

Исследование биоэлектрической активности и кровоснабжения сетчатки при глаукоме

Н.И. Курышева¹, Т.Н. Киселева², Н.А. Ходак¹, Е.Ю. Иртегова¹

¹Центр офтальмологии ФМБА России, Москва,

²ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца Минздравсоцразвития России, Москва

Резюме

Цель: изучить параллелизм между электрофизиологическими показателями, характеризующими состояние сетчатки и зрительного нерва при глаукоме и регионарным глазным кровотоком.

Материалы и методы: пациентам с ПОУТ проводили полное диагностическое обследование на глаукому, включающее конфокальную лазерную сканирующую офтальмоскопию с использованием HRT II (Heidelberg Engineering), оптическую когерентную томографию на приборе Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec), стандартную автоматизированную периметрию (Humphrey, Carl Zeiss Meditec) по пороговой программе 30-2 и электрофизиологическое исследование.

Результаты: обследовано 12 пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы, в том числе – с глаукомой нормального давления (5 пациентов). Возраст больных колебался от 48 до 69 лет, мужчин было 4, женщин – 8. В контрольную группу вошли 5 соматически здоровых лиц (2 мужчины и 3 женщины), не страдающих офтальмопатологией. Средний возраст обследуемых – 57±5 лет.

Средние значения коэф. К max ЭРГ оказались сниженными у больных с начальной стадией глаукомы ($1,9 \pm 0,3$) по сравнению с таковыми при развитой стадии заболевания ($2,4 \pm 0,5$) и в контрольной группе ($2,0 \pm 0,6$), $p < 0,05$. У всех больных глаукомой получена высокая обратная корреляция коэф. К с Vdiast в ЦВС ($r = -0,6$, $p = 0,03$) в

Abstract

Study of bioelectrical activity and blood supply of a retina in glaucoma

N.I. Kuryшева¹, T.N. Kiseleva², N.A. Hodak¹, E.Yu. Irtegov¹

¹Center of Ophthalmology of FMBA of Russia, Moscow

²FGBU MNII named after Gelmgoltsa of Minzdravsozrazvitiya of Russia, Moscow

Purpose: to study correlation between electrophysiological indices characterizing condition of retina and optic nerve in glaucoma and regional eye blood supply.

Materials and methods: In patients with POAG confocal laser scanning ophthalmoscopy, optic coherent tomography, automatic perimetry and electrophysiological examination were performed.

Results: 12 patients with POAG and normal tension glaucoma were examined. Age varied from 48 to 69 years, males – 4, and females – 8. Control group consisted of 5 healthy subjects (2 males and 3 females), average age 57±5 years old.

Average indices of Kmax in ERG were lower in patients with initial stages of glaucoma ($1,9 \pm 0,3$) compared to developed stage and to control group ($2,4 \pm 0,5$) and $2,0 \pm 0,6$ accordingly), $p < 0,05$. In all patients with POAG inverse correlation of K index and Vdiast in central retinal vein compared to control group was detected. Also reliable correlation bet-

отличие от контрольной группы. Также отмечалась высокая достоверная корреляция между максимальной систолической скоростью кровотока в вортикозных венах и амплитудой компонента P100 стандартных ЗВП 1° ($r=0,7$, $p=0,02$).

Заключение: таким образом, проведенное исследование впервые позволило выявить корреляционные зависимости между показателями ЭРГ и скоростью кровотока в основных сосудах, питающих сетчатку и зрительный нерв, при глаукоме. Установленная высокая корреляция между скоростью кровотока в центральной вене сетчатки и вортикозных венах, с одной стороны, и показателями ЭРГ и ЗВП, с другой, может свидетельствовать о влиянии венозного кровотока на развитие глаукомного процесса, и связь эта может быть опосредованной через активацию нейроглии.

Ключевые слова: ПОУГ, кровоснабжение сетчатки, ЭРГ, венозный кровоток.

Недостаточное кровоснабжение сетчатки играет существенную роль в патогенезе глаукомной оптико-нейропатии (ГОН). Поражение не ограничивается головкой зрительного нерва (ЗН), распространяясь также на нейроны сетчатки, прежде всего – ганглиозные клетки. Некоторые авторы предполагают, что в процесс вовлекаются и другие нейроны сетчатки [1]. Есть данные о том, что уже на ранних стадиях заболевания поражаются наружные слои сетчатки и позднее – ее внутренние слои [4]. Наконец, важным аспектом патогенеза ГОН является тот факт, что ишемия сетчатки и ЗН выступает в качестве пускового механизма активации нейроглии, что в настоящее время рассматривается как ключевое звено процесса поражения нейронов [5,7,14].

