. Оценивали амплитуду (в мкВ) и латентность (в мс) волн P50 и N95, в формировании которых участвуют ганглиозные клетки.

3. Фотостресс-тест выполняли по методу В.И. Товкач в модификации Е.В. Иваницкой [13, 14]. Использовали электрический офтальмоскоп NEITZBXα. В положении сидя в фотопических условиях пациенту предлагали прочесть самый мелкий доступный ему для чтения шрифт по таблицам для близкого расстояния. При необходимости использовали соответствующую коррекцию. После этого пациент на протяжении 30 с фиксировал центр светового пятна электрического офтальмоскопа, который располагался на расстоянии 4—5 см от его глаза (так, чтобы световое пятно соответствовало по размеру диаметру роговицы). Сразу после прекращения засвета пациенту предлагали прочесть исходный шрифт, фиксируя с помощью секундомера время восстановления возможности воспроизведения первых проявившихся опто типов, а не всего шрифта. Рекомендуемое расстояние до шрифта 30 см. Принципиальным моментом являлась проверка после засвета способности воспроизведения предлагаемых опто типов того же шрифта, что и до светового воздействия, на том же расстоянии и при том же освещении. Исследование проводили для каждого глаза отдельно, при этом парный глаз прикрывался. При проведении исследований на обоих глазах делали 10-минутный перерыв для исключения окулокулярных влияний.

Полученные данные обрабатывались одним исследователем с использованием программы Statistica (версия 8.0, «StatSoft Inc.», США), в то время как сбор данных выполняли независимые исследователи для повышения достоверности результатов. Распределение численных переменных сначала оценивали с помощью теста Шапиро—Уилка. Для числовых величин с нормальным распределением были представлены среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm s$). Для значений с распределением, отличным от нормального, средние были представлены медианой и межквартильным интервалом в формате Me (Q25%; Q75%), где Me — медиана, Q25 и Q75% — квартили.

Различия между числовыми переменными были проанализированы с помощью параметрического (*t*-тест) или непараметрических (критерий Манна—Уитни) критериев в соответствии с характером распределения.

Исследование влияния Ретиналамина основывалось на сравнении структурных и функциональных показателей в соответствующих подгруппах на срок наблюдения 0 и 6 мес. Различия между числовыми переменными были проанализированы с помощью параметрического (*t*-тест для зависимых групп) или непараметрических (критерий Уилкоксона) критериев в соответствии с характером распределения.

Для оценки взаимосвязи применяли анализ методом ранговой корреляции по Спирмену (при распределении, отличном от нормального) или параметрический корреляционный метод Пирсона (при нормальном типе распределения всех изучаемых признаков). В зависимости от значения коэффициента корреляции сила корреляции интерпретировалась как: $r > 0,75$ — сильная, $0,25 < r < 0,75$ — умеренная, $r < 0,25$ — слабая [15].

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял меньше 0,05 для каждого статистического теста [15].

Результаты

Автоматическое выделение слоев сетчатки — макулы и перипапиллярного ретинального слоя нервных волокон (RNFL) — с возможностью их биометрии позволяет применить новый, послойный или ламинарный дизайн исследования. В результате изучения толщины и нейроархитектоники слоев макулярной области сетчатки и критериев ее функционального состояния в группах пациентов с ПОУГ и здоровых лиц были обнаружены достоверные различия как в структурных, так и функциональных показателях.

Прежде всего необходимо отметить хорошо известный факт, что толщина нейроретинального пояса (НПП) ДЗН и толщина перипапиллярного слоя нервных волокон (RNFL ДЗН) заметно и высоко достоверно ($p < 0,001$) отличаются у сравниваемых групп исследования в сторону уменьшения при ПОУГ (табл. 1). Это лишь подтверждает диагноз глаукомы и указывает на возможность адекватного исследования предполагаемых изменений во всей нейрональной цепи сетчатки.

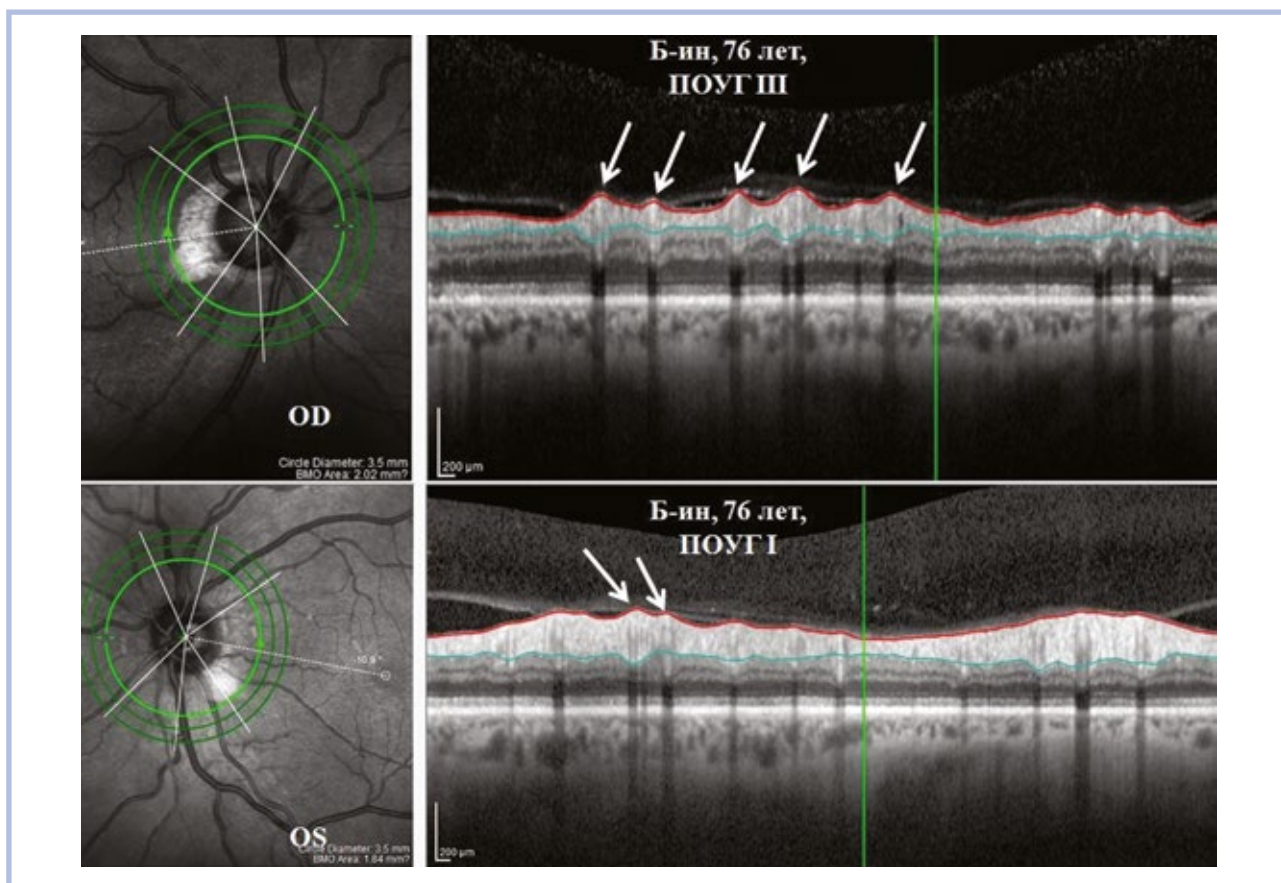


Рис. 1. ОКТ-скан. Эффект сосудистого рельефа слоя нервных волокон (RNFL) при первичной открытоугольной глаукоме (белые стрелки указывают на проминирующие сосуды).

