

УДК 617.765-002

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МАКУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ СЕТЧАТКИ ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ.

И.В. ЗОЛЬНИКОВА, Е.В. ВИАДРО, И.З. КАРЛОВА,
Е.Н. ПОНОМАРЕВА*

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) представляет собой заболевание макулярной области сетчатки и является ведущей причиной слепоты в развитых индустриальных странах у лиц старше 65 лет. Классификация возрастной макулопатии (ARM – *age-related maculopathy*), принятая в 1995 году Международной Группой по изучению эпидемиологии ВМД (The International ARM Epidemiological Study Group) включает две основные формы – неэкссудативную (сухую, атрофическую) и экссудативную (влажную, неоваскулярную). В классификации выделяют ранние стадии, терминологически подчеркивая неясность изменений: *возрастную макулопатию* (ВМП), к которой относят друзы и локальную атрофию и гипертрофию *ретиального пигментного эпителия* (РПЭ) и *возрастную макулярную дегенерацию* (ВМД), вариантами которой являются *ареолярная атрофия РПЭ*, *отслойка РПЭ и/или нейроэпителия*, *хориоидальная неоваскуляризация* (ХНВ) и *дисциформный рубец*.

ВМД – многофакторное заболевание, в патогенезе которого играют роль наследственные и ненаследственные факторы (токсическое действие света, курение, артериальная гипертензия, диета) [8]. Наследственная предрасположенность связана с мутациями в гене *ABCR*, обозначаемого, как *ABCA4* [7]. Отмечена связь прогрессирования заболевания с мутациями в гене *APOE* [9]. Варианты генов могут являться предрасполагающими к возникновению ВМД и развитию неоваскулярной формы, такие как вариант Y402H гена фактора комплемента Н (CFH) или вариант LOC387715 гена *HTRA1* [14,18,28]. В патогенезе ВМД определенная роль отводится асептическому воспалению в мембране Бруха [12], а в развитии экссудативных форм – неоангиогенезу [21]. Снижение функций макулярной области возникает уже в ранних стадиях ВМД и прогрессивно ухудшается по мере развития процесса [7,15]. Сведения о нарушении электрогенеза макулярной области при ВМД немногочисленны и касаются изменений паттерн-ЭРГ [19], мультифокальной ЭРГ (мф-ЭРГ) [16], макулярной ЭРГ (М-ЭРГ) [7], фотопической ЭРГ.

Цель – изучение электрогенеза макулярной области сетчатки по данным оптической когерентной томографии при ВМД и сравнительный анализ результатов регистрации М-ЭРГ и МФ-ЭРГ для обоснования патогенетических механизмов нарушения зрительных функций и выявления симптомов.

Материалы и методы. Обследовано 60 больных (120 глаз) с ВМД 57-82 лет. Велось офтальмологическое обследование, которое включало визо- и рефрактометрию, биомикроскопию, осмотр глазного дна. На основании офтальмоскопической картины, данных оптической когерентной томографии (ОКТ) и флюоресциновой ангиографии (ФАГ) выделены следующие группы: в 1-ю группу включены больные с неэкссудативной ВМД, в т.ч. 18 глаз с остротой зрения 1,0, в которых насчитывались ≥ 10 твердых друз макулярной области; 18 глаз с мягкими сливными друзами (острота зрения в среднем 0,85; 0,7-1,0), которые характеризовались нечеткими границами, крупными размерами и локализовались в макулярной области и за ее пределами. Обследован также 31 глаз с мелкими очажками атрофии РПЭ, локальной гиперпигментацией и перераспределением пигмента, остротой зрения 0,5 (0,5-0,8) и 16 глаз с более крупными очагами атрофии РПЭ, гиперпигментацией с остротой зрения $< 0,5$ (0,1-0,4).

В 2-ю группу включены глаза с экссудативной ВМД. Офтальмоскопически и ангиографически выделялись 9 глаз с хориоидальной неоваскулярной мембраной, сочетающейся с кистозным отеком макулярной области (острота зрения 0,08-0,3), во всех случаях хориоидальная неоваскулярная мембрана сочеталась с мягкими друзами; 5 глаз с ХНМ в сочетании с отслойкой РПЭ (острота зрения 0,4-0,2) и с отслойкой нейроэпителия на 2 глазах, субретинальная неоваскулярная мембрана (СНМ) с выраженной экссудативно-геморрагической активностью (острота зрения 0,03-0,01), 3 глаза с субретинальным рубцом (острота зрения – счет пальцев у лица). М-ЭРГ и МФ-ЭРГ являются методами современной клинической электрофизиологии, позволяющими

оценить состояние нейросенсорной сетчатки – фоторецепторов и bipolarных клеток центральной сетчатки. В ответ МФ-ЭРГ наиболее значительный вклад вносят ON и OFF- bipolarные клетки.

