

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА МУЛЬТИФОКАЛЬНОЙ
ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С КЛИНИЧЕСКИ
ЗНАЧИМЫМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ**

Н. В. Пасечникова, д-р мед. наук, проф., **В. А. Науменко**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.,

О. Ю. Терлецкая, канд. мед. наук, науч. сотр., **А. А. Черепенко**, врач,

Т. А. Кузнецова, аспирант.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины»

Методами оптичної когерентної томографії та мультифокальної електроретинографії обстежено 14 пацієнтів (22 ока) з різними видами діабетичного макулярного набряку та 9 здорових осіб (9 очей). Отримані структурні та функціональні результати залежали від вираженості макулярного набряку. Існує пряма залежність між ступенем структурних змін та зниженням біоелектричної активності сітківки, вивченої за допомогою мультифокальної електроретинографії. Поєднання оптичної когерентної томографії та мультифокальної електроретинографії забезпечує додаткові об'єктивні критерії для виявлення та оцінки діабетичного макулярного набряку.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, оптическая когерентная томография, мультифокальная электроретинография.

Ключові слова: діабетичний макулярний набряк, оптична когерентна томографія, мультифокальна електроретинографія

Введение. Больные сахарным диабетом теряют зрение вследствие различных изменений зрительного анализатора, но установлено, что в 80% случаев причиной резкого снижения и полной утраты зрения является специфическое поражение центральной зоны сетчатой оболочки — диабетическая макулопатия.

Клинические проявления диабетической макулопатии разнообразны, но непосредственной причиной понижения центрального зрения у больных сахарным диабетом является отек макулярной области (ДМО) [2, 3].

ДМО в течение продолжительного периода времени клинически диагностировался и оценивался путем биомикроретиноскопии и флюоресцентной ангиографии, названными золотыми стандартами клинического теста для выявления макулярного отека [1, 4, 5, 6].

В настоящее время широкое применение получили технологии точного измерения ретинальной толщины. Лазерные сканирующие системы, такие как анализатор ретинальной толщины (RTA), Гейдельбергский ретинальный томограф (HRT) и оптический когерентный томограф (ОКТ), обеспечили возможность более раннего скрининга макулярного отека, определения его топографии и точного количественного измерения утолщения сетчатки [4].

В последнее десятилетие получили распространение исследования структурных и функциональных изменений сетчатки при ДМО в тесной связи друг с другом, что представляется более эф-

фективным в клинических условиях. В 2007 году ISCEV утверждены Стандарты по клиническому применению мультифокальной электроретинографии (мЭРГ) — метода одновременной регистрации локальных биоэлектрических ответов с каждого из малых участков центральной области сетчатки [7].

При сопоставлении данных о топографии макулярной области сетчатки и ее биоэлектрической активности по данным мЭРГ различными авторами установлено, что плотность ретинального ответа обратно пропорционально, а латентность компонентов ответа прямо пропорционально коррелирует с фовеальным утолщением, определяемым на ОКТ [8, 9, 10]. Однако эти данные получены без учета вида макулярного отека, а соответственно, и без учета влияния патогенетических особенностей формирования отека на выявленные структурно-функциональные взаимоотношения. В связи с вышеизложенным представляет особый интерес определение зависимости показателей биоэлектрической активности сетчатки по данным мЭРГ от структурных изменений фовеальной области по данным ОКТ при различных видах клинически значимого диабетического макулярного отека.

Цель работы: повысить эффективность диагностики ДМО у больных сахарным диабетом путем использования мультифокальной электрорети-

нографии в комплексе со структурными методами исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В исследовании принимали участие больные сахарным диабетом второго типа с непролиферативной диабетической ретинопатией -- 14 пациентов, 9 женщин и 5 мужчин (22 глаза), возрастом от 40 до 70 лет. Длительность заболевания сахарным диабетом составляла от 8 до 15 лет. Критериями исключения были: помутнения оптических сред, оказывающие влияние на остроту зрения; аномалии рефракции выше трех диоптрий по сферическому эквиваленту и двух диоптрий по цилиндрическому; наличие любых заболеваний глазного дна, кроме ДРП; предварительное лазерное или хирургическое лечение исследуемого глаза. Для обеспечения центральной фиксации во время проведения мЭРГ острота зрения исследуемых глаз была не менее 0,4 с учетом оптической коррекции. Контрольную группу составили 9 здоровых добровольцев без офтальмологических или системных заболеваний, сравнимых по возрасту с пациентами основной группы, с рефракционными отклонениями от $-3,0$ Д до $+3,0$ Д.

