

3. Al-Jandal N., Farrar G. J., Kiang A.-S. et al. A novel mutation within the rhodopsin gene (thr94 to ile) causing autosomal dominant congenital stationary night blindness // Hum. Mutat. – 1999. – Vol. 13. – P. 75–81.

4. Dryja T.P., Berson E.L., Rao V.R., Oprian D.D. Heterozygous missense mutation in the rhodopsin gene as a cause of congenital stationary night blindness // Nat. Genet. – 1993. – Vol.4. – P.280–283.

5. Gal A., Orth U., Baehr W. et al. Heterozygous missense mutation in the rod cGMP phosphodiesterase b subunit gene in autosomal dominant stationary night blindness // Nat.Genet. – 1994. – Vol.7. – P. 64–68.

6. Miyake Y., Yagasaki K., Horiguchi M., et al.: CSNB with negative ERG. A new classification. // Arch. Ophthalmol. – 1986. – Vol.104. – P.1013–1016.

7. Miyake Y. X-linked congenital stationary night blindness // Arch. Ophthalmol. – 1989. – 107. – P. 635–636.

8. Miyake Y. Electrodiagnosis of Retinal Diseases.– Springer, Tokyo.–2006.– 234p.

9. Rao V., Cohen, G. Oprian D. Rhodopsin mutation G90D and a molecular mechanism for congenital night blindness // Nature. – 1994. – Vol. 367.– P. 639–642.

10. Bech-Hansen N.T., Naylor M.J., Maybaum T.A. et al. Loss-of-function mutations in a calcium-channel alpha-1-subunit gene in Xp11.23 cause incomplete X-linked congenital stationary night blindness // Nature Genet. – 1998. – 19. – P. 264–267.

11. Bech-Hansen N.T., Naylor M.J., Maybaum T.A., et al. Mutations in NYX, encoding the leucine-rich proteoglycan nyctalopin, cause X-linked complete congenital stationary night blindness // Nat. Genet.– 2000. – Vol.26.– P.319–323.

12. Boycott K. M., Pearce W. G., Musarella M. A. et al. Evidence for genetic heterogeneity in X-linked congenital stationary night blindness // Amer. J. Hum. Genet. – 1998. – 62. – P.865–875.

13. Nakamura M., Ito S., Piao C.-H. et al.. Retinal and optic disc atrophy associated with a CACNA1F mutation in a Japanese family // Arch. Ophthalmol. – 2003. – 121. – P.1028–1033.

14. Sieving P.A. Push-pull model of the primate photopic electroretinogram: a role of hyperpolarizing neurons in sharpening the b-wave // Vis. Neurosci. –1994. –Vol.2. –P.515–532.

15. Strom T., Nyakatura G., Apfelstedt-Sylla E. et al. An L-type calcium-channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness // Nature Genet. – 1998. – Vol. 19. – P. 260–263.

CENTRAL AND MULTIFOCAL ELECTRORETINOGRAM AT CONGENITAL STATIONARY NIGHT-BLINDNESS

I.V. ZOLNIKOVA, YE.V. ROGATINA, I.V. YEGOROVA

Moscow Research Institute of Eye Diseases after Helmholtz

The article presents the results of studying the topography of retina bioelectrical response at various forms of congenital stationary night blindness in comparative aspect with macular chromatic erg and other electroretinographic methods of research. Differential and diagnostic algorithm for diagnosing its forms is substantiated.

Key words: retina, night-blindness, topography, bioelectrical response, diagnostics.

УДК 612.84

ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ КОЛБЧКОВОЙ ДИСФУНКЦИИ

И.В. ЗОЛЬНИКОВА, Е.В. РОГАТИНА, И.В. ЕГОРОВА*

В статье представлены результаты изучения формы, амплитудных и временных характеристик ответов мультифокальной ЭРГ при колбочковой дисфункции в комплексе с другими электрофизиологическими методами исследования.

Ключевые слова: колбочковая дисфункция, электрофизиологические симптомы, морфометрические симптомы.

