

2. Клонирование и регуляция генов рецепторов гликопротеидных гормонов / Л. Д. Кон, Т. Бан, Ф. Окаджима [и др.] // Молекулярная эндокринология; под ред. В. Д. Вайнтрауба. – М.: Медицина, 2009. – С. 130–151.

3. Логачев М. Ф. Задержка внутриутробного развития и постнатальная низкорослость у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. Ф. Логачев. – М., 2000. – 48 с.

4. Майр Э. Популяции, виды, эволюция / Э. Майр. – М.: Мир, 1974. – 465 с.

5. Новорожденный ребенок. Основы оценки состояния здоровья и рекомендации по профилактике и коррекции его нарушений / под ред. Н. Л. Черной, В. В. Шилкина. – СПб.: СпецЛит, 2009. – 352 с.

6. Павленко С. М. Нозология / С. М. Павленко. – М., 2010. – 63 с.

7. Подвысоцкий В. В. О запасных силах организма и о значении их в борьбе с болезнью / В. В. Подвысоцкий. – СПб: Изд-во К. Л. Риккера, 2004. – 24 с.

8. Саркисов Д. С. Патологическая физиология / Д. С. Саркисов, М. А. Пальцев, Н. К. Хитров. – М.: Медицина, 1997. – 608 с.

9. Состояние здоровья детей с задержкой внутриутробного развития на протяжении первых двух лет жизни / Д. В. Илатовская, И. И. Логвинова, Е. Я. Каледина, М. В. Федорова // Материалы 1-го Междунар. науч.-практ. конгресса по перинатальной медицине. – М., 2011. – С. 87.

10. Факторы и механизмы саногенеза: монография / В. Н. Запорожан, Л. А. Носкин, В. И. Кресюн [и др.]; под ред. В. Н. Запорожана. – Одесса: ОНМедУ, 2014. – 447 с.

11. Патологическая физиология / В. А. Фролов, Г. А. Дроздова, Т. А. Казанская, Д. П. Билибин. – М., 2007. – 308 с.

12. Brody S. Bioenergetics and growth / S. Brody. – N. Y., 2005. – 173 p.

13. Shapiro J. Natural genetic engineering in evolution / J. Shapiro // *Genetica*. – 2012. – Vol. 86. – P. 99–111.

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн, канд. мед. наук, доц.

ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн

ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В исследовании проведено изучение предиктивных возможностей показателей электроретинографии в отношении развития макулярных аневризм у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Степень выраженности нарушений осцилляторного потенциала не имела достоверной корреляции со сроками появления макулярных аневризм в течение последующего наблюдения ($r=-0,48$; $p>0,05$). В то же время степень выраженности нарушений со стороны скотопического глиального индекса демонстрировала достоверную корреляцию при $r=-0,85$ ($p<0,05$).

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, ранняя диагностика ретинопатии, электроретинограмма.

UDC 616.62-008.61-07-08

N. V. Kresyun

ELECTRORETINOGRAPHY IN EARLY DIABETIC RETINOPATHY DIAGNOSTICS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The predictive effectiveness of electroretinographic indices with regard to appearance of macular microaneurysms (MA) was investigated in patients suffered from second type diabetes. The magnitude of deteriorations of oscillatory potentials did not significantly correlated with the time-course of MA appearance ($r=-0.48$; $p>0.05$). At the same time the magnitude of the deteriorations of scotopic glial index demonstrated significant correlation with the time course of MA precipitation ($r=-0.85$; $p<0.05$).

Key words: diabetic retinopathy, early diagnostics of retinopathy, electroretinogram.

Разработка методов ранней диагностики диабетической ретинопатии (ДР) представляет собой важную научно-теоретическую проблему ввиду распространенности заболевания, резистентности к лечению и тяжести осложнений, среди которых потеря зрения вплоть до полной слепоты [1; 2]. Причем ДР в ряду причин подобных крайне тяжелых нарушений зрительной функции занимает ведущее место [3]. Начальные стадии непролиферативной ДР характеризуются появлением микроаневризм (МА), выявляемых при

офтальмоскопическом исследовании [1]. В основе патогенеза подобных нарушений лежат дегенеративные изменения перицитов, вызываемые действием перекисных соединений [4; 5]. Однако незначительный размер подобных образований затрудняет выполнение диагностической процедуры [1; 4].

