

УДК 617.75+617.7-007.681:616-071

## Дослідження зорових викликаних потенціалів в клінічній практиці у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою

Л. М. Стоцька, канд. мед. наук, І. Б. Чокова, канд. мед. наук, К. С. Ромоданова, лікар,  
В. Б. Решетняк, лікар

ДУ «Інститут очних  
хвороб і тканинної терапії  
ім. В. П. Філатова НАМН  
України»; Одеса (Україна)

E-mail: odjusa@mail.ua

**Ключевые слова:** первичная  
открытоугольная глаукома, зри-  
тельные вызванные потенциалы,  
зрительная кора головного мозга

**Ключові слова:** первинна відкри-  
токутова глаукома, зорові викликані  
потенціали, зорова кора головного  
мозку

**Введение.** Известно, что в клинической практике не существует специфических нейрофизиологических тестов для диагностики глаукомы, однако именно нейрофизиологическое обследование довольно часто выявляет изменения, которые протекают бессимптомно на протяжении длительного времени до клинических проявлений, что особенно важно для ранней диагностики глаукомного процесса.

**Цель исследования** — провести динамический анализ зрительных вызванных потенциалов у больных первичной открытоугольной глаукомой на разных стадиях развития заболевания.

**Материал и методы:** комплексное клиническое и нейрофизиологическое исследование 186 пациентов (358 глаз) с диагнозом первичной открытоугольной глаукомы или у пациентов, у которых этот диагноз подлежал уточнению.

**Результаты.** На основании анализа данных нейрофизиологических исследований — зрительных вызванных потенциалов на паттерн и вспышку — мы наблюдали статистически достоверную разницу между начальной и развитой стадиями по показателям латентного периода P100 ( $Z = 2,33$ ;  $p\text{-value} = 0,028$ ), амплитуды пиков P100-N135 ( $Z = 3,50$   $p\text{-value} = 0,00046$ ), амплитуды пиков N75-P100 ( $Z = 2,04$ ;  $p\text{-value} = 0,04$ ); между развитой и далекозашедшей стадиями по показателям латентного периода P100 ( $Z = 3,08$ ;  $p\text{-value} = 0,033$ ). По оценке других исследованных нами показателей зрительных вызванных потенциалов на паттерн и вспышку достоверных различий не выявлено.

**Вывод.** Использование нейрофизиологических методов исследований — зрительных вызванных потенциалов на паттерн — необходимо для уточнения диагноза и стадии развития глаукомы при ранней диагностике и выборе дальнейшей тактики лечения.

**Вступ.** Глаукома є основною причиною безповоротної втрати зору [5, 6, 15]. Проте, питання патогенезу глаукоми залишається предметом дискусій і по сьогоднішній день [2].

На сьогоднішній день єдиним доведеним методом збереження зорових функцій при глаукомі являється зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) до індивідуально безпечного («цілевого») рівня [6]. В той же час, незалежно від рівня зниження ВОТ після медикаментозного лікування, ризик прогресування глаукоми залишається [14].

Дослідження вказують, що у 17–25 % хворих післяопераційне зниження ВОТ не попереджує прогресування глаукомної оптичної нейропатії [3, 5, 6]. Розглядаються різні причини такого прогресування. В одних роботах це пов'язують з наявністю інтракраніальної патології у формі локального або системного склерозу судин [2, 3, 11], в інших — із зменшенням серцевого викиду, що часто спостерігається в похилому віці і при гіпертонічній хворобі

та проявляється у зниженні при глаукомі регіонарних швидкостей і об'ємних параметрів кровотоку [2, 3]. Деякі дослідження вказують на зменшення у прооперованих хворих на глаукому об'ємного кровотоку, пов'язуючи це з порушенням ауторегуляції судин диску зорового нерва [3, 9].