Колбочковые дисфункции сетчатки представляют собой редкие наследственные заболевания, характеризующиеся снижением остроты зрения и цветового зрения [1,2,8-10]. В раннем детстве обнаруживают маятникообразный нистагм, уменьшаю-

щийся с возрастом. Глазное дно выглядит нормальным, может отсутствовать фовеолярный рефлекс или наблюдается нежная диссоциация пигмента в макулярной области; у некоторых пациентов отмечается побледнение диска зрительного нерва. Острота зрения составляет 0,3-0,1, что соответствует остроте зрения нормального человека в скотопических условиях. Цветовосприятие отсутствует. Световая адаптация нарушена (гемералопия), острота зрения повышается в мезопических условиях и достигает максимума в фотопических.

Цель исследования – изучение формы, амплитудных и временных характеристик ответов мультифокальной ЭРГ при колбочковой дисфункции в комплексе с другими электрофизиологическими методами исследования.

Материалы и методы исследования. Обследовано 6 пациентов (12 глаз) в возрасте от 7 до 13 лет. Проводилась визометрия, исследование цветовосприятия по таблицам Рабкина. Выполнялись авторефрактометрия, офтальмоскопия, фоторегистрация глазного дна. Электрофизиологические исследования включали: регистрацию максимальной ЭРГ (колбочково-палочкового ответа), фотопической, скотопической ЭРГ и ритмической ЭРГ на 30 Гц (фликер-ЭРГ на 30 Гц), в соответствии со стандартом международного общества клинической электрофизиологии зрения (ISCEV) [12-14]. Макулярная хроматическая ЭРГ на красный, зеленый и синий стимулы регистрировалась на электрофизиографе фирмы MBN (Россия) по методике Шамшиновой А.М. с соавт., [3]. ЭРГ на длительный стимул также регистрировалась на электрофизиографе фирмы MBN (Россия). Мультифокальная электрофизиограмма (мф-ЭРГ) регистрировалась на электрофизиографе фирмы Roland Consult (Германия). В качестве стимула на экране монитора предъявлялась «крупная» решетка из 37 гексагональных элементов. Исследования МФ-ЭРГ сопоставлялись с нормативами [4,5,11]. Морфометрические исследования проводились на оптическом когерентном томографе (ОКТ) STRATUS (Karl Zeiss, Meditec, США).

Диагноз ставился на основании клинических данных, исследования цветовосприятия по таблицам Рабкина и данных электрофизиологии. Наблюдение в динамике и отсутствие функциональных и клинических признаков прогрессирования процесса подтверждало диагноз стационарной колбочковой дисфункции.

Результаты и их обсуждение. Глазное дно характеризовалось отсутствием фовеального рефлекса, височной деколорацией диска зрительного нерва и отсутствием очаговых изменений в макулярной области сетчатки и на периферии (рис.1а, б).

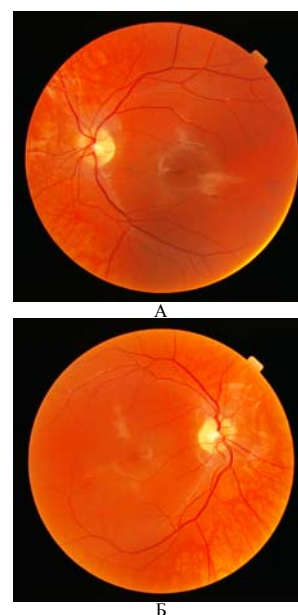


Рис. 1.

Максимальная ЭРГ (комбинированный колбочково-палочковый ответ). Регистрировалось снижение амплитуды а-волны до 34-80% от нижней границы нормы, удлинение латентности а-волны до 98-117% от верхней границы нормы, б-волна снижена или в пределах нормы, составляя 84-105% от нижней

* ФГУ «МНИИ глазных болезней им Гельмгольца Минздравсоцразвития России»

границы и b-волна в пределах нормы до 76-110% от верхней (рис.2 а,б, табл. 1).

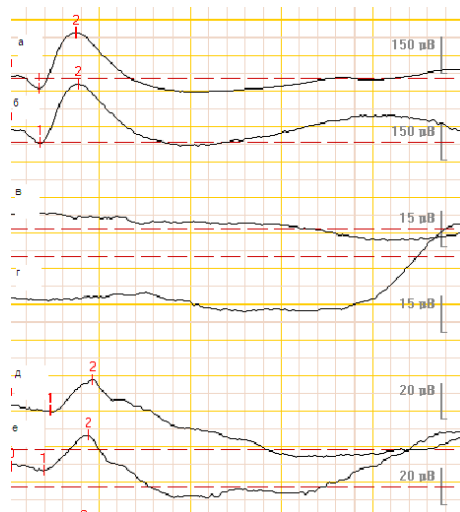


Рис. 2.