М-ЭРГ регистрировалась по методике [5,6] на электроретинографе МБН (Россия). Оценивалась амплитуда и время до пика (латентность) α - и β -волн, сравнение проводили с нормой для возрастной группы старше 45 лет. По ЭРГ оценивалась суммарная активность сетчатки, а по результатам регистрации мелькающей ЭРГ на 30 Гц – функция ее колбочковой системы. Регистрация МФ-ЭРГ велась на электроретинографе с программным обеспечением фирмы Roland Consult (Германия) [1]. В МФ-ЭРГ оценивались усредненная амплитуда и латентность компонентов N1 и P1 и ретинальная плотность P1 (нВ/град²), по кольцам с различной удаленностью от центра при стимуляции матрицей, состоящей из 61 гексагонов (центральный гексагон соответствовал зоне 4,6 угл. градусов, парацентрального кольцо – зоне 2,3-8°) и матрицей, состоящей из 103 гексагонов (центральный гексагон соответствовал центральному 3,4°, кольцо 2 – зоне 1,7-6°, кольцо 3 – зоне 6-12°). Сопоставлялся усредненный ответ МФ-ЭРГ по трем центральному кольцам и ответ М-ЭРГ на красный стимул. Оптическую когерентную томографию [2] (ОКТ) проводили на сканере «Stratus» OCT-3 (Carl Zeiss, США). Статистическая обработка проводилась в программах Biostat, Excel. Рассчитывалась достоверность различий по критерию Манна – Уитни, коэффициент линейной корреляции.

Результаты. 1-я группа. У лиц с твердыми друзами (острота зрения 1,0) амплитуда и латентность смешанной и ритмической ЭРГ, а также М-ЭРГ на красный стимул были в пределах нормы (рис.1). Ретинальная плотность биоэлектрического ответа, амплитуда и латентность N1 и P1 компонентов МФ-ЭРГ в фoveальной и парафовеальной области, также как и показатели М-ЭРГ находилась в пределах нормы (рис.2). Изменений структуры сетчатки по данным ОКТ не отмечалось.

На глазах с мягкими сливными друзами амплитуда латентность смешанной и ритмической ЭРГ оставались в пределах нормы (18 глаз). Нарушение биоэлектрической активности, по данным М-ЭРГ, было на 9 глазах, в которых на ОКТ отмечалась волнообразность гиперрефлективной линии, соответствующей «наружные сегменты фоторецепторов – РПЭ», обусловленная скоплением мягких друз, приподнимающих РПЭ (рис.3). Структурные изменения наружных слоев шли с нарушением функции нейросенсорной сетчатки – снижением амплитуды β -волны М-ЭРГ ($p=0,014$) и удлинением латентности α -волны ($p=0,007$), что является признаком дисфункции фоторецепторов. Те же изменения обнаружены при анализе топографии биоэлектрической активности. Достоверное удлинение латентности N1 компонента ($p<0,01$) в зоне, стимулируемой центральным гексагоном, и снижение показателя ретинальной плотности ($p<0,001$) в зоне центрального гексагона и парацентрального кольца. Удлинение латентности P1 до 50 мс отмечено на 6 из 18 глаз. На 9 глазах показатели М-ЭРГ и МФ-ЭРГ были в пределах нормы (рис.5d), что сопровождалось отсутствием изменений на ОКТ.

На глазах с неэкссудативной формой с очаговой атрофией РПЭ (31 глаз), острота зрения 0,8-0,5, М-ЭРГ на красный стимул была изменена в 1/2 случаев, латентность α -волны удлинена по сравнению с нормой ($p=0,002$), что объясняется дисфункцией фоторецепторов из-за очагового атрофического процесса в РПЭ. Данные М-ЭРГ согласуются с результатами МФ-ЭРГ, при которой в 1/2 случаев отмечено снижение биоэлектрической активности в центральном гексагоне по обеим схемам стимуляции. Ретинальная плотность биоэлектрического ответа в зоне центрального гексагона и амплитуда P1 снижена ($p=0,04$). Отсутствие изменений структуры сетчатки, по данным ОКТ, в этой группе с высокой остротой зрения объясняется малым размером дефектов РПЭ и сохранностью нейросенсорной сетчатки на ранней стадии.