Всем пациентам проведено комплексное офтальмологическое обследование, включая визометрию, рефрактометрию, биомикроофтальмоскопию, ФАГ а также ОКТ и мЭРГ согласно плану исследования. В исследуемой группе отмечены следующие изменения макулярной области: 7 глаз имели фокальный ДМО, 8 -- диффузный и 7 -- кистозный макулярный отек. Выраженность диабетической макулопатии определялась офтальмоскопически и по ФАГ.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) проводилась всем пациентам с использованием модели Stratus OCT (OCT-3000; Carl Zeiss Meditec Inc). Использовался протокол сканирования Macular Thickness Map, длина скана 6,0 мм. Для анализа данных ОКТ использовался протокол Macular Thickness Tabular.

Исследование биоэлектрической активности макулярной области сетчатки проводилось в соответствии со Стандартами ISCEV по клиническому использованию мультифокальной ЭРГ [7]. Для регистрации мЭРГ использована установка Retiscan (Roland Instruments, Germany). Стимулирующий матрикс состоял из 103 гексагональных элементов, предъявляемых 21"-цветным CRT-монитором с частотой 75 Гц и покрывающих примерно 30 градусов центрального поля зрения. Гексагоны были масштабированы эксцентрично, увеличиваясь от центра к периферии, соответственно уменьшению плотности колбочек (дисторсия 1:4) для получения примерно равных ЭРГ-ответов. Каждый гексагон предъявлялся независимо, в соответствии с черно-белой очередностью, устанавливаемой псевдорандомизированной м-частотой, с яркостью светлого стимула 120 кд/м².

Регистрация мЭРГ проводилась в условиях световой адаптации, согласно рекомендациям ISCEV. Запись осуществлялась с использованием серебряного электрода в форме нити, размещавшегося по нижнему краю орбиты исследуемого глаза в конъюнктивальной полости; заземляющий электрод располагался на лбу. Проводилась оптическая коррекция исследуемого глаза для зрительного расстояния 30 см. Пациент был проинструктирован о необходимости поддержания взора на фиксационной метке (крест) в центре монитора. Ответный сигнал усиливался в 100000 раз с помощью пропускающего фильтра 10-100 Гц. Общее время регистрации мЭРГ составляло примерно 8 минут, разделен-

ных на более короткие промежутки (числом 7-8) с периодами для отдыха пациента 15-20 секунд.

Значение электрической плотности, амплитуд и латентного времени основных мЭРГ-ответов проанализировано путем группового усреднения по трем концентрическим кольцам (диаметр 18 градусов от точки фиксации). Для выявления взаимосвязи между структурными изменениями в фовеальной области и ее биоэлектрической активностью анализировались данные ОКТ в центральном секторе и 1-го и 2-го кольца протокола групповых усреднений по кольцам мЭРГ.

На рис. 1 представлены протоколы исследований пациентов из контрольной и основной групп.

Полученные результаты в группах пациентов сравнивались с параметрами мЭРГ, установленными в контрольной группе. Статистическая обработка проводилась с использованием теста Ньюмана-Келса и непараметрического критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Анализируя изменения толщины фовеальной области по данным ОКТ мы установили, что толщина фовеа увеличивается по мере нарастания выраженности макулярного отека -- от фокального к кистозному. Однако, в глазах с фокальным отеком она достигает меньших значений, чем в глазах пациентов из контрольной группы. Эта особенность объясняется, с одной стороны, тем, что изменения при фокальном отеке могут локализоваться в любом участке макулы и в большинстве случаев не совпадают с областью желтого пятна. При этом фовеа сохраняет свою нормальную архитектуру, а ретинальное утолщение на ОКТ обнаруживается лишь в зоне фокального отека. С другой стороны, по данным ФАГ, у пациентов с фокальным ДМО обнаруживалось характерное для ранних стадий ДРП расширение фовеальной аваскулярной зоны, свидетельствующее о наличии ишемических изменений, приводящих к истончению области фовеа. По мере нарастания выраженности макулярного отека -- от фокального к диффузному -- толщина фовеальной области увеличивается за счет как диффузного утолщения, так и появления зон эксудативной отслойки нейроэпителлия. При кистозном макулярном отеке, когда на фоне описанных структурных расстройств формируются кистозные полости, толщина фовеальной области достигает максимума (рис 1А).