Таблица 1

Максимальная гангфельд-ЭРГ при колбочковой дисфункции

Максимальная гангфельд ЭРГ					
	а-волна	латентность	б-волна	амплитуда	латентность
норма	25 процентиль	67	28	337	62
	75 процентиль	112	33	450	78
	медиана	89	30	384	67
Колбочковая дисфункция	25 процентиль	11,1	31,7	160	75
	75 процентиль	38,1	35,8	265	86
	медиана	34,8	33,7	265	84,8

Фликер ЭРГ на ритмический белый стимул (частота стимуляции 30 Гц) выявляла отсутствие ответа или резко субнормальный биопотенциал (рис.3, табл. 2) что свидетельствовало об отсутствии ответа колбочковой системы сетчатки или резидуальном ответе колбочковой системы.

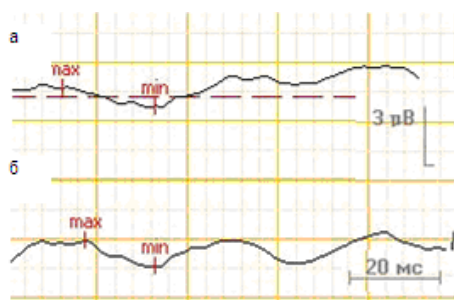


Рис. 3.

Таблица 2

Ритмическая ЭРГ на 30 Гц при колбочковой дисфункции (полной и неполной)

Ритмическая ЭРГ		
	ампл max-min	
норма	25 процентиль	21,9
	75 процентиль	35,6
	медиана	27,7
колбочковая дисфункция	25 процентиль	1,2
	75 процентиль	1,4
	медиана	1,35

При регистрации ЭРГ на длительный стимул (длительность стимула 200 мс) отмечалось отсутствие OFF-ответа. Это соответствовало отсутствию ответов красных и зеленых колбочковых путей, которые имеют OFF-колбочковые биполяры и генерируют OFF- ответ (рис.4, табл. 3).

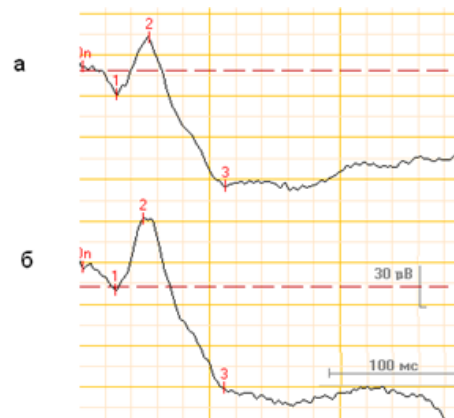


Рис. 4.

Таблица 3

ЭРГ на длительный стимул при колбочковой дисфункции (полной и неполной)

		ON-ответ		OFF-ответ			
		латентность	амплитуда	латентность	амплитуда		
		а-волна	б-волна	а-волна	б-волна	off-1	d-волна
норма	25 процентиль	24,5	37,9	22,2	25,6	12,5	35,1
	75 процентиль	26,6	40,4	31,9	41,1	14,1	36,6
	медиана	25,4	38,9	26,6	35,4	13,7	35,8
Колбочковая дисфункция	25 процентиль	23,3	50,6	8,44	40,9		
	75 процентиль	27,1	61,7	22,9	57,4	не регистрируется	
	медиана	26	53,9	12,9	49,9		

При регистрации хроматической макулярной (локальной) ЭРГ на красный стимул ответ отсутствовал (рис.2в,г, рис.5, табл. 4). Отсутствие биопотенциала макулярной ЭРГ также указывало на отсутствие функции красной колбочковой системы сетчатки, что соответствовало диагнозу.