В проведенных нами исследованиях установлено, что наблюдение пациентов, страдающих сахарным диабетом в течение года, сопровождается появлением МА [4]. При этом риск развития

МА коррелировал с показателем цветности структур сетчатки, отражающим процесс утери пигментов в зоне макулы — обесцвечивание, возникающее под влиянием действия перекисных соединений. Эти результаты показали, что для ранней диагностики ДР можно использовать характеристики цвета структур глазного дна, представленные в шкале CIELAB.

Многочисленные морфологические и биохимические данные последнего времени показывают, что на ранних стадиях развития диабета происходят существенные нарушения или полное выпадение функции отдельных нейронов сетчатой оболочки [5–7]. Эти результаты позволяют рассматривать диабет как заболевание, имеющее в основе патогенеза обязательное нейротропное поражение сетчатки [8]. В исследованиях [2; 9] установлено, что наиболее ранними маркерами формирования ДР могут быть нарушения биоэлектрогенеза, в частности, изменения осцилляторных потенциалов, выявляемых с помощью анализа электроретинограммы (ЭРГ).

Цель работы — исследование предиктивных возможностей ЭРГ-изменений у пациентов, страдающих сахарным диабетом, в отношении развития в сетчатой оболочке морфологических проявлений диабетической ретинопатии (микрораневризм).

Материалы и методы исследования

В исследовании наблюдали 20 практически здоровых (средний возраст $(32,3 \pm 2,7)$ года) и 11 инсулинозависимых пациентов, которые страдают сахарным диабетом 2 типа (средний возраст $(35,6 \pm 5,5)$ года). Данные пациенты были отобраны из общей группы, включавшей 65 больных, по признаку появления МА в течение последующего года наблюдения.

При отборе группы контроля придерживались следующих критериев включения пациентов: внутриглазное давление не превышает 21 мм рт. ст., сохранная острота зрения, периметр зрения не изменен, отсутствуют заболевания глаз и неврологические нарушения. Для больных диабетом критериями включения были: внутриглазное давление менее 21 мм рт. ст., хорошо корригируемая острота зрения (больше 7/10), а также отсутствие МА, пролиферативных изменений, устанавливаемых методами автоматизированной офтальмоскопии [10] и флюороангиографии при длительности заболевания не менее трех лет (в среднем $(4,5 \pm 1,2)$ года) [4]. Следует отметить, что острота зрения у пациентов с диабетом без ретинопатии сохранялась (10/10).

Всем больным выполнено стандартное офтальмологическое обследование, включающее определение остроты зрения в стандартных условиях освещенности, рефрактометрию, биомикроскопию, прямую и обратную офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, пери-

метрию, тонометрию по Маклакову, определение критической частоты слияния мельканий на красный цвет.

У пациентов вызывали мидриаз с помощью внутриконтинктивального введения 0,5 % раствора тропикамида, а на поверхность роговицы накладывали электроды (НК-Loop, Словения) после инстилляцией анестетика 0,5 % раствора дикаина. Заземляющий электрод крепили на мочке уха.

Запись ЭРГ осуществляли в соответствии со стандартом ISCEV, включая скотопический (палочковый) ответ, скотопическую максимальную ЭРГ (смешанный палочко-колбочковый ответ), осцилляторные потенциалы (ОП), колбочковую ЭРГ и стандартную фотопическую ритмическую ЭРГ (РЭРГ) на 30 Гц [11; 12]. Электроретинографические исследования проведены с использованием многофункционального компьютерного комплекса «Нейро-МВП» (Россия). Кроме того, РЭРГ записывали на частотах стимуляции 8, 10, 12, 24 и 30 Гц в фотопических и скотопических условиях и рассчитывали глиальные скотопический и фотопический индексы Кг как отношение амплитуды стандартной палочковой или колбочковой ЭРГ к амплитуде соответственно скотопической или фотопической РЭРГ для каждой частоты стимуляции [8].

