

УДК 617.76-006.44-079.4-076.5

© Н. В. Пасечникова, В. А. Науменко, О. Ю. Терлецкая, А. А. Черепенко, Т. А. Кузнецова, 2009.

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

Н. В. Пасечникова, В. А. Науменко, О. Ю. Терлецкая, А. А. Черепенко, Т. А. Кузнецова

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины»
(директор – д.мед.н., проф. Пасечникова Н. В.), г. Одесса.

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

N. V. Pasyechnikova, V. O. Naumenko, O. I. Terletskaia, H. O. Cherepenko, T. O. Kuznetsova

SUMMARY

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.

ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ МЕТОДУ МУЛЬТИФОКАЛЬНОЇ ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАФІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З КЛІНІЧНО ЗНАЧУЩИМ МАКУЛЯРНИМ НАБРЯКОМ

Н. В. Пасєчнікова, В. О. Науменко, О. І. Терлецька, Г. О. Черепенко, Т. О. Кузнєцова

РЕЗЮМЕ

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.

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 биомикроскопии 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 (ОСТ), 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 эффективным 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 электроретинографии в комплексе со структурными методами исследования.

МАТЕРИАЛЫ 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 больше, чем 3 диоптрии по сферическому эквиваленту и 2 диоптрии 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, сравнимые по возрасту с пациентами основной группы, с рефракционными отклонениями от $-3,0$ Д до $+3,0$ Д.

Всем пациентам проведено комплексное офтальмологическое исследование, 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 с 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 21²-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 уменьшения 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, разделенных на более короткие промежутки (числом 7-8) с периодами для отдыха пациента 15-20 сек. Значение электрической плотности, амплитуд и латентного времени основных мЭРГ – ответов проанализированы путем группового усреднения по

3 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 исследования пациентов из контрольной и основной групп. Полученные результаты в группах пациентов сравнивались с параметрами мЭРГ, установленными

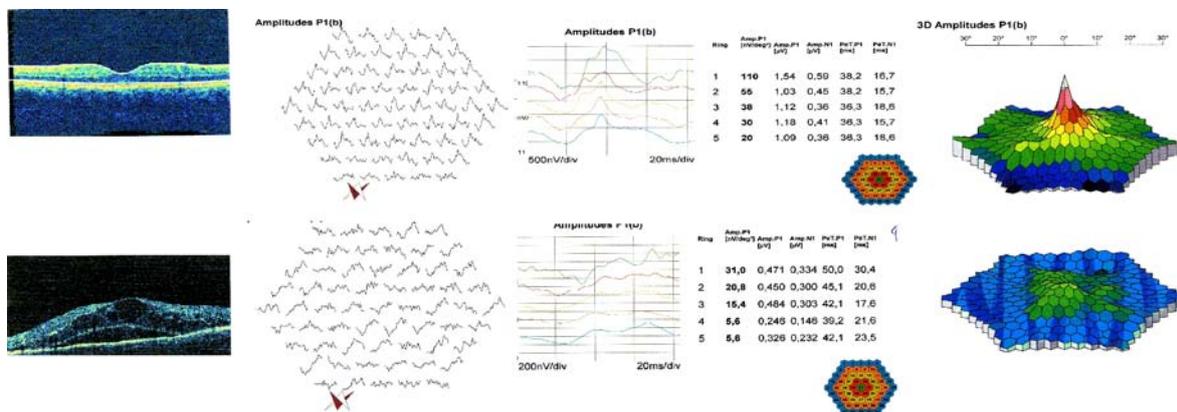


Рис.1. Вверху – А. Сканограмма и Б-Г – протоколы мЭРГ пациента из контрольной группы; Внизу – А. Сканограмма и Б-Г – протоколы мЭРГ пациента с кистозным диабетическим макулярным отеком, где Б—линейные отведения; В – групповое усреднение по кольцам; Г – трехмерное изображение.