Дослідження структурних і нейрофізіологічних процесів у вищих відділах зорового аналізатора у хворих з первинною глаукомою допомагають у вивченні первинного пошкодження структур при даній патології. Ряд досліджень вказує на порушення в структурах центральних відділів головного мозку у пацієнтів з первинною глаукомою: в зоровому нерві макроскопічно спостерігалась виражена атрофія з втратою значної кількості аксонів, макроскопічно латеральне колінчасте тіло було зменшено в розмірах в порівнянні з нормою, що може свідчити про

втрата значної кількості нейронів внаслідок дегенеративних змін в ньому. При мікроскопічному дослідженні встановлено зменшення радіусу нейронів і їх ядер, комковата, зерниста цитоплазма, а також велика кількість пігмента ліпофусцина — одного із маркерів атрофії. В зоровій корі головного мозку пацієнта з первинною глаукомою візуально виявлено зменшення товщини клітинного шару. Особливо чітко відмічались дегенеративні зміни зорової кори на рівні шпорної борозни [1, 8].

R. Frena і G. Gainotti обстежили хворих з правостороннім і лівостороннім ураженням мозку і порівняли їх з досліджуваними з непошкодженим мозком, взятими в якості контрольної групи. Авторами були проведені тести по вивченню можливостей хворих до зорового просторового сприйняття (ЗПС) і графомоторних дій окремо в кожній групі. Це показало, що порушення зорового сприйняття або зорово-моторної активності можуть бути результатом пошкодження будь-якої півкулі кори головного мозку [4].

У своїй статті G. Gainotti навів результати досліджень, які дозволили йому стверджувати, що у хворих з правосторонніми і лівосторонніми пошкодженнями кори головного мозку наявні спільні риси в порушенні зорового просторового сприйняття, але при цьому зорово-моторні порушення і порушення сприйняття відповідних символів більш характерні для хворих з травмами лівої півкулі, а одностороннє порушення просторового зорового сприйняття — для хворих з правостороннім ураженням [4].

G. Gainotti і співавтори вивчили роль асиметрії півкуль в процесі зорового просторового запам'ятовування у хворих з травмами однієї півкулі. Результати правильного вибору були кращі в контрольній групі, ніж в групі хворих з ураженнями мозку, причому серед останніх хворі з правостороннім ураженням частіше робили правильний вибір, ніж хворі з лівостороннім ураженням. [4] Відповідно структурній асиметрії виявлена і функціональна асиметрія, яка характеризує нейрофізіологічні процеси в півкулях головного мозку. Взагалі, в лівій півкулі розміщені основні центри, які відповідають за розмовну діяльність, тоді як права півкуля відповідає за оброблення інформації, отриманої за допомогою зорового просторового сприйняття. Ці дані підтверджуються дослідженнями відповідних порушень зорового просторового сприйняття і зорових моторних функцій у хворих після інсульту [4].

Найбільш важливу інформацію про процеси в зоровій корі головного мозку надають дослідження викликаних потенціалів мозку, в тому числі, найбільш вагому — зорові викликані потенціали (ЗВП). Повідомляється про ефективність мультифокальних ЗВП (мфЗВП) для об'єктивного виявлення пошкодження зорового нерва при глаукомі, ішемічній

оптичній нейропатії і односторонньому оптичному невриті. Деякі дефекти поля зору не були виявлені із-за слабких відповідей на кращому оці, при порівняльній оцінці МФЗВП від обох очей спостерігається співвідношення отриманих МФЗВП з результатами комп'ютерної Humphrey-периметрії [7, 11].

Існує думка, що зміни ЗВП у відповідь на спалах не є специфічними для якого-небудь ураження зорової системи. Так, збільшення латентності компонентів ЗВП може бути наслідком порушення передачі імпульсів в сітківці, демієлінізації нервових волокон на різних рівнях зорового шляху — від зорового нерва до кори потиличної доли, або синаптичних аномалій в сітківці чи в зоровій корі [7].

Відомо, що в клінічній практиці не існує специфічних нейрофізіологічних тестів для діагностики глаукоми, проте саме нейрофізіологічне обстеження достатньо часто виявляє зміни, які протікають асимптомно на протязі довгого часу до клінічних проявів, що особливо важливо для ранньої діагностики глаукомного процесу [7].

**Мета дослідження** — проведення динамічного аналізу зорових викликаних потенціалів в клінічній практиці у хворих з первинною відкритокутовою глаукомою на різних стадіях розвитку глаукомного процесу.