Амплитуду потенциалов ЭРГ анализировали, измеряя их величину от пика до пика а также величину латентного периода — от момента предъявления стимула и до пика волны по пяти протоколам стандарта ISCEV. Для волн, регистрируемых по протоколу максимального скотопического ответа, определяли также соотношение амплитуд b-волны к a-волне (b/a) [11].

Для классифицирования результатов исследования у отдельных пациентов применяли установленные по данным практически здоровых пациентов границы нормы (для каждого из тестов), используя метод перцентилей [2]. На основании соотношения текущего результата с этими границами его относили к норме или к патологическим нарушениям.

Пациентов наблюдали в течение года после исследования ЭРГ и рассчитывали коэффициент корреляции r между величиной отклонений в ЭРГ и временем возникновения МА. Различия показателей между группами оценивали, используя общепринятые в медико-биологических исследованиях критерии оценки различий — метод ANOVA + Newman–Keuls тест.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные в работе данные показали, что у пациентов на момент обследования наибольшее число патологических ответов — увеличение латентного периода развития и снижение амплитуды регистрировалось в отношении осцилляторного потенциала ОП1 из 11 у 8 (72,7 %) пациен-

тов (рис. 1, *в*). При этом латентный период и амплитуда ОП1 составили соответственно $(25,45 \pm 0,81)$ мс и $(116,55 \pm 11,52)$ мкВ. Наименьше патологических ответов (9,1 %) было зарегистрировано при 30 Гц фотостимуляции (рис. 1, *д*). Латентный период и амплитуда потенциалов составили $(96,50 \pm 12,44)$ мс и $(32,27 \pm 1,63)$ мкВ.

Патологические колбочковые ответы отмечались в 36,4 % случаев при их латентном периоде $(28,59 \pm 1,51)$ мс и величине $(78,55 \pm 11,53)$ мкВ (рис. 1, *з*), а комбинированные ответы палочек и колбочек имели отклонения от нормы в 2 (18,2 %)

из 11 наблюдений при средних значениях латентного периода и амплитуды разрядов $(42,59 \pm 1,45)$ мс и $(158,10 \pm 16,91)$ мкВ соответственно (рис. 1, *б*). Важно отметить, что у пациентов отсутствовали патологические палочковые ответы, в то время как условная норма обоих исследуемых показателей (латентного периода и амплитуды) отмечалась в 45,5 % наблюдений: средние значения исследуемых показателей составили $(97,36 \pm 4,44)$ мс и $(198,27 \pm 13,63)$ мкВ соответственно (рис. 1, *а*). Наибольшее число ответов в пределах нормы регистрировалось в отношении