Fig. 1. OCT image. Vascular prominence of retinal nerve fiber layer (RNFL) in primary open-angle glaucoma (white arrows point at prominent vessels).

Вместе с тем мы обратили внимание на характерный вид скана перипапиллярного слоя RNFL у глаукомных больных. В отличие от нормы, где сосуды сетчатки находятся внутри слоя нервных волокон и никогда не выходят за его пределы, в глаукомном глазу возникает эффект проминирования сосудов в сторону внутренней пограничной мембраны сетчатки (**рис. 1**). Этот эффект возникает вследствие апоптотического проседания или уменьшения толщины слоя нервных волокон при сохраняющемся, т.е. структурно не вовлеченном в глаукомный процесс, сосудистом русле сетчатки, находящемся внутри слоя нервных волокон. Таким образом, формируется своеобразный сосудистый рельеф перипапиллярного RNFL как признак ретинального нейродегенеративного процесса при глаукоме, но только не количественный, в виде измерения его толщины, а качественный, описательный. Важно отметить, что этот признак глаукомы ничем, по сути, не отличается от специфической глаукомной экскавации ДЗН, которая также сохраняет сосудистый пучок при потере нервной ткани в головке зрительного нерва (**рис. 2**). При этом уместно заметить, что глаукомная экскавация по-прежнему является главным структурным, патогенетическим

признаком глаукомы, по существу — «штампом в паспорте заболевания». Степень выраженности признака сосудистого рельефа RNFL напрямую зависит от стадии глаукомного процесса (**рис. 3**), что также подчеркивает его специфичность.

Справедливости ради следует отметить, что в литературе обращалось внимание на сосуды сетчатки при глаукоме. Так, в свое время был описан офтальмоскопический симптом «обнажения» крупных ретинальных сосудов [16] вследствие диффузной потери нервной ткани, прилегающей к сосуду и тем самым помогающей его лучшей визуализации из-за более четкого рисунка крупных сосудов сетчатки. Однако офтальмоскопическая визуализация сосудов сетчатки, как, впрочем, и офтальмоскопическая визуализация слоя нервных волокон, в том числе и бескрасном свете, не нашли широкого распространения в диагностике глаукомы, несмотря на очевидную тонкость этих методов. С другой стороны, относительно недавно появилось описание «Floor Effect» в слое RNFL при глаукоме и оно тоже касается выстояния сосудов сетчатки над поверхностью слоя нервных волокон на ОКТ-скане [17]. Однако авторы описывают этот эффект не как самостоятельный признак глау-

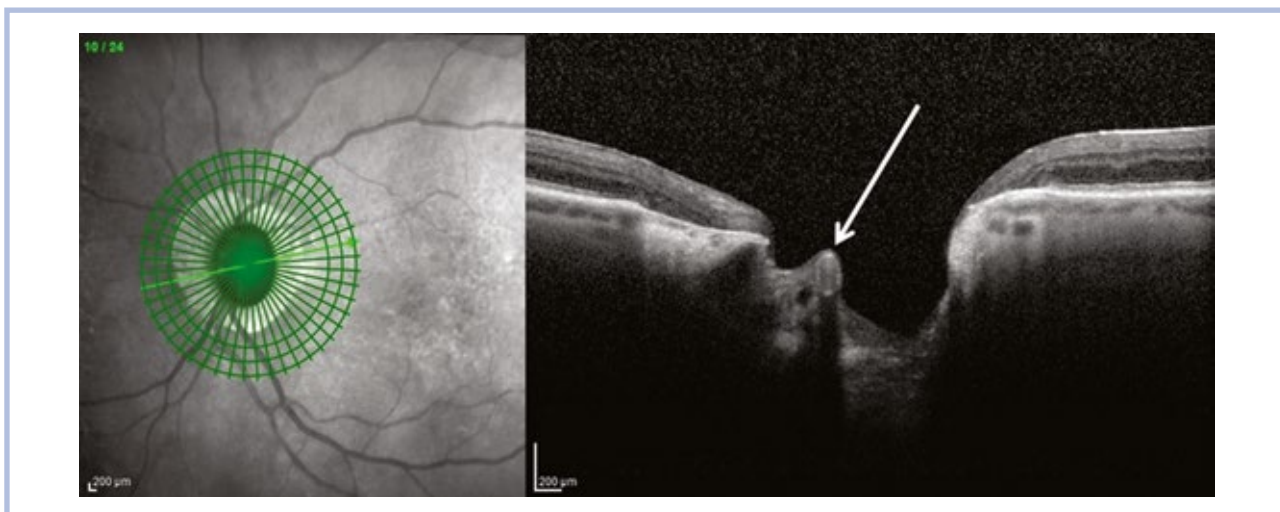


Рис. 2. ОКТ-скан пациента Б. 56 лет с диагнозом ПОУГ IIIa OD.
Проминирующий сосуд на дне глаукомной экскавации (обозначен белой стрелкой).
Fig. 2. OCT image of patient B., 56 years old, stage IIIa POAG in the right eye.
A prominent vessel at the bottom of glaucomatous excavation (indicated by a white arrow).

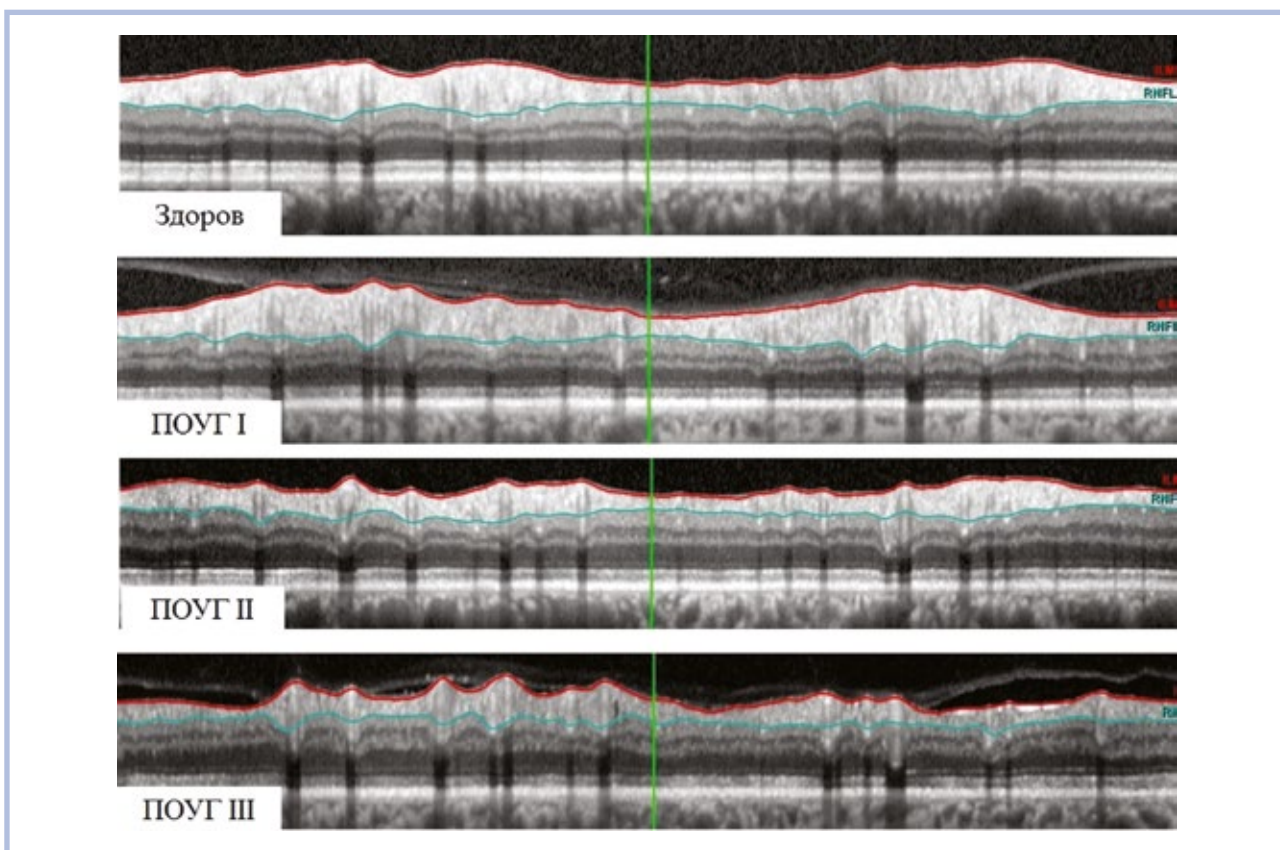


Рис. 3. ОКТ-скан. Выраженность сосудистого рельефа слоя нервных волокон (RNFL) в зависимости от стадии первичной открыто-угольной глаукомы.
Fig. 3. OCT image. Vascular prominence of retinal nerve fiber layer (RNFL) depending on the stage of primary open-angle glaucoma.