### Матеріал і методи дослідження

На базі ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» нами проведено комплексне клінічне і нейрофізіологічне дослідження 186 пацієнтів (358 очей) з встановленим діагнозом первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) або таких, де цей діагноз підлягав уточненню. Серед них — 81 (51,92 %) жінка і 75 (48,08 %) — чоловіків, середній вік — (56,8±4,26) років на різних стадіях глаукомного процесу — основна група.

Всім пацієнтам проводились клінічні методи дослідження: візометрія, тонометрія, тонографія, рефрактометрія, біомікроскопія, пряма та зворотна офтальмоскопія, комп'ютерна периметрія на апараті «Humphrey» («ZEISS, США»), визначення лабільності і порогової чутливості зорових нервів за фосфеном, оптична когерентна томографія на апараті «ОПТОПОЛ» (SOCT Cornepicus, Польща).

Для діагностики патологічного стану використовували також нейрофізіологічні методи дослідження — зорові викликані потенціали (ЗВП) на шаховий паттерн і спалах. При реєстрації латентності і амплітуди вершин у всіх відведеннях аналізувалась міжкокулярна різниця цих даних. Дослідження ЗВП проводили на апараті «RETIscan» (Roland Consult, Німеччина). Для характеристики патологічного процесу враховували зміни тривалості латентного періоду ЗВП на шаховий паттерн, зміни латентного періоду основних піків N75, P100, N135, зміни амплітуди N75-P100, P100-N75; ЗВП на спалах — зміни латентного періоду основних піків N1, P1, а також амплітуду N1-P1. Вищевказані параметри важливі для оцінки як динаміки ЗВП, так і ступеня наростання патологічного процесу.

Дані основної групи (158 чоловік — 298 очей) проаналізовані в залежності від стадії ПВКГ і склали відповідно

чотири підгрупи: I підгрупа — преглаукома — 42 хворих (84 ока); II підгрупа — початкова стадія — 48 хворих (96 очей); III підгрупа — розвинута стадія — 36 хворих (65 очей), IV підгрупа — далекорозвинута стадія — 30 хворих (53 ока).

Підгрупу преглаукоми (підозра на глаукому) формували з хворих, у яких результати дослідження були відмінні від норми, згідно вищевказаних досліджень, за одним або двома показниками (реофтальмографія, ОКТ, тонометрія, тонографія — різниця міжкокулярна або добова тонометрія більше 3–4 мм).

Пацієнти з термінальною стадією ПВКГ і високою стадією аметропії були виключені з дослідження.

Контрольна група включала в себе 30 хворих без діагнозу ПВКГ, з еметропією слабого та середнього ступеня, і була співставна з основною групою за віком, статтю та наявністю інших захворювань (табл. 1).

У всіх хворих основної і контрольної груп не спостерігались захворювання зорового нерва, макулодистрофія, гіпертонічна ретинопатія, помутніння оптичних середовищ, цукровий діабет, черепномозкові травми, гострі та хронічні розлади мозкового кровообігу.

Дані зорових викликаних потенціалів порівнювали, поряд з даними контрольної групи, з даними літератури [15], а також з даними норми конкретної лабораторії, де проводились дослідження, так як в клінічній практиці немає стандартних визначених даних норми.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету Statistica 10 з використанням середнього значення стандартного відхилення, достовірність значень різниці —  $p$  (парний тест з двостороннім розподілом) менше 0,05, а також з використанням непараметричного методу Манн-Уїтні, критерія аналізу  $\chi$ -квадрат, критерія Spirmann.

## Результати

Всім пацієнтам — 156 чоловік (298 очей) основної групи і 30 чоловік (60 очей) контрольної групи було проведено повний комплекс досліджень ЗВП на паттерн і спалах, окремо на лівому і правому очах.

В табл. 1 показано, що статистично достовірної різниці між основною та контрольною групами не виявлено за такими показниками як вік, стать та інші соматичні захворювання.