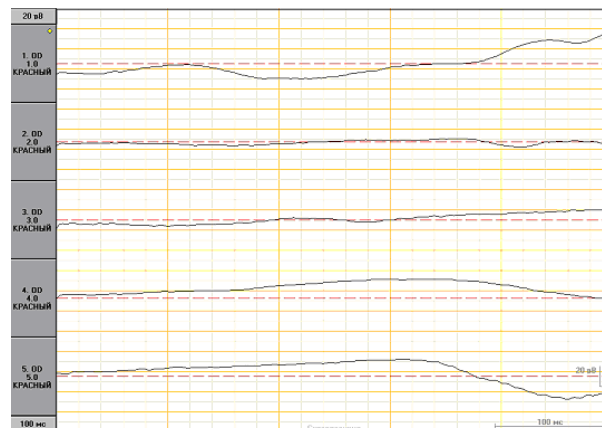


Рис. 5

Таблица 4

Хроматическая макулярная ЭРГ при колбочковой дисфункции

		Красный стимул R		Зеленый стимул G		Синий стимул B	
		а-волна	б-волна	а-волна	б-волна	а-волна	б-волна
		ампл.	лат.	ампл.	лат.	ампл.	лат.
норма	25	2,3	26,6	13,2	57,9	3,4	26,5
	75	3,6	29,1	20,2	61,2	5	30
	медиана	2,9	27	16,6	60	4,3	28,7
Колбочковая дисфункция	25	не регистрируется		2,5	37,8	35,9	74,1
	75			6	41,9	23,5	81,5
	медиана			3	38,5	30,6	74,6

При регистрации хроматической макулярной (локальной) ЭРГ на зеленый стимул (рис.2.д,е, табл. 4) отмечали снижение амплитуды а-волны на М-ЭРГ на зеленый стимул до 28-48% от нижней границы нормы, удлинение латентности а-волны до 102-121%, снижение б-волны до 66-94%, удлинение латентности б-волны до 117-128%.

При регистрации *хроматической макулярной (локальной) ЭРГ на синий стимул* (табл. 4) отмечают снижение амплитуды а-волны до 75-92% от нижней границы нормы, удлинение латентности а-волны от 94% до 115% от верхней границы нормы, снижение амплитуды b-волны от 80 до 100% от нижней границы, удлинении латентности b-волны до 107-123% от верхней.

Мультифокальную электроретинографию (в условиях дневного освещения) регистрировали на решетку из 37 гексагонов.

В центральном гексагоне ответ не регистрировался, что связано с отсутствием функции колбочков в фовеа. Характерным признаком топографии биоэлектрической активности сетчатки при этом виде колбочковой дисфункции является наибольшее снижение амплитуды N1 и P1 компонента и ретиальной плотности биоэлектрической активности амплитуды в парацентральных гексагонах, чем в периферических, что топографию распределения функционирующих колбочков в сетчатке. Амплитуда P1 (в парацентральном кольце) центральном кольце составила в среднем 46% от нормы, латентность P1 удлинена на 15 мс, в периферическом – отклонение от нормальных значений было меньше: амплитуда P1 составила 64%, а удлинение латентности – на 12 мс относительно нормы. Те же закономерности наблюдались и относительно компонента N1, амплитуда которого снижена в центральном гексагоне при ахроматопсии – 32%, в периферическом – 70% от нормы (рис.6, табл. 5).