комного процесса, а как предостережение от ошибок при измерении толщины перипапиллярного RNFL в случаях попадания измерения на выступающий сосуд. Мы же как раз рассматриваем этот эффект в RNFL как качественный, самостоятельный признак глаукомного нейродегенеративного процесса в сетчатке, особенно в ранней диагностике, когда кривая RNFL еще находится в зеленой зоне с соответствующим нормальным цифровым выражением, но уже качественно изменяется в виде появляющегося сосудистого рельефа (рис. 4).

Исследование толщины ретинальных слоев макулярной области у больных ПОУГ позволило обнаружить заметные по сравнению с нормой изменения в некоторых из них (табл. 2).

Так, на высокодостоверный уровень различий ($p < 0,05$) между нормой и ПОУГ вышли показатели трех слоев внутренней сетчатки, известных как комплекс ганглиозных клеток (КГК): слой нервных волокон макулярной зоны (RNFL MZ), слой ганглиозных клеток сетчатки (GCL) и внутренний плексиформный слой (IPL). Причем толщина (объем) указанных слоев при ПОУГ изменялась в сторону уменьшения. Объединение этих слоев в единый комплекс — КГК — вполне оправдано как со структурной, так и с функциональной точки зрения, поскольку и аксоны в слое RNFL, и дендриты в слое IPL являются отростками ганглиозных клеток и гибнут вместе с ними. Вместе с тем по цифровому выражению уровня значимости (p) обнаруженных изменений в слоях

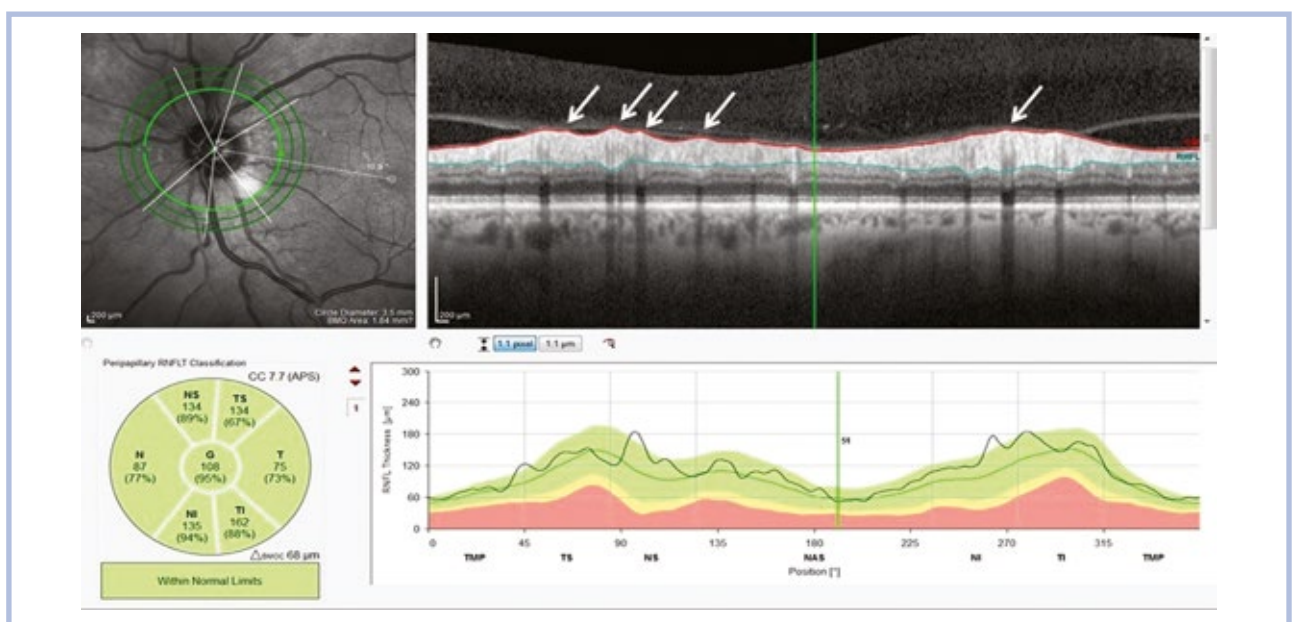


Рис. 4. Значение симптома сосудистого рельефа в ранней ОКТ-диагностике первичной открытоугольной глаукомы.

ОКТ-скан больного Б., 76 лет с диагнозом прелглаукомы OS, первичной открытоугольной глаукомы IIIa OD.

OS: толщина слоя нервных волокон (RNFL) нормальная (в зеленой зоне) (стрелками указан начинающийся эффект сосудистого рельефа слоя нервных волокон).

Fig. 4. The meaning of vascular prominence as a symptom in early OCT diagnostics of primary open-angle glaucoma.

Patient B., 76 years old, pre-glaucoma of the left eye, stage IIIa POAG in the right eye.

Left eye: thickness of RNFL is normal (in the green zone); arrows indicate the nascent vascular prominence of the nerve fiber layer.

Таблица 2. Сравнение структурных показателей сетчатки в норме и при ПОУГ

Table 2. Comparison of structural indicators of the retina in healthy and POAG patients

Показатель	Норма (n=10)	p	ПОУГ (n=104)
Retina (vol, mm ³)*	8,53 (8,21; 8,85)	0,05	8,2 (7,74; 8,47)
IRL (vol, mm ³)**	6,26±0,29	0,029	5,85±0,56
RNFL MZ (vol, mm ³)**	0,89±0,21	0,02	0,76±0,17
GCL (vol, mm ³)*	1,06 (1,04; 1,14)	0,002	0,95 (0,72; 1,06)
IPL (vol, mm ³)*	0,9 (0,88; 0,92)	0,003	0,805 (0,71; 0,88)
INL (vol, mm ³)*	0,97 (0,92; 1,01)	0,80	0,96 (0,91; 1,01)
OPL (vol, mm ³)*	0,82 (0,76; 0,85)	0,33	0,8 (0,755; 0,83)
ONL (vol, mm ³)**	1,61±0,19	0,57	1,64±0,15
RPE (vol, mm ³)*	0,39 (0,38; 0,41)	0,049	0,38 (0,36; 0,40)
ORL (vol, mm ³)*	2,265 (2,24; 2,28)	0,10	2,24 (2,20; 2,27)

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — Me (Q25%; Q75%), Mann—Whitney U-test; ** — M±s, t-tests.