Цель настоящего исследования – изучить взаимосвязь между электрофизиологическими показателями, характеризующими состояние сетчатки и ЗН при глаукоме, и регионарным глазным кровотоком.

Материалы и методы

Обследовано 12 пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), в том числе 5 – с глаукомой нормального давления (ГНД). Возраст больных колебался от 48 до 69 лет, мужчин было 4, женщин – 8. В контрольную группу вошли 5 соматически здоровых лиц (2 мужчины и 3 женщины), не страдающих офтальмопатологией. Средний возраст обследуемых составил 57 ± 5 лет.

Всем больным проводили полное диагностическое обследование с целью выявления глаукомы, включающее

ween maximal systolic blood speed in vorticoose veins and amplitude of P100 of standard visual evoked potentials 1° ($r=0,7$, $p=0,02$).

Conclusion: Thus, this study allowed revealing correlation between ERG indices and blood speed in the main retinal and optic nerve vessels in glaucoma. Reliable correlation between speed of the blood supply in central retinal vein and vorticoose veins and ERG indices may indicate the influence of venous blood flow on glaucoma development.

Keywords: POAG, retinal blood supply, ERG, venous blood flow.

конфокальную лазерную сканирующую офтальмоскопию с использованием HRT II (Heidelberg Engineering), оптическую когерентную томографию прибором Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec) и стандартную автоматизированную периметрию (Humphrey, Carl Zeiss Meditec) по пороговой программе 30–2.

Внутриглазное давление было компенсировано у всех пациентов и в среднем составляло $20,3 \pm 1,3$ мм рт. ст. По данным ретинальной томографии, средняя толщина волокон ЗН (Mean RNFLT) была $0,19 \pm 0,94$ мкм. Средние периметрические индексы: MD – $5,86 \pm 1,65$ dB, PSD – $4,3 \pm 0,98$ dB.

Электрофизиологические исследования (ЭФИ) проводились при помощи прибора Tomey EP-1000. Регистрировали палочковую, максимальную, колбочковую ЭРГ, осцилляторные потенциалы (ОП), ритмическую ЭРГ на 30 Hz, входящие в стандарты Международного общества клинических электрофизиологов зрения (ISCEV). Также определяли стандартные зрительные потенциалы (ЗВП) и виды ЭРГ, не входящие в стандарты – паттерн ЭРГ: Transient (t-ПЭРГ) и Steady-state (s-s ПЭРГ). Палочковую (Rod ЭРГ), максимальную ЭРГ, ОП регистрировали после 10-минутной темновой адаптации. При регистрации общей ЭРГ оценивали амплитудные (мкВ) и временные параметры (мс) а- и b-волн, а также коэффициент К (коэф. К) – соотношение амплитуды b- и а-волн максимальной (max) ЭРГ.

Колбочковую ЭРГ и фликер (ритмическую) ЭРГ на 30 Гц, характеризующую функцию колбочковой системы сетчатки, регистрировали в условиях световой адаптации на

Таблица 1. Корреляция между электрофизиологическими параметрами и показателями регионарной гемодинамики у больных глаукомой

Показатели	СТСНВС	Vsyst ЦАС	Vdias ЦАС	Vsist мед. ЗКЦА	Vdiast мед. ЗКЦА	Vdiast ЦВС	Vsyst ВВ
P 50 t-ПЭРГ	$r=0,75$, $p=0,00$						
P1 s-sПЭРГ	$r=0,6$, $p=0,03$						
Амп. b-волны Макс. ЭРГ		$r=0,7$ $p=0,004$	$r=0,6$ $p=0,02$				
Амп. b-волны Колб. ЭРГ				$r=0,7$, $p=0,007$	$r=0,7$, $p=0,007$		
Коэф. К						$r=-0,6$, $p=0,03$	
P100 станд. ЗВП (1°)							$r=0,7$, $p=0,02$

Примечание: СТСНВС – средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (по данным ретинальной томографии)