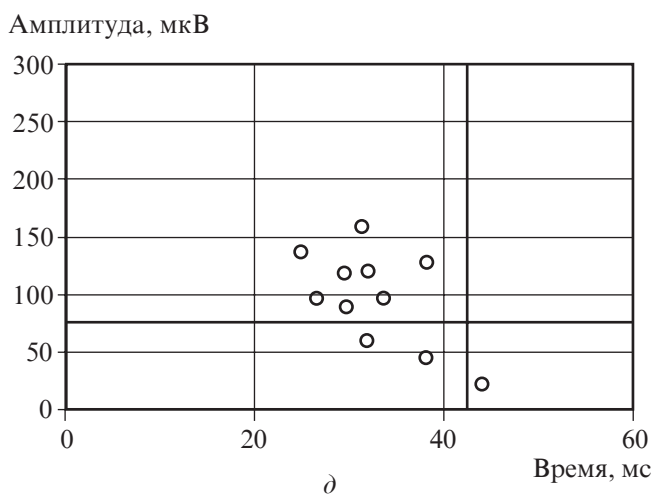
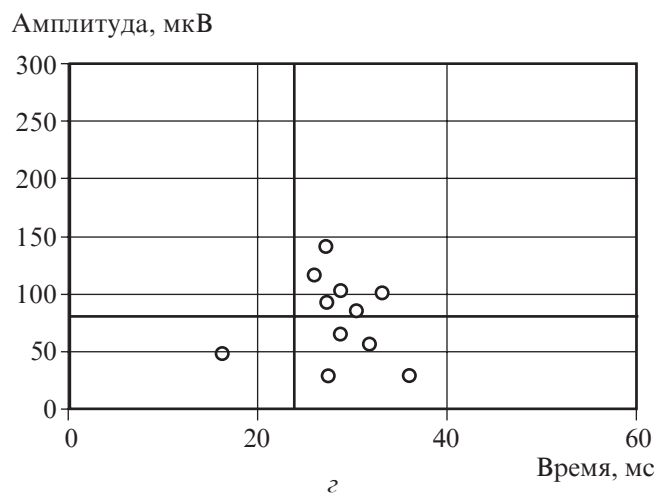
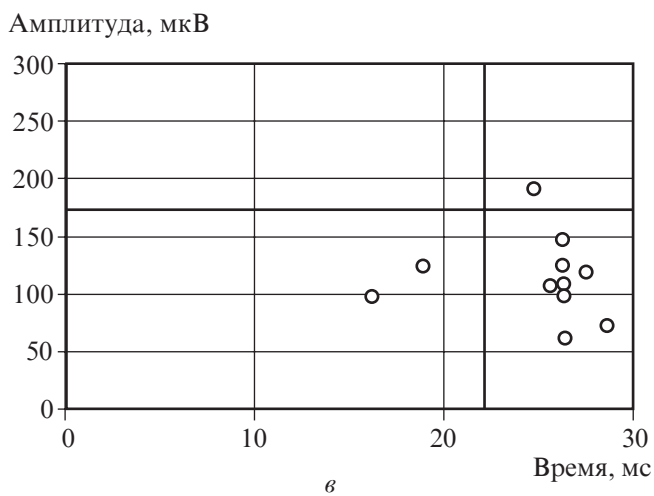
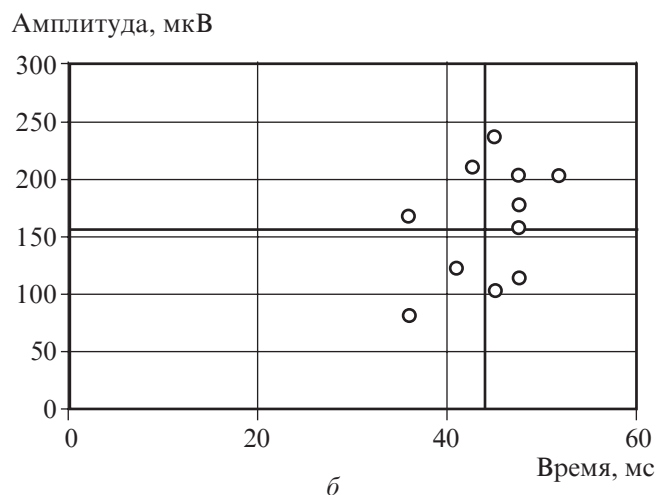
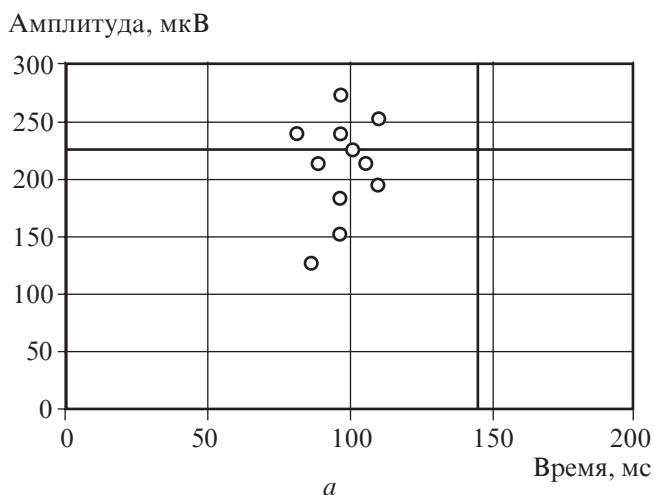


Рис. 1. Квадраты на графиках выделены на основе расчета 95-го перцентиля для соответствующей нормы показателя (стандарт ISCEV). Верхнее левое поле — нормальные значения латентного периода и амплитуды потенциала; верхнее правое — увеличение латентного периода при нормальном значении амплитуды. Нижние поля: слева — снижение амплитуды потенциала при увеличении его латентного периода (правое поле) и левое — снижение амплитуды при нормальном значении латентного периода; *а* — палочковый ответ; *б* — комбинированные ответы палочек и колбочек; *в* — осцилляторные потенциалы (ОП1); *г* — колбочковый ответ; *д* — 30 Гц фотостимуляция