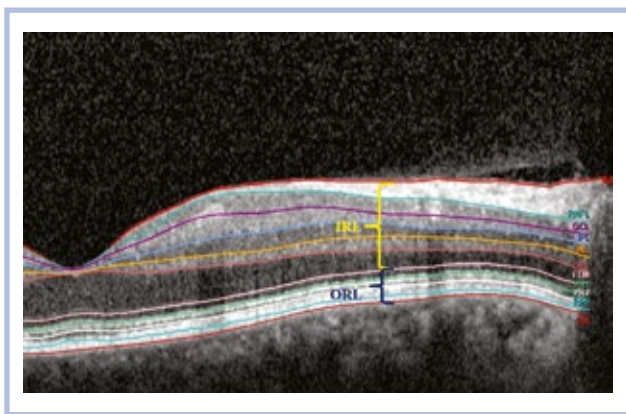


Рис. 5. Результат SD-OCT Spectralis. Внутренние и наружные слои сетчатки.

Fig. 5. Inner and outer retinal layers (SD-OCT Spectralis).

макулярной сетчатки при ПОУГ можно предположить, что сначала гибнут ганглиозные клетки (GCL, $p < 0,002$), затем их дендриты (IPL, $p < 0,003$) и лишь потом аксоны (RNFL MZ, $p < 0,02$). В протоколах СОКТ имеется отдельное измерение так называемого комплекса внутренних ретинальных слоев (IRL), включающего 3 слоя КГК, а также внутренний ядерный слой (INL), наружный плексиформный слой (OPL) и наружный ядерный слой (ONL). Этот комплекс в наших исследованиях также показал высокую достоверность ($p = 0,029$) различий в сравниваемых группах пациентов в сторону уменьшения при ПОУГ. Так, в группе нормы объем IRL составил $6,26 \pm 0,29$ мм³, а в группе с ПОУГ — $5,85 \pm 0,56$ мм³. Конечно, комплекс IRL, содержащий как внутренние, так и наружные слои сетчатки, не идеален по своему названию, но нам кажется интересным само пространство, в котором размещается содержимое этого комплекса, а именно промежуток между внутренней и наружной пограничными мембранами сетчатки (рис. 5). Это как раз точный размер глиальных клеток Мюллера. Собственно, торцы этих клеток и образуют обе мембраны. Сам факт уменьшения пространства IRL при глаукоме между внутренней и наружной пограничными мембранами сетчатки, причем без каких-либо пустот на месте исчезнувшей ткани КГК, можно рассматривать как структурную базу для деформации клеток Мюллера. В самом деле, эти клетки, являющиеся структурообразующим остовом сетчатки, занимают стратегическое радиальное положение в ней, но, не являясь нервной тканью, не вовлекаются в глаукомный апоптоз и вряд ли смогут без деформации разместиться в существенно уменьшившемся пространстве ретинальной ткани между двумя мембранами. В свою очередь, экспериментально доказано [18], что вмешательство любого внешнего фактора в клеточную структуру глиальной ткани способно привести к расстройству функций мюллеровских клеток, являющихся «дирижером и исполнителем» ретиналь-

ного метаболизма на всем протяжении нейрональной цепи сетчатки.

Исследование наружных слоев сетчатки представляет известные трудности в силу их очень тонкой организации, буквально на грани разрешающей способности прибора OCT Spectralis (см. рис. 5).

В настоящее время принято различать 4 яркие полосы, отображающие наружные слои сетчатки:

— первая внутренняя полоса — это наружная пограничная мембрана;

— вторая полоса (самая яркая) — это отображение эллипсоида внутреннего сегмента фоторецептора (известного как IS/OS);

— третья полоса соответствует зоне контакта наружных сегментов колбочек с апикальными отростками пигментного эпителия;

— четвертая полоса — это клетки пигментного эпителия сетчатки и мембрана Бруха [19].

В протоколе исследования линейного скана макулярной зоны наружные слои сетчатки отображаются и измеряются в виде двух комплексов: комплекса ORL (или Photoreceptors в раннем интерфейсе), включающего все 4 яркие полосы и простирающегося между наружной пограничной мембраной (ELM) и мембраной Бруха (BM), и отдельно комплекса RPE, включающего пигментный эпителий и собственно мембрану Бруха. В результате, по нашим данным, комплекс ORL не вышел на статистически значимый уровень, но был в непосредственной близости к нему ($p = 0,1$), в то время как комплекс RPE макулы показал значимый уровень достоверности различий ($p = 0,049$). Необходимо отметить обнаруженную при исследовании разнонаправленную реакцию ядерных слоев сетчатки на глаукомный процесс. Если внутренний ядерный слой (INL) либо совсем не реагировал изменением своей толщины на патологию, либо реагировал слабо, но в сторону увеличения толщины, то наружный ядерный слой (ONL) чаще демонстрировал увеличение толщины при глаукоме. Однако в целом оба ядерных слоя, а также наружный плексиформный слой (OPL) не вышли на достоверный уровень различий по сравнению с нормой, но по данным показателям прослеживалась отрицательная динамика у пациентов с глаукомой в зависимости от стадии заболевания: нарастало уменьшение толщины слоев по мере прогрессирования заболевания.

Здесь уместно отметить, что при весьма умеренной и даже низкой достоверности различий средних значений толщины наружных слоев сетчатки в исследуемых группах нормы и патологии анализ ОКТ-критериев толщины слоев сетчатки в парных глазах пациентов с разностадийной глаукомой показал наличие различий, и даже весьма заметных. Таким образом, был обнаружен эффект нивелирования разницы в ОКТ-показателях наружных слоев сетчатки в группах между нормой и патологией. Мы связываем это с несколькими причинами. Во-первых, с попу-

Показатель межочулярной асимметрии (ПМА) для объема отдельных слоев сетчатки (внутренние ядерный (INL) и сетчатый (IPL) слои; наружные ядерный (ONL) и сетчатый (OPL) слои) при ПОУГ и в норме (клинический пример)

ПМА = (OD-OS)/((OD+OS)/2) *100%

Volume (мм ³) ПМА (%)	Пациент К-ов, 63 года		Пациент Д-ов, 65 лет	
	OD (ПОУГ III)	OS (ПОУГ I)	OD (Норма)	OS (Норма)
INL	0,99	0,92	0,99	1,01
	7,3%		2,0%	
IPL	0,62	0,82	0,88	0,90
	27,7%		2,2%	
ONL	2,15	2,03	1,74	1,77
	5,7%		1,7%	
OPL	0,75	0,78	0,76	0,78
	3,8%		2,5%	

Рис. 6. Клинический пример нарастания асимметрии у пациента с асимметричной ПОУГ по сравнению с нормой.
Fig. 6. Clinical case of the increase in asymmetry in a patient with asymmetric POAG compared with the norm.

ляционным «шумом» в виде большой величины нормативного диапазона значений этих показателей у индивидуумов; во-вторых, с автоматическим разделением наружных слоев на очень тонкие субстраты, которым может не хватать разрешающей способности метода. И наконец, существует возможность разнонаправленности реакции структурной толщины слоев макулярной сетчатки на патологию, тем более в слоях, объединенных в комплекс для измерения. В связи с этим обращает на себя особое внимание обнаруженная высокая диагностическая эффективность исследования межочулярной асимметрии толщины слоев сетчатки с помощью показателя межочулярной асимметрии (ПМА) (рис. 6).

Показатель рассчитывается весьма просто:

$$\text{ПМА} = (\text{OD} - \text{OS}) / ((\text{OD} + \text{OS}) / 2) \cdot 100,$$

где OD — показатель правого глаза, OS — показатель левого глаза.

Кроме того, установлено появление при глаукоме тонких качественных признаков, затрагивающих нейрорхитектонику, например в виде изменений конфигурации слоя. Так, профили сканов наружного плексиформного и внутреннего ядерного слоев гла-

укомной сетчатки достаточно часто были волнистыми, показывая чередование участков уменьшения и увеличения толщины слоя в пределах исследуемого скана в целом (рис. 7). Этот факт, на наш взгляд, вполне способен нивелировать своим средним значением объема структурную разницу между нормальным и патологическим сканом.