В результате проведения статистической обработки полученных данных с использованием теста Ньюмана-Келса установлено, что по двум параметрам (коэффициент ретинальной плотности -- КРП и амплитуда зубца Р1) в фовеальной зоне имеются статистически значимые различия ($p < 0,05$) между показателями мЭРГ у пациентов с диффузным и кистозным ДМО и показателями нормы (табл. 1). Достаточно большие различия имеются между контрольной группой и пациентами с фокальным макулярным отеком ($p = 0,064$ для КРП и $p = 0,08$ для амплитуды Р1). Отсутствие статистически

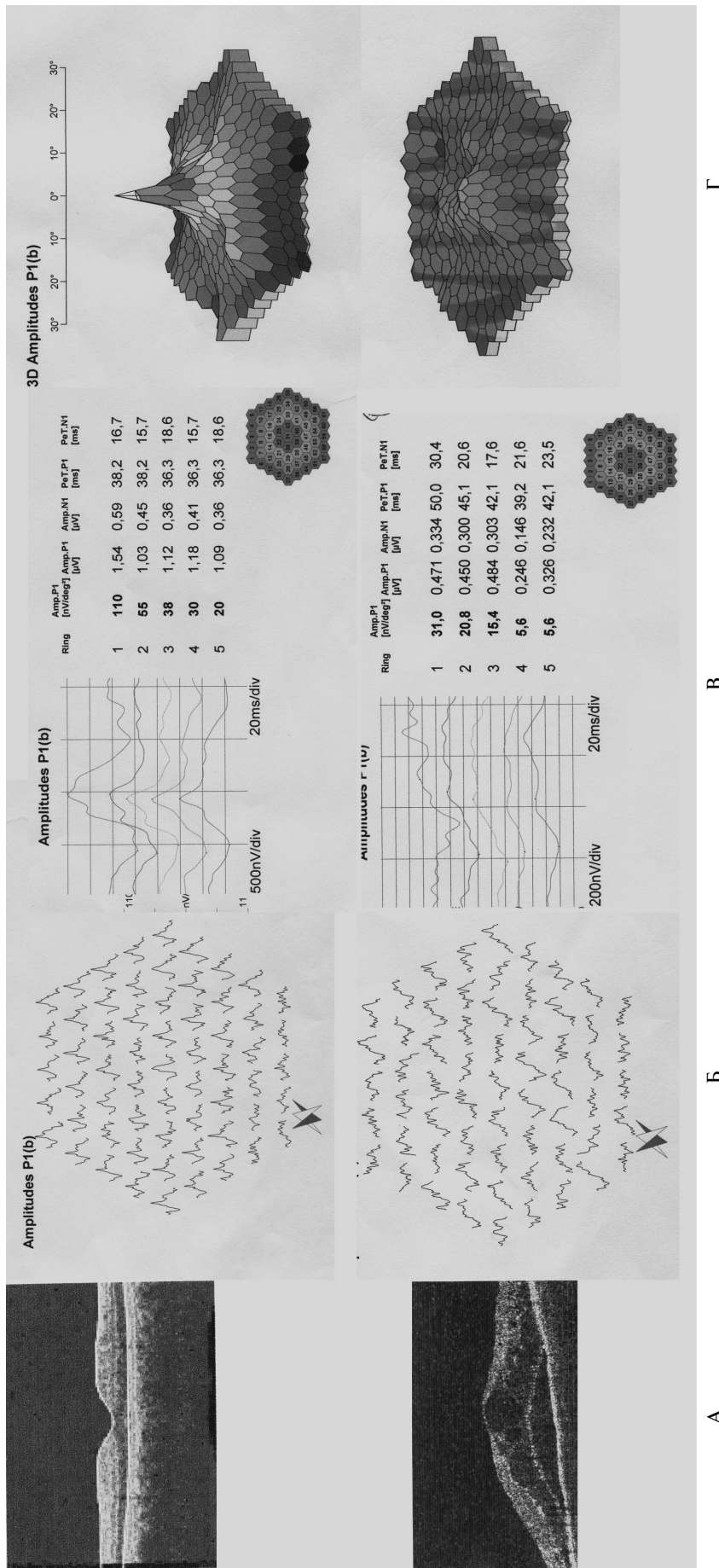


Рис. 1 Вверху — А. Сканограмма и Б-Г — протоколы мЭРГ пациента с кистозным диабетическим макулярным отеком, где Б — линейные отведения; В — групповое усреднение по кольцам; Г — трехмерное изображение.