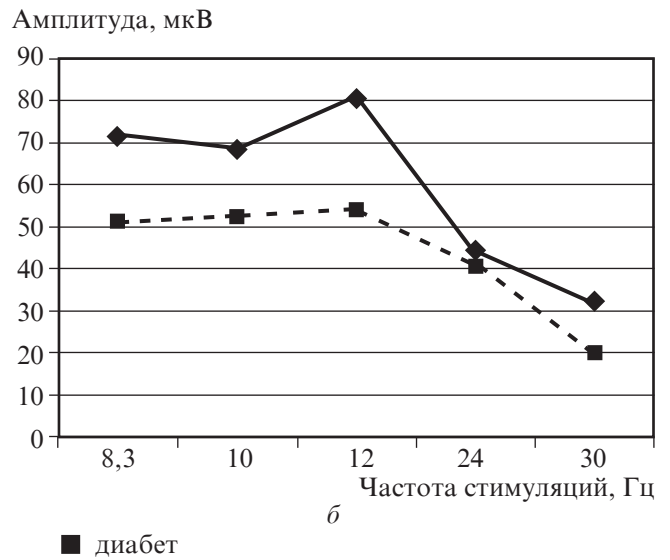
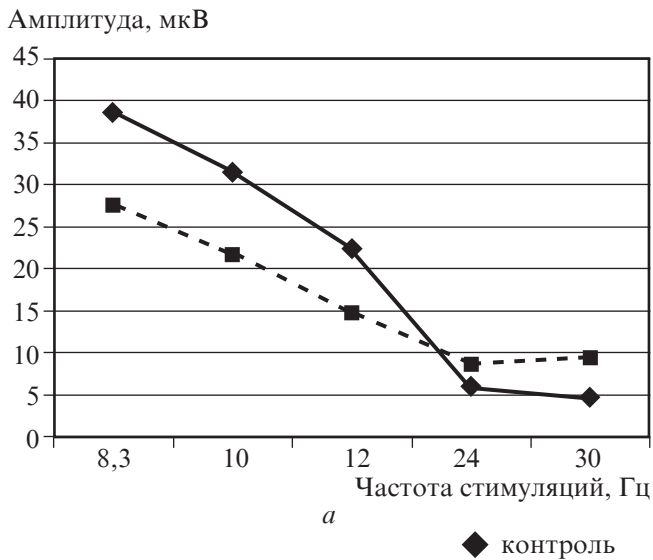


Рис. 2. Скотопическая (а) и фотопическая (б) ритмическая электроретинография

30 Гц фотостимуляции (72,7 %), а показатели ОП1 и колбочкового ответа не демонстрировали значений исследуемых величин в пределах их нормы (см. рис. 1).

В дополнение к указанному стандарту ISCEV была исследована скотопическая РЭРГ после темновой адаптации (рис. 2, а). Установлено, что на низких частотах отмечалось снижение амплитуды ответов на 28,6 % в сравнении с нормой при частоте стимуляции 8,3 Гц, а при частотах 10 и 12 Гц — соответственно на 30,9 и 33,8 % (см. рис. 1).

В то же время при высокой частоте стимуляций в среднем по группе отмечалось возрастание исследуемого показателя: при частоте 24 Гц — в 1,53 раза, а при частоте 30 Гц — в 2,57 раза (см. рис. 2, а).

Амплитуда фотопической РЭРГ, которую регистрировали после световой адаптации (фотопический ответ) на 24 и 30 Гц, практически не отличалась от контрольных значений (см. рис. 2).

Следует отметить, что при частоте 30 Гц исследуемый показатель снижался в 3 (27,3 %) наблюдениях, и в среднем у этих пациентов уменьшение составило 26,7 % от нормы (от 16,7 до 33,3 %). Средние исследуемые значения амплитуды при частоте 8,3 Гц были меньше нормы на 20,7 %, при частотах 10 и 12 Гц — соответственно на 16,7 и 24,5 % (см. рис. 2).