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 экссудативной отслойки нейроэпителия. 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 2-м параметрам (коэффициент ретинальной плотности – КРП и амплитуда зубца P1) в фовеальной зоне имеются статистически значимые различия ($p < 0,05$) между показателями мЭРГ у пациентов с диффузным и кистозным ДМО и показателями нормы (таб.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 P1).

Отсутствие статистически 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 представлено 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. 2).

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 зуба 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 зуба 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 зуба P1

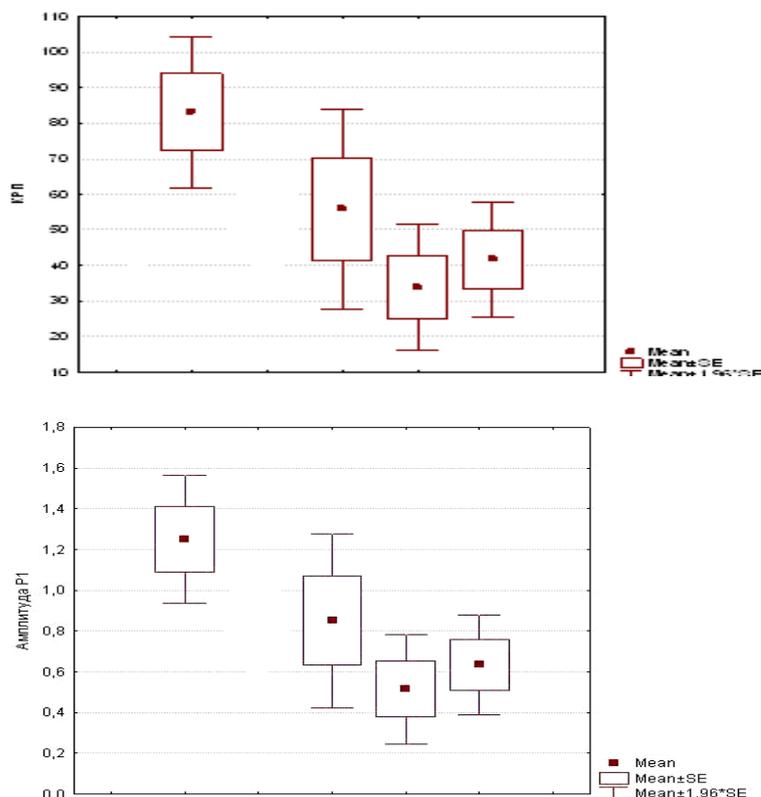
	{1}	{2}	{3}	{4}
1 {1}		0,748963	0,254511	0,884081
2 {2}	0,748963		0,156648	0,817996
3 {3}	0,254511	0,156648		0,152170
4 {4}	0,884081	0,817996	0,152170	

Д. Исследуемый показатель—амплитуда зуба N1

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

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

Таблица №3

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
Krp1-2	94,000	42,000	14,000	1,8524	0,0640	1,8524	0,0640	9	7	0,0712
Krp1-3	110,0	43,00	7,000	2,791	0,005	2,791	0,005	9	8	0,004
Krp1-4	100,00	36,000	8,0000	2,4875	0,0129	2,4875	0,0129	9	7	0,0115

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 прямую зависимость 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 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 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 аккумулярованием 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 соотношении с ретинальной толщиной или с видом макулярного отека. Так, среднее значение латентности зубца N1 в группе контроля составило 18,6 мсек, а у пациентов с фокальным, диффузным и кистозным отеками — 19,3 мсек, 18,9 мсек и 22,0 мсек 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.

Анализируя полученные данные при различных видах ДМО, мы поддерживаем мнение Hood D. C. 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 глубже лежащих слоев — биполярные и Мюллеровские клетки.

ВЫВОДЫ

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.

ЛИТЕРАТУРА

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., Vemon 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., Lovestam-Adrian M. In diabetic retinopathy, foveal thickness of 300 µm 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.