При более обширных очаговых дефектах РПЭ с более низкой остротой зрения (16 глаз) (острота зрения 0,1-0,4) снижение амплитуды α - и β -волн М-ЭРГ отмечалось на всех глазах ($p<0,001$). Снижение ретинальной плотности и амплитуды P1-компонента в зоне центральных 4,6°, и в кольце 2,3-8° отмечалось на всех глазах. Амплитуда N1 снижена в зоне центрального гексагона и парацентрального кольца ($p<0,04$). При проведении ОКТ у части больных выявлялось уменьшение толщины сетчатки в фoveальной области и гиперрефлективность подлежащей сосудистой оболочки в зоне атрофии. Амплитуда ритмической ЭРГ на

* МНИИ ГБ им. Гельмгольца

30 Гц была снижена ($p < 0,01$), что говорит о снижении ответа колбочковой системы. При очаговой атрофии РПЭ корреляционная взаимосвязь средней силы обнаружена между средней ретиальной плотностью P1 в кольцах 1-3, проекция которых соответствует зоне с радиусом от 0-12 угловых градусов, и амплитудой β -волны М-ЭРГ на красный стимул ($r=0,57$, $p=0,08$), а также между средней амплитудой №1 компонента мф-ЭРГ в этих же кольцах и амплитудой α -волны М-ЭРГ на красный стимул ($r=0,64$, $p=0,017$). Корреляционная взаимосвязь средней силы выявлена между средней латентностью N1 компонента в этой зоне и латентностью α -волны ($r=0,52$, $p=0,013$), между средней латентностью P1 компонента и латентностью β -волны М-ЭРГ на красный стимул ($r=0,36$, $p=0,02$).

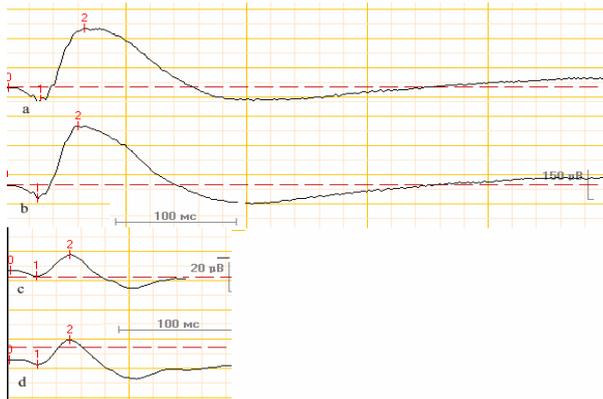


Рис. 1 Смешанная ЭРГ правого и левого глаза (α, β) и М-ЭРГ на красный стимул (с, d) при твердых друзах обоих глаз (острота зрения 1,0). Амплитуда и латентность α - и β -волн в пределах нормы

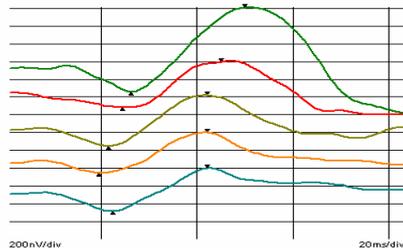


Рис. 2 Мф-ЭРГ при твердых друзах (острота зрения 1,0), представленная в виде ответов, усредненных по кольцам с различной удаленностью от центра: амплитуда и латентность N1 и P1 компонентов в пределах нормы

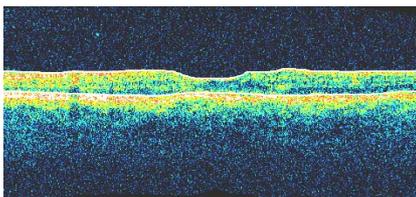


Рис. 3. Оптическая когерентная томограмма при мягких сливных друзах (острота зрения 0,8)

При экссудативной форме с ХНВ и кистозным отеком на 9 глазах (острота зрения 0,08-0,3) имелось удлинение латентности α -волны ($p < 0,05$), β -волна была снижена в различной степени ($p < 0,05$). Амплитуда N1 и P1 компонентов, ретиальная плотность биоэлектрической активности были снижены в центральном и парацентральном кольцах ($p < 0,001$). Латентность N1 и P1 компонентов в центральном гексагоне была удлинена на 3 глазах, что свидетельствовало о нарушении проведения возбуждения к проксимальным отделам сетчатки. Хориоидальная неоваскулярная мембрана на оптической когерентной томограмме смотрелась рядом с РПЭ как зона высокой оптической плотности, ослабляющая сигнал от хориоидеи. Утолщение среза сетчатки, деформация фовеального контура и интратретинальные гипорефлективные пространства говорили о кистозных изменениях сетчатки.