Представляет также значительный интерес применение некоторых индексов — глиально-скотопического и фотопического для идентификации функциональных нарушений со стороны сетчатки у больных сахарным диабетом [8]. Оба показателя также являются дополнительными к предусмотренным стандартом ISCEV (рис. 3).

На высоких частотах отмечалось существенное уменьшение скотопического глиального индекса — на 23,1 % при частоте стимуляций 24 Гц и на 45,9 % при частоте 30 Гц (см. рис. 3). При

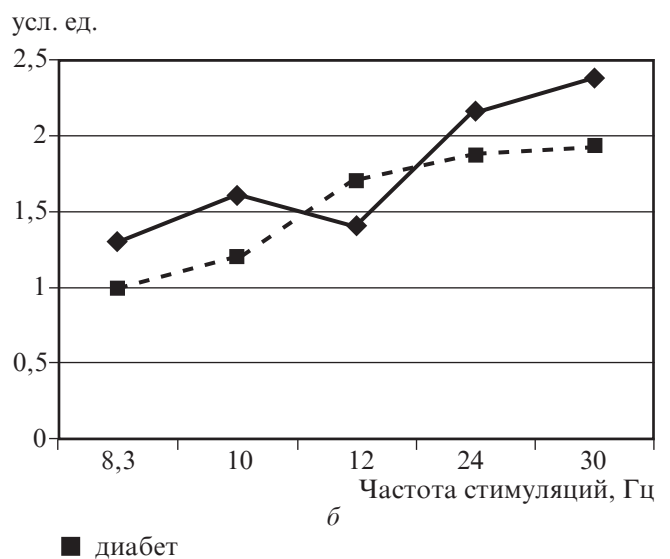
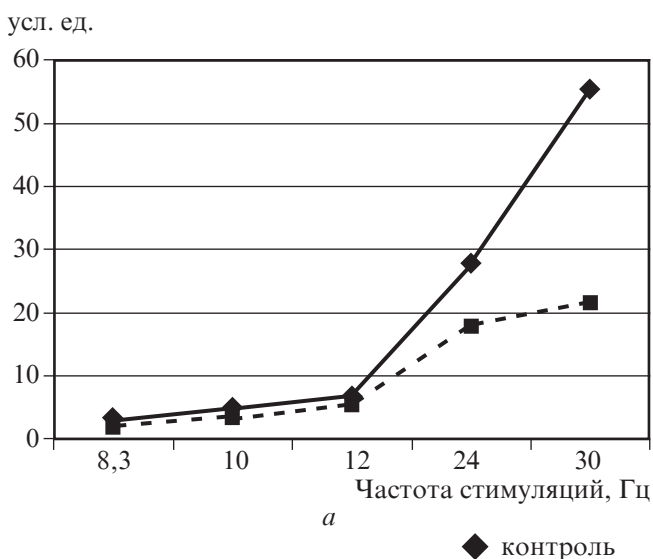


Рис. 3. Скотопический (а) и фотопический (б) глиальные индексы

этом при более низких частотах различия отсутствовали. Глиальный фотопический индекс на указанных частотах стимуляций (24 и 30 Гц) снижался в сравнении с контролем на 14,0 и 19,0 %. В подобных пределах отмечались изменения на других частотах стимуляций — снижение на частотах 8,3 и 10 Гц составило 28,2 и 25,0 %, в то время как на частоте 12 Гц, наоборот, отмечалось увеличение исследуемого показателя на 21,4 % (см. рис. 3).

Для изучения прогностической эффективности отдельных показателей ЭРГ исследовали коэффициент парной линейной корреляции r , который рассчитывали для амплитудно-частотных характеристик ОП1 и скотопического глиального индекса, со стороны которых отмечались максимальные нарушения во время первого осмотра. При этом исследовали корреляцию времени появления МА и величину соответствующих нарушений показателей ЭРГ. Величину изменений ОП1 оценивали в процентах, рассчитывая средние значения по относительной величине отклонений латентного периода и амплитуды потенциала от соответствующих значений нормы показателей. Величину отклонений от нормы скотопического глиального индекса, рассчитанных при частоте стимуляции 30 Гц, также выражали в процентах. При этом коэффициент для ОП1 составил $r=0,14$ ($p>0,05$), в то время как для скотопического глиального индекса $r=0,47$ ($p<0,05$).