Поскольку в большинстве своем слои сетчатки уменьшились в объеме на фоне первичной глаукомы, то следствием этого было уменьшение объема всей сетчатки (Retina) в целом. В норме Retina составила 8,53 мм³, а при ПОУГ — 8,2 мм³, что вышло на умеренный достоверный уровень ($p < 0,05$).

Таким образом, наши исследования показали, что в глаукомный процесс вовлечены почти все слои сетчатки, причем изменения в них по сравнению с нормой вышли на достоверный уровень отличия ($p < 0,05$).

Функциональное состояние сетчатки в определенном смысле также оценивалось исходя из ламинарного дизайна. Хотя наши исследования с помощью традиционных ЭРГ, ПЭРГ и РЭРГ регистрируют общий ответ сетчатки на предъявляемый стимул, а не изолированно макулы, все же особенности исследо-

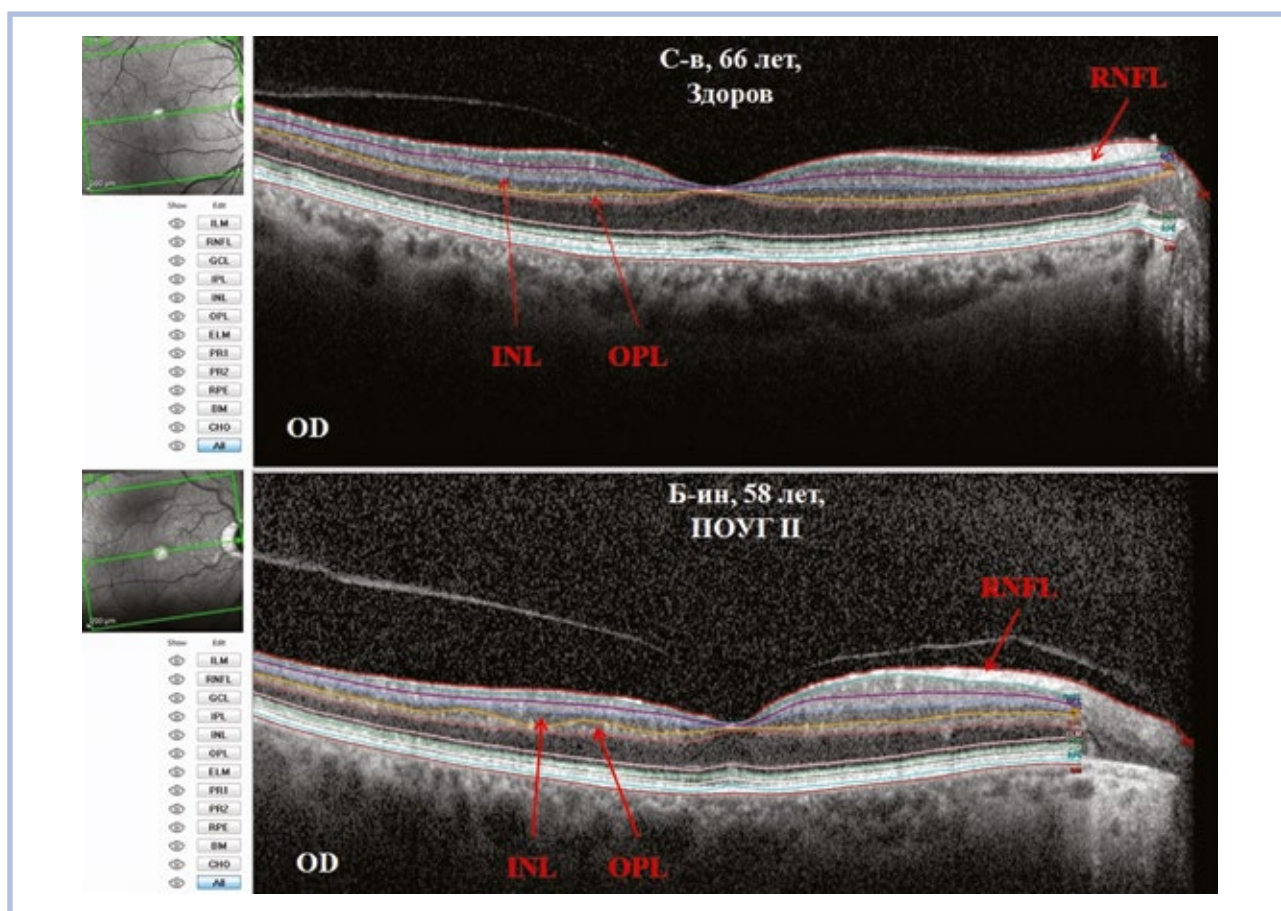


Рис. 7. ОКТ-скан. Эффект волнообразного профиля внутреннего ядерного слоя сетчатки (INL) при первичной открытоугольной глаукоме.
Fig. 7. OCT image. The wavelike profile of the internal nuclear retinal layer (INL) in primary open-angle glaucoma.

Таблица 3. Сравнение функциональных показателей сетчатки в норме и при ПОУГ

Table 3. Comparison of functional parameters of the retina in healthy and POAG patients

Показатель	Норма (n=30)	p	ПОУГ (n=123)
ПЭРГ Р-50, А, мкВ**	9,63±2,97	<0,001	6,68±3,14
ПЭРГ Р-50, L, мс*	48,65 (47; 52)	0,45	49,5 (47,5; 51,5)
ПЭРГ N-95, А, мкВ*	12,7 (9,6; 14,9)	p<0,001	8,9 (6,5; 12,1)
ПЭРГ N-95, L, мс**	102,3±6,2	0,08	105,3±7,4
ЭРГ а-волна, А, мкВ*	107,85 (89,7; 145,2)	p<0,001	78,3 (60,3; 112,4)
ЭРГ а-волна, L, мс*	23 (22,2; 23,5)	p<0,001	24 (23,5; 25)
ЭРГ б-волна, А, мкВ*	193,65 (180; 233,1)	0,01	181,7 (156,4; 214,3)
ЭРГ б-волна, L, мс*	44,5 (41,65; 46)	0,23	44,5 (43; 47)
РЭРГ 12Гц, мкВ**	57,33±13,11	0,99	57,3±16,03

Примечание. * — Me (Q25%; Q75%), Mann–Whitney U-test; ** — $M \pm s$, t-tests.

ваний этих методов позволяют получать представление о деятельности нейрональной цепи сетчатки на разных уровнях, т.е. в разных слоях сетчатки. И наконец, если по периметрической симптоматике центрального поля зрения (ЦПЗ) при стандартизованной автоматизированной периметрии (SAP) мы получаем представление о функциональных потерях зрения при глаукоме в целом и даже выстраивается современная классификация, то почему, наоборот, по критериям ЭФИ нельзя косвенно судить о функциональном состоянии не только сетчатки в целом,

но и ее центральной части. В этом смысле, с определенным приближением, ОКТ-показатели и электрофизиологические критерии в целом могут отражать структурно-функциональное состояние сетчатки при глаукоме.