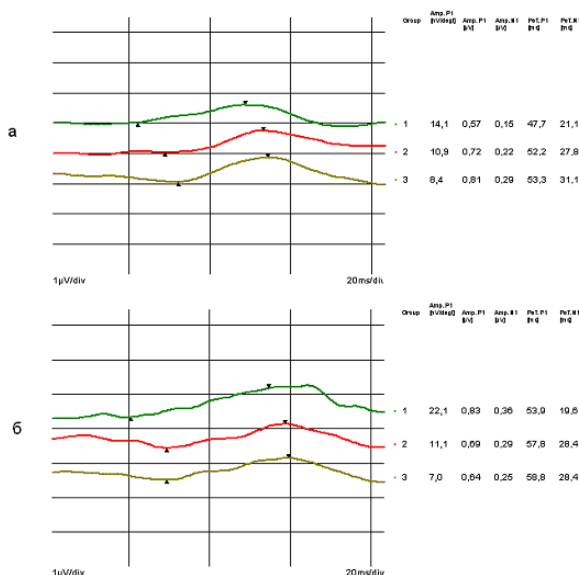


Рис. 6

Таблица 5

Мультифокальная ЭРГ при колбочковой дисфункции

			ретиальная плотность P1	амплитуда P1	амплитуда N1	латентность P1	латентность N1
			nВ/град2	мкВ	мкВ	мс	мс
норма	Центральный гексагон	медiana	48,2	1,42	0,46	41	19,3
колбочковая дисфункция	и кольцо 2	персентиль 25	42,7	1,3	0,43	39,7	18,7
		персентиль 75	70,8	2,11	0,74	42	19,9
		медiana	13,6	0,55	0,23	57,7	29,1
		персентиль 25	12,8	0,52	0,11	53,8	26,2
норма	кольцо 3	персентиль 75	16	0,63	0,35	69,9	32,8
		медiana	21	1,3	0,47	37,2	18,6
		персентиль 25	16,6	1,02	0,395	38,2	18,1
		персентиль 75	23,1	1,43	0,525	39,2	18,9
колбочковая дисфункция	кольцо 3	медiana	11,6	0,8	0,3	55,5	31,1
		персентиль 25	10,9	0,7	0,21	53,3	29,7
		персентиль 75	12,4	0,85	0,7	57,2	32,9
		медiana	13,7	1,24	0,42	38,2	19,3
норма	кольцо 4	персентиль 25	9,65	0,87	0,3	37,2	18,6
		персентиль 75	13,7	1,46	0,59	39,7	19,6
		медiana	7,95	0,77	0,27	54,4	31,1
		персентиль 25	6,25	0,6	0,18	51,4	28,9
колбочковая дисфункция	кольцо 4	персентиль 75	9,2	0,9	0,32	56,1	32,9

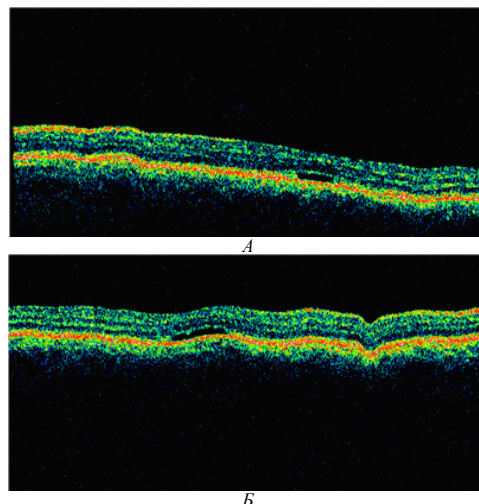


Рис. 7.

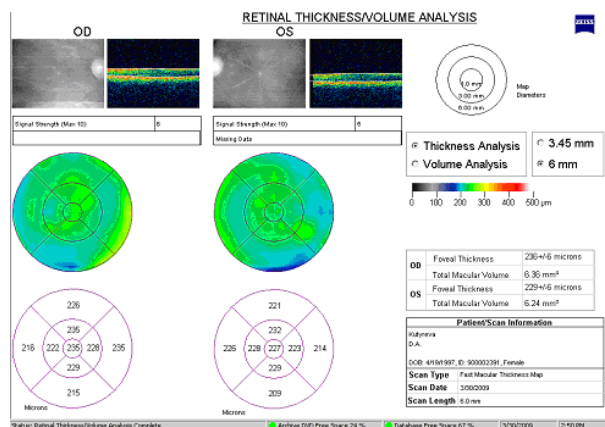


Рис. 8.

Морфометрическая топография центральной сетчатки при колбочковой дисфункции. Контур центральной сетчатки был значительно изменен. По данным стандартной ОКТ, наблюдалось отсутствие углубления, характерного для фовеа, в макулярной области. В слое наружных сегментов фоторецепторов визуализировалась полая киста, похожая на отслойку нейроэпителия. Фовеальная толщина сетчатки была увеличена и достигала толщины фовеальной сетчатки 227-235 мкм. Тотальный макулярный объем достигал 6,24-6,2 мм³.

В отличие от 29 генов белков, специфичных для палочковых фоторецепторов, чрезвычайно важных для функции и жизнеспособности палочковой системы, существуют только 5 колбочково-специфичных генов: 2 гена, кодирующие субъединицы колбочкового цГМФ-зависимого катионного канала и 3 гена, кодирующие опионы колбочковых пигментов для краснотеловидных, зеленотеловидных и синевотеловидных колбочек. Нарушения в этих генах проявляются различными формами дисфункции – врожденными нарушениями цветового зрения (цветоаномалиями), затрагивающими один из спектральных типов колбочек (протоаномалия, -анопия, дейтераномалия, -анопия, тританопия), и колбочковыми дисфункциями двух типов: монохроматизм синих колбочек, если сохраняется функция «синевотеловидных» колбочек и палочковый монохроматизм, или неполная ахроматопсия, если отсутствует функция всех трех типов колбочек одновременно). Учитывая непрогрессирующий характер этих форм и отсутствие грубых нарушений зрительной функции, можно сделать вывод, что эти белки являются относительно молодыми и не являются жизненно важными для функционирования зрительной системы в целом.