Полученные результаты показали, что на ЭРГ, зарегистрированной у пациентов до возникновения морфологических проявлений ДР, отмечаются нарушения — удлинение латентного периода и снижение амплитуды потенциалов, наиболее выраженные в отношении осцилляторных потенциалов (ОП1). Подобные данные соответствуют результатам, полученным другими исследователями [9], и могут свидетельствовать о высокой информативности параметров ОП1 в диагностике наиболее ранних проявлений диабет-провоцированных нарушений функции сетчатой оболочки.

В работах [8; 13] показано, что обнаруженные нарушения со стороны ЭРГ являются следствием генерализованной дисфункции нейронально-глиальных соотношений в сетчатке, а не результатом специфического дефекта на уровне S-палочек, как это предполагается в ряде исследований [3; 14]. Электроретинографические данные показывают, что в основе наблюдаемых нарушений могут находиться изменения функциональной активности фоторецепторов и биполярных, амакриновых, а также ганглионарных клеток [12].

Полученные в настоящей работе результаты показали, что у больных сахарным диабетом 2 типа также обнаружено угнетение скотопических глиальных индексов, рассчитанных для

РЭРГ. Подобные изменения могут быть связаны с высокой чувствительностью клеток Мюллера к ишемии [13]. При этом в генерирование ответов при стимуляциях частотой 24 Гц решающий вклад вносят биполярные клетки [15; 16]. В то же время при низкочастотной РЭРГ (8,3–10 Гц) основной биоэлектрогенез осуществляют фоторецепторы. Полученные результаты соответствуют, таким образом, данным [8] и свидетельствуют о гиперреакции биполярных клеток в глазах с отсутствием диабетических изменений на глазном дне.

Таким образом, выявленные динамические характеристики РЭРГ и глиальных индексов характерны для снижения функции палочек, палочковых и колбочковых биполярных клеток на ранних стадиях развития ДР и могут свидетельствовать об ослаблении взаимодействия между клетками Мюллера и нейронами палочкового пути.

Следует также подчеркнуть, что в патогенезе подобных ранних изменений функции сетчатой оболочки существенно важное значение имеет нарушение функции глутаматного транспортера в клетках Мюллера, вызываемое окислительным стрессом [17; 18]. Дисфункция глутаматного транспортера, нарушающая удаление глутамата из внеклеточного пространства, играет решающую роль в срыве гомеостаза глутамата в диабетической сетчатке [19].

В этом отношении следует отметить, что показанные в наших исследованиях благоприятные влияния электрических стимуляций в эксперименте на крысах, а также транскраниальные магнитные стимуляции мозжечка в клинической практике улучшают функциональные особенности сетчатки глаза [20]. При этом также отмечается увеличение восстановления тиоловых групп в ткани сетчатки, что может быть связано с повышением внутриклеточной продукции глутатиона за счет метаболизма накопленного в межклеточном пространстве глутамата.

Выводы

1. У больных сахарным диабетом 2 типа без признаков ретинопатии обнаружены увеличение латентного периода и снижение амплитуды осцилляторного потенциала, угнетение скотопических глиальных индексов, рассчитанных для РЭРГ на 24 и 30 Гц.