Використовуючи непараметричний метод з застосуванням критерію  $\chi$ -квадрат, ми провели аналіз даних у пацієнтів на різних стадіях глаукомного процесу (табл. 2). Згідно отриманих даних, у пацієнтів з підозрою на глаукому за показниками N75 і P100 тривалість латентного періоду у 96,1 % ( $p < 0,05$ ) і у 86,2 % очей ( $p < 0,05$ ) був у межах норми відповідно; амплітуда піку N75-P100 і P100-N135 в межах норми спостерігалася у 21,4 % ( $p < 0,05$ ) і у 34,5 % ( $p < 0,05$ ) хворих відповідно. Збільшення вказаних амплітуд вище норми (згідно даних норми апаратури і лабораторії, де проводилось дослідження, відзначалося у 78,6 % ( $p < 0,05$ ) і 65,5 % ( $p < 0,05$ ) очей відповідно — так звані «супернормальні» показники.

У пацієнтів з початковою стадією латентний період за показниками N75 і P100 у 86,4 % ( $p < 0,05$ ) і 81,2 % ( $p < 0,05$ ) хворих був у межах норми відповід-

но; амплітуда піку N75-P100 і P100-N135—34,85 % ( $p < 0,05$ ) і 41,86 % ( $p < 0,05$ ) в межах норми відповідно, збільшення вищевказаних амплітуд спостерігалось у 65,15 % ( $p < 0,05$ ) і 58,14 % ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Патологічне подовження латентного періоду за показниками N75 і P100 спостерігалось у пацієнтів з розвинутою стадією у 12,31 % ( $p > 0,05$ ) і 74,55 % ( $p < 0,05$ ) відповідно; зниження амплітуди піку N75-P100 із зміною верхівки піку P100 W-видної форми, що свідчить про грубе порушення провідності зорового нерва, спостерігались у 86,42 % ( $p < 0,05$ ) випадків; зниження амплітуди піку P100- N135 спостерігалось у 64,51 % ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів з далеко розвинутою стадією спостерігалось значне подовження латентного періоду P100 у 84,61 % ( $p < 0,05$ ) хворих і зниження амплітуди піку N75-P100 із зміною верхівки піку P100 W-видної форми у 79,14 % ( $p < 0,05$ ) хворих; зниження амплітуди піку P100- N135 у 68,43 % ( $p < 0,05$ ).

За критерієм Mann-Whitney ми спостерігали статистично достовірну різницю між початковою і розвинутою стадіями за показниками латентного періоду P100 ( $Z=2,33$ ;  $p=0,028$ ), амплітуди піків P100-N135 ( $Z=3,50$ ,  $p=0,00046$ ), амплітуди піків N75-P100 ( $Z=2,04$ ;  $p=0,04$ ); між розвинутою і далеко розвинутою стадіями за показниками латентного періоду P100 ( $Z=3,08$ ;  $p=0,033$ ). За оцінкою інших досліджуваних нами показників зорових викликаних потенціалів на паттерн і спалах згідно критерію Mann-Whitney достовірно статистичної різниці не виявлено.

У хворих з підозрою на глаукому при повторному обстеженні через 6 місяців і 1 рік було підтверджено діагноз первинної початкової відкритокутової глаукоми згідно загально-клінічних досліджень у 78,4 % випадків. При проведенні додаткових нейрофізіологічних методів обстеження були виявлені більш

**Таблиця 1.** Основні загальні характеристики пацієнтів основної і контрольної груп

Досліджувані показники	Основна група, % (n)	Контрольна група, % (n)	Достовірність різниці між групами — $p$
Вік (роки)	56,8±4,26	53,4±5,82	> 0,05
Стать: жіноча	51,92 %	53,6 %	> 0,05
чоловіча	48,08 %	46,4 %	
Ангіопатія	68,20 %	70,40 %	> 0,05
Гіперметропія слабого ступеня	17,70 %	19,60 %	> 0,05
Гіперметропія середнього ступеня	12,30 %	14,60 %	> 0,05
Міопія середнього ступеня	8,90 %	9,30 %	> 0,05
Міопія слабого ступеня	12,80 %	11,10 %	> 0,05
Пресбіопія	48,30 %	45,40 %	> 0,05

Примітка: n — кількість очей.