Неполная ахроматопсия, выявленная нами у пациентов, не прогрессирует, в отличие от дистрофии Штаргардта [6]. Сходным электроретинографическим симптомом с дистрофией Штаргардта при остроте зрения 0,2 и менее является нерегистрирующаяся макулярная ЭРГ на красный стимул. Отличием служит особая

форма ответа мф-ЭРГ и отсутствие OFF- ответа ЭРГ на длительный стимул с хорошо дифференцирующимся ON-ответом, тогда как при болезни Штаргардта регистрируется снижение ON и OFF-ответов. Дифференциальный диагноз дистрофии Штаргардта и других заболеваний, симптомом которых является снижение центрального зрения, должен проводиться с привлечением не только макулярной и фовеальной ЭРГ [3,7], но и других современных электроретинографических методов исследования, таких как мф-ЭРГ и ЭРГ на длительный стимул.

Заключение. Таким образом, для неполной ахроматопсии характерна дисфункция длинноволново-чувствительных и средневолново-чувствительных колбочек, что проявляется снижением остроты зрения, грубым нарушением цветоощущения в красной и зеленой части спектра, определяемого по полихроматическим таблицам, снижением остроты зрения, отсутствием должной дифференцировки фовеа (сглаженность фовеального рефлекса). Отсутствие хроматической макулярной ЭРГ на красный стимул в сочетании с отсутствием OFF-ответа колбочковой системы свидетельствует об отсутствии функции красной колбочковой системы. Отсутствие OFF-ответа является косвенным признаком отсутствия функции зеленой колбочковой системы, на что указывает снижение М-ЭРГ на зеленый стимул. ЭРГ на длительный стимул OFF-ответ не регистрируется, что является достоверным признаком полной дисфункции OFF-каналов красных и зеленых колбочек. Форма биопотенциала мф-ЭРГ является специфической и обнаружена нами из более 500 исследованных больных только при колбочковой дисфункции. Специфическая форма ответа (снижение амплитуды N1 и удлинение времени до пика P1) мы объясняется отсутствием функции OFF-биополяров, т.о. источником негативного компонента N1 служат исключительно фоторецепторы (синие колбочки), а основным источником компонента P1 являются ON-биополяры синих колбочек. Структурным признаком неполной ахроматопсии является отсутствие фовеального углубления и значительно увеличенная толщина центральной сетчатки, соответствующая толщине в других отделах макулы.

Литература

1. Шамишова А.М., Зольникова И.В. Дисфункции и дистрофии колбочковой системы сетчатки. // В кн.: Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. Руководство для врачей. Под ред. Шамишовой А. М. М.: Медицина. 2001. – С. 173–209.
2. Шамишова А.М., Зольникова И.В. Молекулярная генетика наследственных дисфункций палочковой и колбочковой систем //Мед.генетика. – 2004. – Т.3. – №5. – С. 202–209.
3. Шамишова А.М., Говардовский В.И., Голубцов К.В. К вопросу о регистрации локальной электроретинограммы // Вестн.офтальмол. – 1989. – №6. – С.47–49.
4. Зольникова И.В., Шамишова А.М. Мультифокальная электроретинография: происхождение и диагностическое значение. Вестник офтальмологии – 2005. – №3. – С. 47–50.
5. Зольникова И.В. Мультифокальная электроретинография в норме. – 2006– Офтальмология. Т.3. – №3. – С.60–66.
6. Зольникова И.В., Карлова И.З., Рогатина Е.В. Макулярная и мультифокальная электроретинография в диагностике дистрофии Штаргардта // Вестник офтальмологии. – 2009. – Т.125. – С.41–46.
7. Birch D.G. and Fishman G.E. Focal cone electroretinograms: Aging and macular disease // Doc.Ophthalmol. – 1988. –Vol.69. – P.211.
8. Auerbach E., Kripke B. Achromatopsia with amblyopia. II. A psychophysical study of 5 cases // Doc Ophthalmol. –1974. – 37. – P. 119–144.
9. Auerbach E. and Merin S. Achromatopsia with amblyopia. I. A clinical and electrorretinographical study of 5 cases. // Doc Ophthalmol. – 1974. – 37. – P. 79–117.
10. Hecht S., Shlaer S., Smith E.L., et al. The visual function of a complete colorblind // J.Gen.Physiol. – 1948. – 31. – P. 459–472
11. Hood D.C., Bach M., Brigell M., Keating D., Kondo M., Lyons J.S., Palmowski-Wolfe A.M. ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition)// Doc Ophthalmol. – 2008– Vol.116. – №1. – P.1–11.
12. Marmor M.F., Arden G.B., Nilsson S.E., Zrenner E.: Standard for clinical electroretinography. // Arch. Ophthalmol. – 1989. –