стандартный стимул. Исследование паттерн-ЭРГ (ПЭРГ), характеризующей функцию макулярной области (Р50) и ганглиозных клеток сетчатки (N95), проводилось при использовании черно-белого реверсивного шахматного поля, предъявляемого на дисплее компьютера с угловыми размерами квадратов $0,76^\circ$, и фликер ПЭРГ в условиях световой адаптации. Стандартные ЗВП регистрировали с использованием черно-белого реверсивного шахматного поля, предъявляемого на дисплее компьютера с угловыми размерами квадратов $1,0^\circ$, характеризующих магноцеллюлярную зрительную систему, и $0,3^\circ$ – парвоцеллюлярную.

Для оценки кровотока в сосудах глазного яблока применяли цветовое доплеровское картирование (ЦДК) при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора VOLUSON 730 Pro фирмы Kretz с использованием линейного датчика частотой от 10 до 16 МГц. Метод ЦДК использовали для визуализации кровотока и регистрации спектра доплеровского сдвига частот (СДСЧ) в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА), центральной вене сетчатки (ЦВС) и вортикозных венах (ВВ). При оценке доплеровских характеристик потока в артериях обращали внимание на форму СДСЧ. В конце исследования регистрировали СДСЧ и определяли его показатели: максимальную систолическую скорость (V_{sys}), конечную диастолическую скорость (V_{diast}), среднюю скорость (V_{mean}) в течение сердечного цикла и индекс резистентности или периферического сопротивления (RI).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартного пакета программ статистического анализа SPSS 11.0 for Windows с обработкой данных методами вариационной статистики, включающими вычисление средних значений, стандартных отклонений, ошибок средних, коэффициента корреляции Пирсона. Критический уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

Результаты

Основные результаты исследования корреляции электрофизиологических показателей и параметров, характеризующих регионарный кровоток, приведены в таблице 1.

Средние значения коэф. К max ЭРГ оказались сниженными у больных с начальной стадией глаукомы ($1,9 \pm 0,3$) по сравнению с таковыми при развитой стадии заболевания ($2,4 \pm 0,5$) и в контрольной группе ($2,0 \pm 0,6$), $p < 0,05$. У всех больных глаукомой получена высокая обратная корреляция коэф. К с V_{diast} в ЦВС ($r = -0,6$, $p = 0,03$) в отличие от участников исследования, входивших в контрольную группу. Также отмечалась высокая достоверная корреляция между максимальной систолической скоростью кровотока в ВВ и амплитудой компонента Р100 стандартных ЗВП 1° ($r = 0,7$, $p = 0,02$).

Обсуждение результатов

Настоящее исследование выявило взаимосвязь между показателями, характеризующими биоэлектрическую активность сетчатки при глаукоме, и ее морфометрическими параметрами, в частности толщиной слоя нервных волокон (ТСНВС). Известно, что ТСНВС в настоящее время рассматривается как объект для ранней диагностики глаукомы. Между тем выяснилось, что ЭФИ позволяют с высокой достоверностью судить о степени изменений ТСНВС при глаукоме. К подобным выводам пришли и

другие исследователи, в результате чего проведение электроретинографии предлагается в качестве важного метода ранней диагностики глаукомы [6,10,13].

Высокая достоверная корреляция между показателями максимальной систолической скорости кровотока в ВВ и амплитудой компонента Р100 стандартных ЗВП объясняется, по-видимому, влиянием венозного оттока в ЦВС на состояние нервных волокон. Известно, что компонент Р100 стандартных ЗВП 1° отвечает за магноцеллюлярную зрительную систему. Именно эти нейроны, как известно, вовлекаются в глаукомный процесс одними из первых [9].

Выявленная высокая прямая корреляция показателей скорости кровотока в ЦАС с вольтажом Р1 max ЭРГ, а также скорости кровотока в ЗКЦА с амплитудой компонента Р1 b-волны колбочковой ЭРГ свидетельствует о важной роли этих сосудов в кровоснабжении сетчатки.