Из табл. 3 видно, что ряд функциональных показателей сетчатки в сравниваемых группах имеют статистически значимые и высокодостоверные различия ($p < 0,01$). Показатели амплитуды волн Р-50 и N-95 ПЭРГ, а также амплитуды а- и б-волн максимальной ЭРГ в группе нормы оказались значительно

выше, чем в группе глаукомных пациентов, а показатели латентности волны N-95 ПЭРГ и а-волны максимальной ЭРГ оказались ниже в группе здоровых лиц. Учитывая, что волны P-50 и N-95 ПЭРГ отражают преимущественно активность ганглиозных клеток сетчатки, а-волна максимальной ЭРГ — биоэлектрическую активность фоторецепторов, а b-волна — активность биполяров и мюллеровских клеток [12], можно сделать вывод об угнетении при первичной глаукоме функционального состояния всех трех нейронов сетчатки, архитектурно расположенных в ее разных слоях, в том числе наружных. Сходная картина функциональных расстройств глаукомной сетчатки представлена в литературе, причем как при экспериментальной глаукоме у животных, так и у человека в клинике, в том числе при исследовании мультифокальной ЭРГ [20]. Вместе с тем наше внимание привлекло поведение амплитуд b-волны ЭРГ и волны РЭРГ 12 Гц при ПОУГ. В то время как амплитуда b-волны ЭРГ при глаукоме показала статистически значимое ($p < 0,01$) снижение, амплитуда РЭРГ 12 Гц несколько не изменилась. Учитывая, что генерация b-волны ЭРГ зависит от активности биполярных клеток и клеток Мюллера, но последние не могут реагировать на мелькающий стимул с частотой выше 4 Гц, становится ясно, что амплитуда РЭРГ 12 Гц отражает чисто нейрональный потенциал биполярных клеток, не изменяющийся при глаукоме, а глаукомное снижение амплитуды b-волны ЭРГ отражает функциональное расстройство клеток Мюллера. Нам представляется это очень важным фактом, показывающим возможность объективного электрофизиологического контроля функциональной активности нейроглии, вышедшей, образно говоря, из тени нейрональной активности. Таким образом, функциональное расстройство клеток Мюллера в сочетании с вероятной структурной их деформацией вследствие значительного уменьшения пространства IRL из-за апоптоза в КГК может представлять собой важное структурно-функциональное звено патогенеза первичной глаукомы.

Здесь также следует остановиться на результатах наших исследований фотостресс-теста в группах наблюдений. Несмотря на то что это субъективный метод и в ходе исследования производится засвет всей сетчатки исследуемого глаза, фиксируемое время реадaptации после засвета — до появления возможности различения букв контрольного текста — отражает функциональную способность именно макулы. У здоровых лиц контрольной группы данные фотостресс-теста в среднем составили 17,5 (13,5; 30) с, т.е. продолжительность реадaptации макулярной зоны происходила почти за 18 с, а у некоторых почти за 14 с. Это связано с тем, что при усилении освещенности глазного яблока зерна меланина мигрируют в отростки клеток пигментного эпителия, что усиливает степень изоляции фоторецепторов и защищает

их. После прекращения засвета глаза происходит обратный процесс и центральное зрение восстанавливается очень быстро. Но если имеются патологические изменения со стороны пигментного эпителия сетчатки, то обменные процессы, происходящие в нем, нарушены, страдает защита фоторецепторов от излишней световой энергии и поэтому для восстановления центрального зрения после сильного засвета требуется более продолжительное время. У больных с ПОУГ показатели фотостресс-теста превышали данные, полученные в группе здоровых лиц, в 2,5 раза (45 (30; 80) с), причем отмечена достоверная значимость различий ($p < 0,001$). В данном случае можно не только отметить очевидное совпадение нарушения структуры (уменьшение толщины ОКТ-показателя макулярного RPE) и функции (реадaptации макулы к засвету), но и обратить внимание на глаукомное событие в нехарактерном для заболевания месте — самых наружных слоях сетчатки, на уровне пигментного эпителия — и нехарактерный для глаукомы вид повреждения — генерацию зрительного потенциала, а не его проведение. Впрочем, нарушения темновой адаптации при первичной глаукоме известны давно, но причина и трактовка практически не обсуждались [21].

На втором этапе исследования мы проанализировали 6-месячную динамику состояния сетчатки в двух подгруппах глаукомной группы. В 1-й подгруппе применяли Ретиналамин внутримышечно, 2-я подгруппа не получала никакой ретинопротекторной терапии. Для пилотного сравнительного анализа структурно-функционального состояния сетчатки в зависимости от применения Ретиналамина на полугодовой отметке клинического исследования мы выбрали два основных структурных ОКТ-показателя: толщину перипапиллярного RNFL ДЗН как основного структурного диагностического критерия глаукомы, участвующего в большинстве мониторингов заболевания, и объем всех слоев сетчатки макулы Retina как некий интегральный показатель, обнаруживший статистически значимую по сравнению с нормой изменчивость при глаукоме. Для анализа функционального состояния сетчатки были выбраны только те параметры, которые показали достоверную, статистически значимую изменчивость в той или другой группе наблюдений (табл. 4).

Представленные в табл. 4 данные со всей очевидностью показывают структурную и функциональную стабилизацию глаукомного процесса в подгруппе, получившей курс внутримышечных инъекций Ретиналамина. Более того, была отмечена статистически значимая положительная динамика в функциональном состоянии ганглиозных клеток через уменьшение времени проведения импульса, латентности волны ПЭРГ N-95 ($p = 0,002$). Что касается стабилизации структурных показателей в этой группе (RNFL и Retina), то они не только не изменились, но даже

Таблица 4. Динамика структурных и функциональных показателей сетчатки у пациентов глаукомной группы с Ретиналамином и без него
Table 4. Dynamics of structural and functional parameters of the retina in POAG patients with and without Retinalamin

Показатель	Группа					
	с Ретиналамином			без Ретиналамина		
	0 мес (n=64)	p	6 мес (n=54)	0 мес (n=59)	p	6 мес (n=51)
RNFL ДЗН, мкм*	77,5 (52; 99,5)	0,16	78 (51; 100)	90 (70; 98)	0,005	89 (66; 95)
Retina (vol, mm ³)*	8,14 (7,71; 8,41)	0,33	8,18 (7,67; 8,47)	8,23 (7,86; 8,48)	0,04	8,20 (7,92; 8,37)
ПЭРГ Р-50, А, мкВ**	6,21±2,58	0,07	5,30±2,59	7,18±3,61	0,03	5,85±2,27
ПЭРГ N-95, L, мс**	106,2±6,9	0,002	101,5±9,0	105,4 (101,3; 109,2)	0,23	105,8 (102,4; 110,4)
ЭРГ В-волна, L, мс*	44,9 (43; 46,6)	0,79	43,5 (42,2; 45,9)	44 (43; 47)	0,01	45,5 (43,6; 47,8)

Примечание. * — Me (Q25%; Q75%), Wilcoxon Matched Pairs test; ** — M±s, t-test for Independent Samples.

несколько увеличились и, хотя не вышли на уровень достоверности, можно осторожно заметить, что обнаружили потенциальную способность к регенерации. Напротив, в группе, не получавшей инъекции Ретиналамина, зафиксирована отрицательная динамика заболевания как по структуре, так и по функциям. Причем по всем показателям ухудшение оказалось статистически значимым с высокой степенью достоверности. В целом результаты 6-месячного мониторинга позволили сделать предварительный вывод о положительном влиянии Ретиналамина на структуру и функцию слоев сетчатки макулярной области. Образуя говоря, отечественный препарат пептидный биорегулятор Ретиналамин — работает.