Vol. 107. –P. 816–819.

13. Marmor M.F., Holder G.E., Seeliger M.W., Yamamoto S. Standard for clinical electroretinography (update) // Doc. Ophthalmol. – 2004. – Vol.108. – P.107–111.

14. Marmor M.F.,Fulton A.B., Holder G.E.,Miyake Y., Brigell M., Bach M. Standard for clinical electroretinography (update) // Doc. Ophthalmol. – 2009. – Vol.118. – P.69–77.

ELECTROGRAPHIC AND MORPHOMETRIC SYMPTOMS OF CONUS DYSFUNCTION

I.V. ZOLNIKOVA, YE.V. ROGATINA, I.V. YEGOROVA

Moscow Research Institute of Eye Diseases after Helmholtz

The article presents the results of studying the form, amplitude and temporal features of multifocal erg responses at conus disfunction in the complex with other electroretinographic methods of studying.

Key words: conus dysfunction, electroretinographic symptoms, morphometric symptoms.

УДК 616.36 – 002 – 036.12 – 071 - 097.3

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

Ю.Г. ПРИТУЛИНА, Г.В. ФИЛЬ*

Настоящая работа подтвердила, что нормализация клинико-лабораторных и морфологических показателей является наиболее важными критериями оценки противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В (ХГВ). Исследование уровня цитокинового статуса в сыворотке крови, а также в биоптатах печени является необходимым в комплексном обследовании больного ХГВ.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, цитокины, противовирусное лечение.

Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В в нашей стране, так и во всем мире постоянно растет. Показатель впервые выявленных больных *хроническим гепатитом В* (ХГВ), на протяжении последних лет не претерпел существенных изменений и находится на уровне – 14-16 случаев на 100 тыс. населения. В общей структуре хронических гепатитов удельный вес ХГВ составляет 26,6% (преобладают взрослые – 97,9%, на долю детей до 17 лет приходится 2,2%) [1]. Хронический вирусный гепатит В являются одной из причин формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы печени. Проблема усугубляется тем, что в течение длительного времени для большинства инфицированных больных типично длительное бессимптомное течение, что определяет необходимость в дополнительных критериях диагностики и оценки эффективности проводимой терапии ХГВ.

Цель исследования – изучение динамики показателей цитокинового профиля в сыворотке крови и супернатантах гепато-биоптатов у больных ХГВ для мониторинга противовирусной терапии.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 17 больных ХГВ (12 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 25 до 63 лет, находящихся на лечении телбивудином (Себиво) 600 мг в сутки в течении 60 недель. До момента обследования больные не получали противовирусной терапии. Продолжительность болезни, по данным эпидемиологического анамнеза, составил от 5 до 12 лет.

Все пациенты обследовались согласно «Стандартам диагностики и лечения болезней органов пищеварения», утвержденным Приказом МЗ РФ № 125 от 17.04.98 г. У всех пациентов в сыворотке крови определялись маркеры инфицирования *HBV* (HBsAg, aHBsAg IgM, HBeAg) методом *иммуноферментного анализа* (ИФА). С целью подтверждения активной репликации вируса проводился количественный анализ для выявления ДНК *HBV* методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР).

Заболевание протекало в среднетяжелой форме. У всех пациентов при расспросе выявлялись жалобы на общую слабость и повышенную утомляемость. Диспепсические расстройства, такие как, снижение аппетита, сухость и горечь во рту присутствовали у 64,7% и 47% соответственно. Тяжесть в правом подреберье

* ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко», 394000 г. Воронеж, ул. Студенческая, 10