Таблица 1

Статистические различия (p) между исследуемой и контрольной группами по данным теста Ньюмана-Келса

	{1}	{2}	{3}	{4}
1 {1}		0,064378	0,011851	0,029873
2 {2}	0,064378		0,422713	0,579239
3 {3}	0,011851	0,422713		0,592534
4 {4}	0,029873	0,579239	0,592534	

А. Исследуемый показатель -- КРП

	{1}	{2}	{3}	{4}
1 {1}		0,5165	0,8969	0,4850
2 {2}	0,5165		0,7139	0,2453
3 {3}	0,8969	0,7139		0,4007
4 {4}	0,4850	0,2453	0,4007	

Б. Исследуемый показатель — латентность зубца P1

	{1}	{2}	{3}	{4}
1 {1}		0,9591	0,9120	0,7281
2 {2}	0,9591		0,8707	0,6034
3 {3}	0,9120	0,8707		0,6743
4 {4}	0,7281	0,6034	0,6743	

В. Исследуемый показатель — латентность зубца N1

	{1}	{2}	{3}	{4}
1 {1}		0,0795	0,0166	0,0406
2 {2}	0,0795		0,4379	0,5950
3 {3}	0,0166	0,4379		0,5933
4 {4}	0,0406	0,5950	0,5933	

Г. Исследуемый показатель — амплитуда зубца P1

	{1}	{2}	{3}	{4}
1 {1}		0,748963	0,254511	0,884081
2 {2}	0,748963		0,156648	0,817996
3 {3}	0,254511	0,156648		0,152170
4 {4}	0,884081	0,817996	0,152170	

Д. Исследуемый показатель—амплитуда зубца N1

(1— контрольная группа, 2-- исследуемая группа, фокальный отек, 3 — исследуемая группа, диффузный отек, 4 — исследуемая группа, кистозный отек).

значимых различий, на наш взгляд, объясняется использованием стандартно рекомендуемого протокола кольцевых усреднений для анализа изменений биоэлектрической активности на относительно небольшом участке макулярной области.

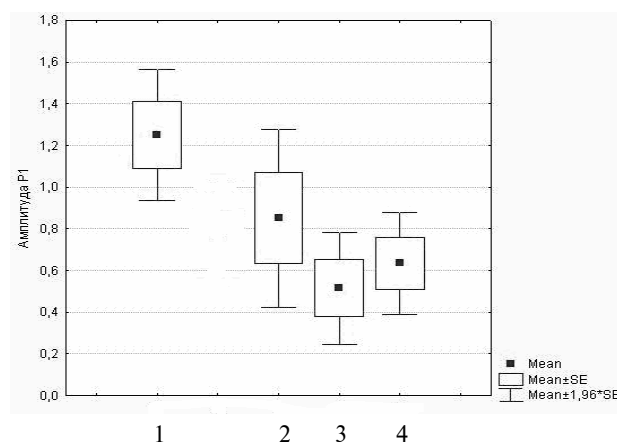
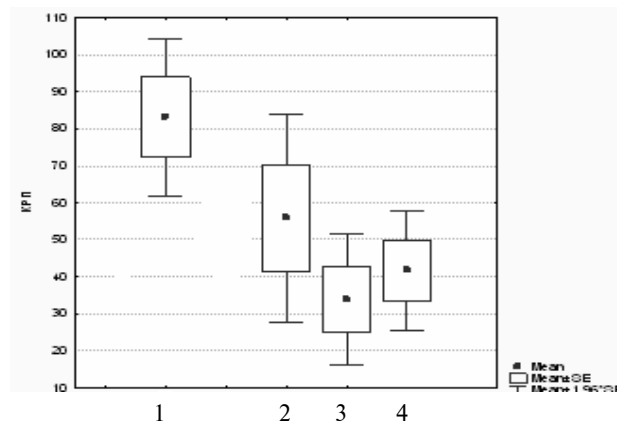
Визуализация различия средних величин КРП и амплитуды P1 отражена в табл. 2. Установлено, что наибольший разброс показателей наблюдается у пациентов с фокальным макулярным отеком. Это на наш взгляд объясняется тем, что фокальный отек имеет относительно малые размеры и часть его расположена вне границ исследуемой области. Поэтому в дальнейшем у таких пациентов необходимо учитывать отдельно зону отека и окружающие ткани.