При отслойке РПЭ, сочетавшейся с мягкими друзами, в 2 случаях – с отслойкой нейроэпителия (5 глаз, острота зрения 0,4-0,2), на всех глазах зарегистрировано снижение амплитуды α -

и β -волны локальной ЭРГ (рис.5с), удлинение латентности α -волны. Ретиальная плотность P1 компонента и амплитуда N1 и P1 компонентов снижена, латентность N1 компонента удлинена в зоне, стимулируемой центральным гексагоном (рис 6). Отслойка РПЭ по данным ОКТ представляла собой элевацию сетчатки над оптически пустым пространством, соответствующим накоплению серозной жидкости под высокореклефтивной полосой, основной структурой которого является пигментный эпителий, отслойка нейроэпителия проявлялась на ОКТ как гипорефлективная зона над высокореклефтивным комплексом (рис.4).

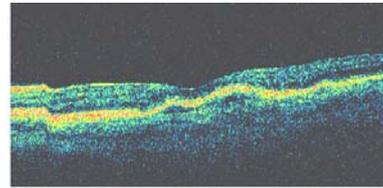


Рис. 4. Оптическая когерентная томограмма при отслойке РПЭ (острота зрения 0,6)

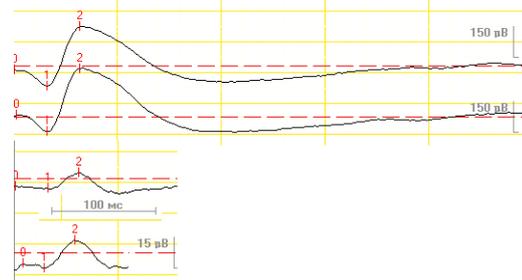


Рис. 5. Смешанная ЭРГ (а, в) и М-ЭРГ на красный стимул (с, d). Правый глаз – отслойка РПЭ (острота зрения 0,3), левый глаз – мягкие сливные друзы (острота зрения 0,9). Амплитуда и латентность смешанной ЭРГ в пределах нормы OU. OD М-ЭРГ на красный стимул субнормальна, OS – М-ЭРГ в пределах нормы

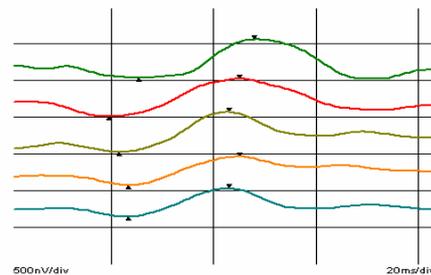


Рис. 6. Мф-ЭРГ при отслойке РПЭ (острота зрения 0,3), показана в виде ответов, усредненных по кольцам с различной удаленностью от центра: амплитуда N1 и P1 компонентов снижена в фовеа (4,6 угл. градусов) и в зоне 2,3-8 угл. градусов, удлинение латентности N1 в фовеальной области

На 3 глазах с субретинальной неоваскулярной мембраной и экссудативно-геморрагической активностью (острота зрения 0,03-0,01) М-ЭРГ на красный стимул была резко субнормальная (рис.7с) или отсутствующая. Мф-ЭРГ представляла собой шум. При ОКТ выявлялись отслойка пигментного эпителия и интратретинальный отек, отложения твердого экссудата (рис.8). При дисциформном рубце, бывшем на 3 глазах (острота зрения – счет пальцев у лица), М-ЭРГ ЭРГ на красный стимул и мф-ЭРГ была нерегистрируемой в центральном и парацентральном кольцах, что говорило о грубой патологии нейронов макулярной области. Амплитуда ритмической ЭРГ снижена, что говорило о большой площади и степени поражения колбочковой системы сетчатки.