Заключение

Тонкая и сложная структура слоев сетчатки тесно связана с многочисленными и важнейшими функциями, которые они осуществляют. И даже малейшее изменение их толщины при ПОУГ, зафиксированное с помощью ОКТ, отражается на функциональном состоянии, что подтверждается объективными ЭФИ. Здесь справедлива фраза: нет нормальной структуры, нет и нормальной функции. На это указывают обнаруженные при ПОУГ структурно-функциональные участки сетчатки, демонстрирующие единство в проявлении патологии: 1) уменьшение толщины КГК и снижение амплитуды и латентности пиков Р-50 и N-95 ПЭРГ, отражающих функциональное состояние ганглиозных клеток сетчатки; 2) уменьшение толщины комплекса IRL и снижение амплитуды b-волны максимальной ЭРГ, свидетельствующие о вовлечении в патологию биполярных клеток и клеток Мюллера; 3) истончение слоя RPE и удлинение периода реадaptации при фотостресс-тесте, указывающие на проблемы с генерацией зрительного потенциала, а в клинике первичной глаукомы объясняющие симптомы нарушения темновой адаптации у больных. Как видно, первичная глаукома охватывает все 3 нейрона сетчатки, включая самые наружные ее слои. Результаты наших исследований подтверждают ранее описанные изменения морфологии сетчатки и ее функций по данным ЭРГ при экспериментальной

глаукоме [22—25], касающиеся вовлечения в глаукомный процесс не только ганглиозных клеток сетчатки, но и практически всей ее структуры. Более того, наряду с доказанным с помощью ОКТ повреждением внутренних слоев сетчатки, ассоциированных с дефектами поля зрения при глаукоме [26—29], в последнее время исследованиями Q. Chen и соавторов было показано, что некоторые дефекты в поле зрения больных ПОУГ были ассоциированы с повреждением наружных слоев сетчатки [23].

Следует отметить, что диагностика патологических изменений со стороны структурно-функционального состояния сетчатки при первичной глаукоме, даже с помощью современных методов ОКТ и ЭФИ, представляется весьма сложной. Сложность в том, что, сравнивая состояние сетчатки у разных пациентов, мы можем не найти существенной разницы в их диагностических данных, несмотря на то что одни из них здоровые, а другие больны глаукомой. Это объясняется различным изначальным состоянием как структуры, так и функции сетчатки у разных индивидуумов в популяции. Поэтому необходимо делать акцент на сравнении данных ОКТ и ЭФИ парных глаз и выявлять их асимметрию. В противном случае можно просто пропустить явные дистрофические изменения со стороны сетчатки при ПОУГ. Асимметрия структурно-функционального состояния сетчатки парных глаз более правильно отражает ее повреждение при первичной глаукоме. Кроме того, при ОКТ необходимо учитывать, что внешние проявления структурной патологии сетчатки при глаукоме не могут сводиться лишь к уменьшению толщины, характерному для дегенерации. Вполне возможно набухание клеточных элементов в ходе патологического глаукомного процесса с соответствующим увеличением толщины слоя, что нередко демонстрируют ядерные слои сетчатки, а также отдельные участки пигментного эпителия.

Отдельного внимания требует анализ результатов исследования лечебного воздействия Ретиналамина на сетчатку при глаукоме. Весьма важным обстоятельством интерпретации полученных данных является поиск ответа на вопрос об уровне и причине установленного ретинального повреждения при глау-

укоме. Так, на примере структурно-функциональных реакций всего одного слоя сетчатки макулы при наблюдении глаукомы в динамике можно представить всю сложность взаимосвязи части и целого, объективно проследить позитивное и негативное в течении болезни, в сущности, «потрогать» доказательность...

Есть мнение, что латентность пика N-95 ПЭРГ отражает скорость протекания электрофизиологических процессов, происходящих в сетчатке после предъявления стимула — от фоторецепторов до ганглиозных клеток, то есть передачу импульса по всей ретинальной нейрональной цепи. При этом в наших исследованиях, в подгруппе глаукомных пациентов с применением ретиналамина, за 6 мес наблюдения амплитуда РЭРГ 12 Гц и латентность b-волны максимальной ЭРГ достоверно не изменились, и это означает, что функциональное состояние самих фоторецепторов и биполярных клеток, так же, как и скорость проведения импульсов между ними, существенно не поменялось, оставаясь на прежнем уровне. Отсюда следует, что зафиксированное увеличение скорости передачи импульса, судя по уменьшению латентности пика N-95 ПЭРГ, возможно, происходит на уровне синапсов между биполярными и ганглиозными клетками, т.е. во внутреннем плексиформном слое сетчатки, наиболее уязвимом при первичной глаукоме. Интересно, но именно эту структурно-функциональную патологическую связь мы обнаружили при сравнении группы нормы с группой глаукомы: увеличение латентности пика N-95 ПЭРГ в группе ПОУГ совпало с достоверным истончением внутреннего плексиформного слоя сетчатки. Был проведен корреляционный анализ между латентностью N-95 ПЭРГ и толщиной IPL в группе первичной глаукомы. Оказалось, что между ними имеется средняя связь с обратной корреляционной зависимостью ($r = -0,42$; $p < 0,04$). Это позволило заключить, что увеличение латентности как функционального расстройства синаптической активности, вероятно, является следствием структурных нарушений со стороны дендритов ганглиозных клеток во внутреннем плексиформном слое сетчатки. Таким образом, при применении Ретиналамина у глаукомных больных происходит улучшение проведения импульсов в IPL сетчатки на фоне по меньшей мере стабилизации его структурной организации в виде сохранения объема внутреннего плексиформного слоя сетчатки в течение 6-месячного срока наблюдения. Этот пример показывает, что ламинарный дизайн исследования структуры и функции сетчатки с помощью объективных современных методов вполне информативен.

В целом результаты исследования сетчатки при первичной глаукоме, помимо своей новизны, формируют представление, что полученное знание выходит за пределы общепринятых представлений о патогенезе заболевания, масштабе глаукомного пора-

жения, охватывающего всю внутриглазную часть зрительного анализатора. Так, в клинике глаукомы свою структурную основу находят функциональные расстройства в виде не только периметрической симптоматики периферического и центрального зрения, но и повреждения большинства функций органа зрения, включая базовую — светоощущение с характерными нарушениями световой и темновой адаптации, расстройства контрастной чувствительности и нарушений цветоощущения, известных в клинике. Это все признаки глаукомного повреждения не только проведения зрительного сигнала на уровне головки зрительного нерва, но и его генерации на уровне пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, разнопигментных колбочек и разноканальных (on- и off-) биполярных клеток, не говоря о нейроглии в виде клеток Мюллера и астроцитов, которых мы прижизненно в сетчатке вообще не видим. Но зато просматриваются контуры большой проблемы глаукомного поражения сетчатки и зрительного нерва на клеточном уровне, а с ней и будущие диагностические и лечебные направления борьбы с первичной глаукомой.

Выводы

1. При ПОУГ возникает и нарастает по мере развития заболевания статистически значимое уменьшение толщины не только внутренних, но и наружных слоев сетчатки макулярной области.
2. С помощью электрофизиологических методов исследования выявлены не только статистически значимые функциональные изменения во всех трех нейронах сетчатки, но и возможное вовлечение в глаукомный процесс нейроглиальных клеток Мюллера.
3. При ПОУГ было выявлено структурно-функциональное повреждение в наружных слоях сетчатки на уровне ретинального пигментного эпителия.
4. В подгруппе глаукомных пациентов, получивших курс внутримышечных инъекций пептидного биорегулятора, к 6-му месяцу наблюдений отмечена стабилизация глаукомного процесса по объективным структурным и функциональным критериям.
5. В подгруппе пациентов с первичной глаукомой, не получивших курс внутримышечных инъекций пептидного биорегулятора, к 6-му месяцу отмечена статистически значимая отрицательная динамика заболевания.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В.С.

Сбор и обработка материала: А.Я., О.К., С.К., Н.В.

Статистическая обработка: В.А.

Написание текста: В.С., А.Я.