2. Выраженность нарушений осцилляторного потенциала коррелирует с появлением микроаневризм в течение последующего года наблюдения при $r=-0,48$ ($p>0,05$), в то время как выраженность нарушений скотопического глиального индекса — при $r=-0,85$ ($p<0,05$), что свидетельствует о его большей прогностической эффективности в отношении основного морфологического признака формирования диабетической ретинопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Применение* метода многомасштабного текстурного градиента в автоматизации диагностики диабетической ретинопатии по цифровым снимкам глазного дна / Н. В. Кресюн, Т. В. Татарчук, К. С. Шакун, Л. С. Годлевский // *Офтальмологічний журнал*. – 2014. – № 4. – С. 9–13.
2. *Gualtieri M.* Early visual changes in diabetic patients with no retinopathy measured by color discrimination and electroretinography / M. Gualtieri, C. Feitosa-Santana, M. Lago // *Psychology & Neuroscience*. – 2013. – Vol. 6. – P. 227–234.
3. *Greenstein V.* The nature and extent of retinal dysfunction associated with diabetic macular edema / V. Greenstein, K. Holopigian, D. C. Hood // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2000. – Vol. 41. – P. 3643–3654.
4. *Кресюн Н. В.* Патогенетичне обґрунтування методу ранньої діагностики діабетичної ретинопатії / Н. В. Кресюн // *Досягнення біології та медицини*, 2014. – № 2 (24). – С. 31–36.
5. *Fletcher E. L.* Neuronal and glial cell abnormality as predictors of progression of diabetic retinopathy / E. L. Fletcher, J. A. Phipps, M. M. Ward // *Current Pharmaceutical Design*. – 2007. – Vol. 13. – P. 2699–2712.
6. *Barber A. J.* A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye / A. J. Barber // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2003. – Vol. 27. – P. 283–290.
7. *El-Asrar A. M. A.* Expression of apoptosis marked in the retinas of human subjects with diabetes / A. M. A. El-Asrar, L. Dralands, L. Missotten // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2004. – Vol. 45. – P. 2760–2766.
8. *Ассоциация* нарушений функциональной активности сетчатки, метаболических и гемодинамических изменений у больных сахарным диабетом / В. В. Нероев, А. А. Колчин, М. В. Зуева [и др.] // *Российский офтальмологический журнал*. – 2013. – № 1. – С. 20–25.
9. *Oscillatory Potentials in Diabetic Retina without Retinopathy* / M. Movasat, M. Modarresi, M. R. Mansouri [et al.] // *Iranian Journal of Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 20. – P. 20–24.
10. *Kresyun N. V.* Functional recovery of retina after photo stress is accelerated by transcranial cerebellar stimulation in patients with diabetic retinopathy / N. V. Kresyun // *Curierul Medical*. – 2014. – Vol. 57. – P. 13–17
11. *Standard for clinical electroretinography (2008 update)* / M. F. Marmor, A. B. Fulton, M. Holder [et al.] // *Doc. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 98 (9). – P. 386–395.
12. *Tzekov R.* The electroretinogram in diabetic retinopathy / R. Tzekov, G. B. Arden // *Survey of Ophthalmology*. – 1999. – Vol. 44. – P. 53–60.
13. *Функциональная* диагностика ретиальной ишемии. Сообщение 1. Реакция клеток Мюллера на ранних стадиях диабетической ретинопатии / В. В. Нероев, М. В. Зуева, И. В. Цапенко [и др.] // *Вестник офтальмологии*, 2004. – № 6. – С. 11–13.
14. *Selective loss of S-cones in diabetic retinopathy* / N. C. Cho, G. L. Poulsen, J. N. Ver Hoeve [et al.] // *Archives of Ophthalmology*. – 2000. – Vol. 118. – P. 1393–1400.
15. *Kondo M.* Primate photopic sine-wave flicker ERG: vector modelling analysis of component origins using glutamate analogues / M. Kondo, P. Sieving // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2001. – Vol. 42. – P. 305–312.
16. *What does the flicker ERG reflect in rabbit retina?* / M. Zueva, I. Tsapenko, N. Pak [et al.] // *Abstracts of 42nd IS-CEV Symposium (USA)*. – 2004. – P. 54.
17. *Li Q.* Diabetes-induced dysfunction of the glutamate transporter in retinal Muller cells / Q. Li, D. G. Puro // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2002. – Vol. 43. – P. 3109–3116.
18. *Puro D. G.* Diabetes-induced dysfunction of retinal Muller cells / D. G. Puro // *Trans. Amer. Ophthalmol. Soc.* – 2002. – Vol. 100. – P. 339–352.
19. *Diabetes reduces glutamate oxidation and glutamine synthesis in the retina* / E. Lieth, K. F. LaNoue, D. A. Antonetti [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 2000. – Vol. 70. – P. 723–730.
20. *Кресюн Н. В.* Активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в сетчатой оболочке при экспериментальном сахарном диабете и электрической стимуляции старой коры мозжечка / Н. В. Кресюн // *Наука молодых*. – Рязань, 2013. – № 2. – С. 31–38.