Патогенез ВМД сложен. Ранние патологические изменения при начальных стадиях неэкссудативной ВМД возникают в комплексе структур наружных слоев сетчатки и внутренних слоев сосудистой оболочки. При этом первичным считается поражение комплекса Ruysch, который включает РПЭ, мембрану Бруха, хориокапилляры. Первичные изменения структуры мембраны Бруха - утолщение, кальцификация и образование друз, сопровождаемые снижением кровотока в слое хориокапилляров; накопление липофусцина в клетках РПЭ и нарушение фагоцитоза дисков наружных сегментов фоторецепторов приводят к дисфункции

клеток пигментного эпителия, а в последствие к его атрофии [8,11,20]. Предрасполагают к возникновению ВМД и способствуют прогрессированию заболевания возрастные изменения клеток РПЭ, мембраны Бруха, хориокапилляров, нейросенсорной сетчатки; уменьшение количества макулярного пигмента и снижение уровня антиоксидантной защиты [8, 11, 17, 201].

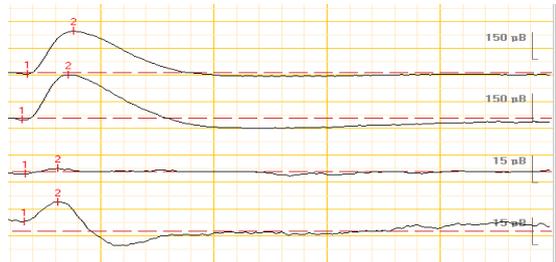


Рис.7. Смешанная ЭРГ (а,б) и М-ЭРГ на красный стимул (с,д). Правый глаз – ХНВ с выраженным экскавационно-геморрагическим компонентом (острота зрения 0,04), левый глаз – мягкие сливные друзы (острота зрения 0,9). OD М-ЭРГ на красный стимул субнормальна, OS – М-ЭРГ в пределах нормы

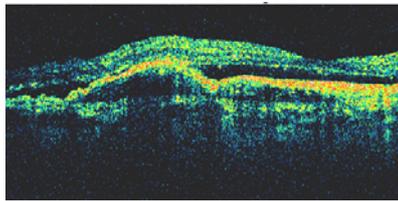


Рис.8. Оптическая когерентная томограмма при ХНВ (острота зрения 0,04)

Электроретинографические признаки различных форм ВМД объяснимы с позиций современного представления о патогенезе [8,20]. Твердые друзы в незначительном количестве располагаясь в мембране Бруха, как правило, не влияют на электрогенез сетчатки, что согласуется с нашими данными. Мягкие сливные друзы в большинстве случаев сопровождаются нарушениями электрогенеза макулярной области разной степени выраженности, что является признаком изменений нейросенсорной сетчатки – нарушений электрогенеза фоторецепторов и средних слоев сетчатки. Крупные сливные мягкие друзы, располагаясь в мембране Бруха, служат механическим препятствием для нормального функционирования комплекса фоторецепторов и РПЭ и часто сопровождаются отслойками РПЭ, которые могут быть визуализируемы при ОКТ в виде локальных элеваций РПЭ.

Из литературы известно, что комплекс изменений мембраны Бруха и РПЭ в сочетании с локальными отслойками РПЭ приводит к изменению нейросенсорной сетчатки над поверхностью друз [20]. Нарушение функции колбочковой системы сетчатки выявлено на ранних стадиях заболевания [3-6].

Известно также, что мягкие сливные друзы размером 63 μ m и более в сочетании с перераспределением пигмента, являются фактором риска развития хориоидальной неоваскуляризации [8], что наблюдалось у 9 больных. Нарушение электрогенеза на глазах с мягкими сливными друзами может явиться косвенным признаком гипоксии, являющейся триггером синтеза эндотелиального фактора роста сосудов. Соответствие офтальмоскопической картины и биоэлектрической активности макулярной области при мягких сливных друзах имеется не всегда: в [16], наложив «карту» мф-ЭРГ на снимок глазного дна, выявила корреляцию между топографией друз и сниженной биоэлектрической активностью не у всех больных, что может объясняться дисфункцией сетчатки вне зон друз. Не исключается связь с наличием/отсутствием дефектов РПЭ и локальных отслоек РПЭ над друзами, не идентифицируемых клинически, но выявленных нами путем ОКТ.

Появление мелких фокусов атрофии РПЭ может сопровождаться электроретинографическими симптомами, отражающими нарушение функции нейросенсорной сетчатки. При прогрессировании атрофии РПЭ увеличивается площадь дефектов РПЭ [30,31], сопровождаясь расширением зоны дисфункции сетчатки с большей степенью ретинографических изменений b- волны и P1 компонента мф-ЭРГ, что позволяет предположить патологические изменения средних слоев сетчатки, в частности, ее bipolarных клеток. Снижение амплитудных показателей, сопровождае-

мое уменьшением толщины фoveальной сетчатки по данным ОКТ связано с атрофией нейросенсорной сетчатки [13]. В патогенезе эксудативной формы ВМД значимыми механизмами являются ишемические процессы, нарушение гематоретинального барьера, формирование хориоретинальной неоваскулярной мембраны. При отслойках РПЭ и нейросенсорной сетчатки различная степень и площадь снижения амплитуды компонентов ЭРГ, по-видимому, зависит от длительности и площади зоны отслойки.