Редактирование: В.С., О.К., В.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нестеров А.П. *Глаукома*. М.: Медицина; 1995. [Nesterov AP. *Glaucoma*. M.: Meditsina; 1995. (In Russ.).]
2. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:389-393. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)72088-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)72088-4)
3. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-267. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.081224>
4. Brubaker RF. Delayed functional loss in glaucoma. LII Edward Jackson Memorial Lecture. *American Journal of Ophthalmology*. 1996;121(5):473-483. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)75421-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)75421-2)
5. Cockburn DM. Does reduction of intraocular pressure (IOP) prevent visual field loss in glaucoma? *American Journal of Optometry and Physiological optics*. 1983;60(8):705-711. <https://doi.org/10.1097/00006324-198308000-00009>
6. Нестеров А.П. Патогенез и проблемы патогенетического лечения глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2003;4(2):47-48. [Nesterov AP. Pathogenesis and problems of pathogenetic treatment of primary open-angle glaucoma (POAG). *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2003;4(2):47-48. (In Russ.).]
7. Нестеров А.П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения. *Клиническая офтальмология*. 2000;1:4-5. [Nesterov AP. Primary open-angle glaucoma: pathogenesis and treatment principles. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2000;1:4-5. (In Russ.).]
8. Soroka M, Krumholz D, Wende M. Glaucoma among patients enrolled in a national vision care plan. *J Optometry*. 2010;81(12):663-670. <https://doi.org/10.1016/j.optm.2010.02.014>
9. Zimmerman R, Sakiyalak D, Krupin T, Rosenberg LF. *Primary Open-Angle Glaucoma*. 2nd edition. St. Louis: Mosby; 2004;5-15.
10. Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В., Рябина М.В., Лю Хун. Функциональная диагностика ретиальной ишемии. Сообщение 1. Реакция мюллеровских клеток на ранних стадиях диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2004;6:11-13. [Neroev VV, Zueva MV, Tsarpenko IV, Ryabina MV, Lyu Khun. Functional diagnosis of retinal ischemia. Communication 1. Reaction of Muller cells at early stages of diabetic retinopathy. *Vestnik oftalmologii*. 2004;6:11-13. (In Russ.).]
11. Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В., Рябина М.В., Лю Хун. Функциональная диагностика ретиальной ишемии. Сообщение 2. Роль мюллеровских клеток в развитии неоваскуляризации сетчатки при диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2005;1:22-24. [Neroev VV, Zueva MV, Tsarpenko IV, Ryabina MV, Lyu Khun. Functional diagnosis of retinal ischemia. Communication 2. Muller cells and neovascularization of the retina in diabetic retinopathy. *Vestnik oftalmologii*. 2005;1:22-24. (In Russ.).]
12. Шамшинова А.М., Волков В.В. *Функциональные методы исследования в офтальмологии*. М.: Медицина; 1999. [Shamshinova AM, Volkov VV. *Funktsional'nye metody issledovaniya v oftalmologii*. M.: Meditsina; 1999. (In Russ.).]
13. Иваницкая Е.В. Повышение возможности диагностики функционального состояния макулярной области сетчатки с помощью модификации фотостресс-теста. *Офтальмологический журнал*. 2002;5:13-16. [Ivanitskaya EV. Povysheniye vozmozhnosti diagnostiki funktsionalnogo sostoyaniya makulyarnoy oblasti setchatki s pomoshchyu modifikatsii fotostress-testa. *Oftalmologicheskii zhurnal*. 2002;5:13-16. (In Russ.).]
14. Товкач В.И. Фотостресс обычным электроофтальмоскопом в диагностике заболеваний глаз. *Военно-медицинский журнал*. 1977;8:40-44. [Tovkach VI. Photostress usual electrooculogram in the diagnosis of diseases of the eye. *Voенno-meditsinskiy zhurnal*. 1977;8:40-44. (In Russ.).]
15. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica*. М.: Медиа Сфера; 2003. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm Statistica*. M.: Media Sfera; 2003. (In Russ.).]
16. Susanna RJr, Weinreb RN. *Answers in glaucoma*. Rio de Janeiro, Brazil: Cultura Medica; 2005.
17. Cong Ye, Dennis S Lam, Christopher K Leung. *Investigation of Floor Effect for OCT RNFL Measurement*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52:176.
18. Vecino E, Rodriguez FD, Pereiro X, Sharma SC. Glia-neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res*. 2016;51:1-40.
19. Лумбросо Б., Рисполи М. *ОКТ (сетчатка, сосудистая оболочка, глаукома)*. Практическое руководство. 2014. [Lumbroso B, Rispoli M. *OKT (setchatka, sosudistaya obolochka, glaukoma)*. Prakticheskoe rukovodstvo. 2014. (In Russ.).]
20. Vincent A, Shetty R, Devi SA, Kurian MK, Balu R, Shetty B. Functional involvement of cone photoreceptors in advanced glaucoma: a multifocal electroretinogram study. *Doc Ophthalmol*. 2010;121(1):21-27. <https://doi.org/10.1007/s10633-010-9227-0>
21. Фламмер Дж. *Глаукома*. М.: МЕДпресс-информ; 2008. [Flummer J. *Glaucoma*. M.: MEDpress-inform; 2008. (In Russ.).]
22. Fernandez-Sanchez L, de Sevilla Muller LP, Brecha NC, Cuenca N. Loss of outer retinal neurons and circuitry alterations in the DBA/2J mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(9):6059-6072. <https://doi.org/10.1167/jovs.14-14421>
23. Chen Q, Huang S, Ma Q, Lin H, Pan M, Liu X, Lu F, Shen M. Ultra-high resolution profiles of macular intra-retinal layer thicknesses and associations with visual field defects in primary open angle glaucoma. *Sci Rep*. 2017;7:41100. <https://doi.org/10.1038/srep41100>
24. Harazny J, Scholz M, Buder T, Lausen B, Kremers J. Electrophysiological deficits in the retina of the DBA/2J mouse. *Doc Ophthalmol*. 2009;119:181-197. <https://doi.org/10.1007/s10633-009-9194-5>
25. Heiduschka P, Julien S, Schuettauf F, Schnichels S. Loss of retinal function in aged DBA/2J mice—new insights into retinal neurodegeneration. *Exp Eye Res*. 2010;91:779-783. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.09.001>
26. Mwanza JC, Budenz DL, Godfrey DG, Neelakantan A, Sayyad FE, Chang RT, Lee RK. Diagnostic performance of optical coherence tomography ganglion cell-inner plexiform layer thickness measurements in early glaucoma. *Ophthalmology*. 2014;121(4):849-854. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.10.044>
27. Sakamoto A, Hangai M, Nukada M, Nakanishi H, Mori S, Kotera Y, Inoue R, Yoshimura N. Three-dimensional imaging of the macular retinal nerve fiber layer in glaucoma with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(10):5062-5070. <https://doi.org/10.1167/jovs.09-4954>
28. Sato S, Hirooka K, Baba T, Tenkumo K, Nitta E, Shiraga F. Correlation between the ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with cirrus HD-OCT and macular visual field sensitivity measured with microperimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(4):3046-3051. <https://doi.org/10.1167/jovs.12-11173>
29. Cho JW, Sung KR, Lee S, Yun SC, Kang SY, Choi J, Na JH, Lee Y, Kook MS. Relationship between visual field sensitivity and macular ganglion cell complex thickness as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(12):6401-6407. <https://doi.org/10.1167/jovs.09-5035>

Поступила 23.01.19

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Страхов Владимир Витальевич (Strakhov V.V.) — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой офтальмологии; e-mail: strakhov51@mail.ru
Яршев Андрей Викторович (Yartsev A.V.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии; e-mail: yamia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5020-8932>
Алексеев Виктор Вадимович (Alekseev V.V.) — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии; e-mail: avamga@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8428-1553>
Климова Ольга Николаевна (Klimova O.N.) — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии; e-mail: klimiola@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4635-3613>
Казанова Светлана Юрьевна (Kazanova S.Yu.) — аспирант кафедры офтальмологии; e-mail: kazanova3112@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4032-8057>
Воронин Николай Александрович (Voronin N.A.) — врач-офтальмолог; e-mail: voronin_na@mail.ru