Статистические различия анализировались также с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Установлено, что наиболее информативным показателем является КРП. Этот

показатель имеет статистически значимое различие между контрольной группой пациентов и группами пациентов с диффузным и кистозным макулярным отеком (табл. 3).

Таблица 2

Средние величины КРП и амплитуды P1 в контрольной и исследуемой группах



1 — показатели контрольной группы, 2—4 — показатели исследуемой группы: 2- при фокальном макулярном отеке, 3—при диффузном, 4 — при кистозном

Наши результаты подтверждают мнение других исследователей о наличии выраженных нарушений биоэлектрической активности сетчатки по данным МЭРГ при формировании клинически значимого макулярного отека [8, 9, 10, 13]. Однако мы не обнаружили прямой зависимости между степенью утолщения макулярной области и снижением плотности ретинального ответа и амплитуды пика P1, в то время как Holm K. с соавт. пришли к выводу о существовании такой зависимости при фовеолярной толщине свыше 300 мкм по данным ОКТ. Более того, при формировании кистозного макулярного отека, когда степень утолщения макулярной области максимальна по сравнению с другими видами КЗМО, по нашим данным, наблюдается некоторое повышение амплитуд и КРП мультифокальных ответов. Это противоречит

Статистические различия по показателю КРП между исследуемой и контрольной группами при использовании критерия Манна-Уитни

Mann-Whitney U Test By variable gr Marked tests are significant at p <,05000

	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level	Z	p-level	Valid N	Valid N	2*1sided
Грп1-2	94,000	42,000	14,000	1,8524	0,0640	1,8524	0,0640	9	7	0,0712
Грп1-3	110,0	43,00	7,000	2,791	0,005	2,791	0,005	9	8	0,004
Грп1-4	100,00	36,000	8,0000	2,4875	0,0129	2,4875	0,0129	9	7	0,0115

данным Yamamoto S. с соавт., которые отмечали умеренное снижение плотности ретинальных ответов и амплитуды P1 в глазах с диффузным ДМО и значительное снижение этих показателей в глазах с кистозным ДМО [9].

По нашему мнению, эти особенности находят свое объяснение в структурных особенностях, свойственных различным видам диабетического макулярного отека. Гистологические исследования глаз с ДМО показали, что ретинальное утолщение вызывается как внутриклеточным отеком Мюллеровых клеток, так и аккумуляцией между слоями сетчатки жидкости, поступающей из сосудов с патологически проницаемыми стенками. Персистирующий ретинальный отек приводит к некрозу Мюллеровых и смежных нервных клеток, что вызывает формирование кистозных полостей [11]. Гиперэргическая реакция разрушающихся Мюллеровских клеток объясняет некоторое повышение биоэлектрической активности сетчатки у лиц с кистозным отеком по сравнению с диффузным ДМО.

Ряд авторов обнаружили статистически значимое удлинение латентного времени основных пиков мЭРГ [13, 14] при различных видах ДМО по сравнению с нормой. В нашем исследовании при анализе латентного времени не выявлено каких-либо закономерностей его изменения в зависимости от ретинальной толщины или вида макулярного отека. Так, среднее значение латентности зубца N1 в группе контроля составило 18,6 мс, а у пациентов с фокальным, диффузным и кистозным отеками — 19,3 мс, 18,9 мс и 22,0 мс соответственно.

Анализируя показатели биоэлектрической активности сетчатки при фокальном макулярном отеке, мы установили, что все различия с нормой статистически недостоверны. Это говорит о нецелесообразности применения протоколов кольцевых усреднений для анализа функций сетчатки при данном виде отека. Более информативным в этом случае будет протокол линейных отведений, демонстрирующий распределение ответов мЭРГ в виде локальных кривых или протокол усреднений по квадратам.