Отек нейрональных и глиальных клеток сетчатки с изменением их биохимических свойств и кистозная дистрофия может приводить к угнетению электрогенеза макулярной области, что наблюдалось нами при ХНВ с отеком макулярной области, развившейся на фоне мягких друз. По данным литературы, фотодинамическая терапия и введение ингибиторов эндотелиальных факторов роста, может приводить к увеличению амплитуд компонентов мф-ЭРГ [25].

Выводы. Макулярная ЭРГ, являясь методом оценки суммарного электрогенеза макулярной области, и мф-ЭРГ как метод оценки топографии биоэлектрической активности, при хорошей фиксации взора дополняют друг друга и могут быть использованы для оценки функционального состояния макулярной области и мониторинга больных с ВМД при лечении. Корреляционная взаимосвязь средней силы между амплитудой и между латентностью компонентов М-ЭРГ и мф-ЭРГ говорит в пользу сходных источников генерации макулярной ЭРГ на красный стимул и М-ЭРГ с локализацией их в колбочковой системе сетчатки. Совокупность электроретинографических симптомов, полученных с помощью макулярной и мф-ЭРГ, и морфометрических признаков позволяют найти симптомокомплексы, характерные для разных форм ВМД с различными патогенетическими механизмами.

Литература

1. Зольникова И.В. // Офтальмол.– 2006.– Т.3.– №3.– С.60–66.
2. Коскас Г. и др. // Комплексная диагностика патологии глазного дна. под ред. Нероева В.В., Рябиной М.В.– Практическая медицина – М.–2007.
3. Лысенко В.С. // Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва.– М., Медицина.–2001.–С. 229.
4. Нероев В.В. и др. // Вест. офтальмол. – 2007.– С.25–28.
5. Шамшинова А.М.и др. // Вест. офтальмол.–1989.– №6.– С.47
6. Шамшинова А.М. // Дис...докт.мед.наук – 1989.– 333 с.
7. Allikmets R. // Am J. Hum Genet.– 2000 – Vol.67.– P.487.
8. Ambati J. et al. // Surv. Ophthalmol.– 2003 – Vol. 48.–P. 257.
9. Baird P.N. et al. // Hum. Mutat.–2006– Vol. 27 –P: 337–342.
10. Bindewald et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci – 2005 – Vol.46.– P.3309–3314.
11. De Jong P.T. // N Engl J Med.– 2006.– Vol.355.– P.1474.
12. Donoso L. et al. // Surv Ophthalmol.– 2006.– Vol. 51.– P.137.
13. Dunaief J.L. et al. // Arch. Ophthalmol.– 2002.– Vol. 120.– P.1435–14.
14. Edwards A.O. et al. // Science.– 2005.– Vol.308 –P421–424.
15. Frennesson I.C. et al. // Doc Ophthalmol.– 1995– Vol.90.– P. 377–386.
16. Gerth C. et al. // Am J Ophthalmol.– Vol 121.– P.1401–1414.
17. Green W.K., Key S.N.3rd // Trans.Am. Ophthalmol Soc.– 1977.– Vol.75.– P.180–254.
18. Gold B. et al. // Nature Genet – 2006– Vol.38.– P.458–462.
19. Holder G.E. // Prog Retin Eye Res – 2001.– Vol.20.–P.531.
20. Holtz F. et al. // Invest. Ophthalmol.Vis.Sci.– 2001.–Vol. 42.– P. 1051–1056

УДК 616.24-003

ЛАБОРАТОРНЫЙ ОБЩЕВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

М.М.КИРИЛЛОВ, С.М.КИРИЛЛОВ, И.И.МИНЧЕНКО, Г.П.ГЛАДИЛИН, А.Ю.РЯБОВА*

Были обследованы 564 больных бронхиальной астмой (БА) и 729 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в стадиях обострения и ремиссии. Сопутствующая патология пищеварительной системы (ПС) имела у 367 больных астмой (50,0%) и у 286 (50,7%) больных ХОБЛ. Заболевания ПС

* Саратовский военно-медицинский институт, Саратовский ГМУ