**Таблиця 2.** Динаміка змін параметрів зорових викликаних потенціалів на паттерн на різних стадіях відкритокутової первинної глаукоми

Параметри і компоненти ЗВП	Преглаукома	Початкова стадія	Розвинута стадія	Далеко розвинута стадія	Контрольна група
ЛП N75 (мс)	71,18±6,56	72,67±11,35	72,68±18,33	74,5±0,70	68,41±3,98
ЛП P100(мс)	106,68±7,53	105,45±5,12	114,59±3,22* ***	124,14±5,39** ***	97,84±5,32
ЛП N135 (мс)	142,91±11,81	147,41±9,68	151,59±16,77	157,01±4,24 ***	138,41±11,84
A N75 -P100 (мкВ)	12,8±4,47***	14,84±3,09***	1,61±1,32* ***	2,34±0,61** ***	5,3±2,23
A P100-N135 (мкВ)	11,31±3,09***	9,68±4,52***	4,23±1,24*** *	4,01±0,69***	6,02±2,09

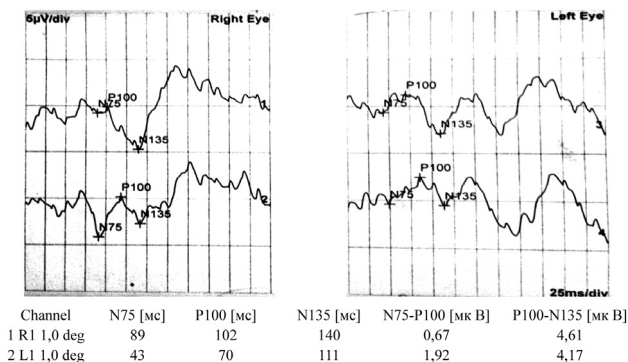
Примітка: \* р — рівень достовірно значимої різниці між показниками початкової і розвинутої стадії,  $p < 0,05$ ; \*\* р — рівень достовірно значимої різниці між показниками розвинутої і далекорозвинутої стадії,  $p < 0,05$ ; \*\*\* р — рівень достовірно значимої різниці між показниками відповідної стадії глаукоми і контрольної групи,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 3.** Динаміка змін параметрів зорових викликаних потенціалів на спалах у хворих на різних стадіях первинної відкритокутової глаукоми

Параметри і компоненти ЗВП	Преглаукома	Початкова стадія	Розвинута стадія	Далеко розвинена стадія	Контрольна група
ЛП N1 (мс)	46,39 ± 9,50	47,18 ± 7,63	44,29 ± 8,67	43,66 ± 2,51	45,38 ± 5,69
ЛП P1 (мс)	77,06 ± 10,46	75,30 ± 9,46	76,42 ± 9,41	86,33 ± 3,45***	72,1 ± 3,28
A N1-P1 (мкВ)	10,64 ± 5,53	9,19 ± 3,57	7,98 ± 3,18	6,54 ± 3,48	8,21 ± 3,42

Примітка. \*\*\* — рівень значимості різниці між показниками преглаукоми і контрольної стадії  $p < 0,05$ ;

виражені зміни патологічного процесу у 34,80 % пацієнтів з початковою стадією і вони були переведені у групу — розвинута стадія глаукоми, з відповідними змінами в подальшій тактиці лікування. Такі ж зміни були проведені у групі з розвинутою стадією глаукоми — 14 % хворих переведено в групу далеко розвинута стадія глаукоми.

**Рис. 1.** ЗВП на шаховий паттерн хворого В., 44 роки з діагнозом первинна відкритокутова глаукома обох очей (розвинута стадія правого ока, далеко розвинута стадія лівого ока).

## Висновки

Розглядаючи динаміку змін параметрів ЗВП на шаховий паттерн і спалах у хворих на різних стадіях первинної відкритокутової глаукоми, ми спостерігаємо наступне:

1. Біоелектрична активність кори головного мозку за даними зорових викликаних потенціалів на паттерн у пацієнтів з підозрою на глаукому і початкової стадії при аналізі тривалості латентного періоду відповідно у 96,1 % і 86,36 % випадків статистично достовірно встановлено «супернормальні» показники. І тільки у пацієнтів з розвинутою стадією (74,55 % випадків) і у пацієнтів з далеко розвинутою стадіями (84,61 % випадків) спостерігається статистично достовірне подовження латентного періоду.