На основании анализа полученных данных при различных видах ДМО, мы поддерживаем

мнение Hood D. С. относительно природы мультифокальных ответов [12]. Поскольку по мере усиления структурных изменений сетчатки с вовлечением в патологический процесс ее внутренних слоев биоэлектрическая активность по данным мЭРГ снижается еще больше, мы считаем, что источником генерации основных пиков мЭРГ являются не только фоторецепторы, но и клетки глуболежащих слоев — биполярные и Мюллеровские клетки.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что при диабетическом макулярном отеке происходит угнетение биоэлектрической активности сетчатки по данным мЭРГ за счет уменьшения амплитуд основных пиков N1 и P1 и снижения показателя КРП. По всей вероятности, изменения биоэлектрической активности сетчатки зависят не столько от степени ретинального утолщения, сколько от характера субстрата этого утолщения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Focus on macular diseases. Edited by Sandeep Saxena. // Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi. — 2007. — 490 p.
2. ETDRS report no. 1: Photocoagulation of diabetic macular edema // Arch. Ophthalmol. — 1985. — Vol. 103. — P. 1796--1806
3. Klein R., Klein B. E. K. Diabetic eye disease // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — № 9. — P. 197--204
4. Negi A., Vernon S. A., Islam M. S. Macular oedema — I: Identifying and quantification // Eye News. — 2004. — Vol. 11. — № 1. — P. 13—18
5. Водовозов А. М. Исследование глазного дна в трансформированном свете // М.: Медицина, 1986. — 255 с.
6. Глазные проявления диабета. — под ред. проф. Балашевича Л. И. // Изд. дом СПбМАПО, Санкт-Петербург. — 2004. — 232 с
7. Hood D., Bach M., Bridell M., Keating D., Kondo M. et al. ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition) // Doc. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 116. — N 1. — P. 1-11
8. Holm K., Larsson J., Luvestam-Adrian M. In diabetic retinopathy, foveal thickness of 300 mum seems to correlate with functionally significant loss of vision // Doc Ophthalmol. — 2007. — Vol. 114. — N 3. — P. 117-124
9. Yamamoto S., Yamamoto T., Hayashi M., Takeuchi S. Morphological and functional analyses of diabetic macular

- edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* — 2001. — - Vol. 239. — N. 2. — - P. 96-10
10. **Ma J., Wu D. Z., Gao R. L. et al.** The conversion of macular function in diabetic macular edema after vitreous surgery // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* — 2005. —Vol. 41. — N. 3. — P. 216-220
11. **Fine B. S., Brucker A. J.** Macular edema and cystoid macular edema // *Am. J. Ophthalmol.* — 1981. — 92. — p. 466-481
12. **Hood D. C.** Assessment retinal function with the multifocal technique // *Prog. in ret. and eye res.* — 2000. — Vol. 19. — N. 5. — p. 607-646
13. **М. А. Аракелян, Н. Б. Мансурин, А. М. Шамшинова.** Локальная и мультифокальная электроретинография в диагностике диабетической ретинопатии // *Вестн. офтальмол.* —2009. — - № 1. —ст. 36-39
14. **Wu D., Jiang F., Liang J., Ma J., Luo G., Wen f., Wu L.** Multifocal electroretinogram in cystoid macular edema // *Yan Ke Xue Bao.* —2003. —19(4). —p. 253-256.

**DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF THE METHOD OF MULTIFOCAL ELECTRORETINONOGRAPHY
IN PATIENTS WITH CLINICALLY SIGNIFICANT MACULAR EDEMA SECONDARY
TO DIABETES MELLITUS**

Pasychnikova N. V., Naumenko V. O., Terletskaya O. I., Cherepenko H. O., Kuznetsova T. O.
Odessa, Ukraine

Optical coherence tomographic images and multifocal electroretinograms were obtained from 22 eyes of 14 patients with diabetic macular edema and from 9 eyes of 9 normal subjects. The expression of macular edema may influence both anatomic and functional results. Our study revealed a significant direct correlation between the structural disturbances and the reduction of the electric responses from the macular area recorded with the multifocal ERG system. The macular responses recorded with the multifocal ERG system may be a useful tool to evaluate macular function objectively. The combination of OCT and multifocal ERG may provide of objective criteria for the evaluation and assessment of diabetic macular edema.