2. Амплітуда коливань основних піків N75-P100 статистично достовірно перевищує норму у 78,61 % і 65,15 % випадків відповідно у пацієнтів з підозрою на глаукому і початковою стадією первинної відкритокутової глаукоми; у пацієнтів з розвинутою і далекорозвинутою стадіями глаукоми спостерігається статистично достовірне зниження амплітуди піків коливань і зміною верхівки піку P100 W-видної форми.

3. Використання нейрофізіологічних методів дослідження — зорових викликаних потенціалів на паттерн — важливе для уточнення діагнозу і стадії розвитку глаукоми, а також для ранньої діагностики і вибору подальшої тактики лікування.

*Література*

1. **Алексеев В. И.** Изменения центральных отделов зрительного анализатора при первичной открытоугольной глаукоме / В. И. Алексеев, Д. И. Никитин, И. Р. Газизова // 36. тез. науково-практич. конф. «Філатовські читання — 2012. — Одеса, 2012. — С. 95
2. **Завгородняя Н. В.** Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему / Н. В. Завгородняя, Н. В. Пасечникова. — Запорожье, 2010. — 192 с.
3. **Киселева О. А., Макуха С. А., Якубова А. В., Василенкова Л. В.** Исследование гемодинамики глаз у больных первичной открытоугольной глаукомой после фистулизирующей хирургии // Росс. офтальм. журн. — 2014. — Т.7. — № 2. — С. 94–96.
4. **Лесселла С.** Нейроофтальмология / С. Лесселла, Дж. Т. У. Ван Далена. — Москва: Медицина, 1983. — С. 99–101.
5. **Моисеенко Р. А.** Офтальмологическая помощь на Украине в 2006–2011 годах / Р. А. Моисеенко, М. В. Голубчиков, Г. О. Слабкий, С. А. Рыков и соавт. // Киев. — № 2. — 183 с.
6. **Рыков С. А.** Унифицированный клинический протокол медицинской помощи. Глаукома первичная открытоугольная. Первичная и вторичная помощь / С. А. Рыков, О. П. Витовская, И. В. Шаргородская и соавт. // Приказ МЗ Украины № 816, 24.11.2011. — Киев. — 2011. — 37 с.
7. **Шамшинова А. М.** Клиническая физиология зрения / А. М. Шамшинова, Т. М. Андреева. — Москва, 2006. — 956 с.
8. **Alekseev V., Gazizova I.** // Meaning of neurodegeneration in the pathogenesis of glaucoma, 11 th EGS Congress. — Nice, 2014. — P. 60
9. **Berisha F. et all.** Effect of trabecullectomy on ocular blood flow // Br. J. Ophthalmol. — 2005. — Vol.89 (2). — P. 185–8.
10. **Hasegawa S., Abe H.** Mapping of glaucomatous visual field defects by multifocal VEPs // Inv. Ophthalmol. Vis.Sci. — 2001. — Vol.42. — P.3341–3348.
11. **Hood D. C., Odel J. G., Winn B. J.** The multifocal visual evoked potential // J. Neuroophthalmol. — 2003. — Vol.23, N4. — P.279–289.
12. **Klistorner A., Graham S. L.** Objective perimetry in glaucoma // Ophthalmol. — 2000. — Vol.107. — P.2283–2299.
13. **Klistorner A., Graham S. L., Grigg J. R.** Et al. Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects// Inv. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1998. — Vol. 39, N6. — P.937–950
14. **Nesher R., Mimouni M., Epshtein E., Gorck L., Trick C.** Reported status OCT retinal nerve fiber Layer thicrness measurements // Национальн. журн. глаукомы. — 2014. — № 2, том13. — С.11–15.
15. **Quigley U. A.** Glaucoma // Lancet. — 2011. — Vol.16; 377(9774). — P.1367–7.
16. **Wu De Zheng, Liu Yan** Atlas of testind and clinical application for Roland Electrophysiolodikal Instrument // Beigind science and technology Press. — China, 2006. — P. 5–19.

*Поступила 26.11.2015*