Результаты проведенного исследования показали снижение коэф. К у больных с начальной стадией глаукомы по сравнению с контролем, и, напротив, коэф. К существенно повышался у пациентов с продвинутыми стадиями заболевания. Известно, что коэф. К отражает соотношение а- и b-волн максимальной ЭРГ. Причиной снижения этого коэффициента в нашем исследовании явилось уменьшение амплитуды b-волны max ЭРГ, которая оказалась сниженной уже на ранних стадиях заболевания. А.М. Шамшиновой и соавт. было отмечено снижение амплитуды b-волны max ЭРГ у больных с далеко зашедшей глаукомой [4]. В нашей работе, напротив, амплитуда b-волны повышалась у больных с развитой стадией заболевания, приводя к достоверному увеличению значений коэф. К. При этом амплитуда а-волны практически не менялась. Согласно данным литературы, коэф. К характеризует степень ишемии сетчатки, причем амплитуда b-волны рассматривается как индикатор ретинальной перфузии [3,11,15]. Полагают, что если ишемия носит временный характер, амплитуда b-волны ЭРГ восстанавливается до нормальных значений [8].

В нашем исследовании амплитуда b-волны также изменялась, однако по мере прогрессирования заболевания мы наблюдали ее повышение до уровня, превосходящего нормальные границы. Эта ситуация может быть расценена как патологическая, поскольку она свидетельствует не об улучшении кровотока в ретинальных сосудах, а, скорее, о формировании неадекватного биоэлектрического ответа средних слоев сетчатки.

Полагаем, что причиной этого является тот факт, что для ГОН характерны не просто кратковременные эпизоды ишемии, а постоянно повторяющиеся ишемические атаки на фоне сосудистой дисрегуляции и, как следствие, реперфузия и воспаление. В этих условиях повышение амплитуды b-волны по мере прогрессирования глаукомы может быть связано с активацией Мюллеровых клеток. Последние также играют важную роль в формировании биоэлектрического ответа b-волны max ЭРГ [3]. В то же время при глаукоме Мюллеровы клетки, активируясь в условиях ишемии, начинают продуцировать воспалительные цитокины, что способствует формированию глаукомной экскавации диска ЗН [2,12,14].

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что по мере прогрессирования глаукомы происходит активация нейроглии (а именно – Мюллеровых клеток), и эта активность повышается по мере угнетения локального кровотока, в частности венозного.

Таким образом, исследование впервые позволило выявить корреляционные зависимости между показателями

ЭРГ и скоростью кровотока в основных сосудах, питающих сетчатку и ЗН при глаукоме. Установленная высокая корреляция между скоростью кровотока в центральной вене сетчатки и ВВ, с одной стороны, и показателями ЭРГ и ЗВП, с другой, может свидетельствовать о влиянии венозного кровотока на развитие глаукомного процесса, и связь эта может быть опосредованной через активацию нейrogлии.

Литература

1. Страхов В.В., Алексеев В.В. Патогенез первичной глаукомы: «всё или ничего» // Глаукома. 2009. № 2. С. 40–52.
2. Сухарева Л.А. Влияние нейропептидов на стабилизацию зрительных функций при глаукоматозной оптической нейропатии: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 25 с.
3. Шамишинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: Медицина, 1998. 416 с.
4. Шамишинова А.М., Казарян А.А., Куроедов А.В. Электроретинограмма при глаукоме // Глаукома. 2006. № 2. С. 3–9.
5. Bolay S., Falsini B., Chamot S., Ferrez P., Questel I., Lambrou G., Riva C. Blood Flow and ERG Responses to Luminance Flicker in Monkeys // ARVO Meeting Abstracts. 2003. Vol. 44. P. 351.
6. Forte R., Ambrosio L., Bonavolont P., Ambrosio G. Pattern electroretinogram optimized for glaucoma screening (PRGLA) and retinal nerve fiber thickness in suspected glaucoma and ocular hypertension // Doc Ophthalmol. 2010. Vol. 120. N 2. P. 187–192.
7. Harris A., Siesky B., Zarfati D., Haine C.L., Catoira Y., Sines D.T., McCranor L., Garzoni H.J. Relationship of cerebral blood flow and central visual function in primary open-angle glaucoma // J Glaucoma. 2007. Vol. 16. N 1. P. 159–163.
8. Hayreh S.S., Kolder H.E., Weingeist T.A. Central retinal artery occlusion and retinal tolerance time // Ophthalmology. 1980. Vol. 87. N 1. P. 75–78.
9. Hitchings R.A. Selective ganglion cell death in glaucoma // Br J Ophthalmol. 2000. Vol. 84. N 7. P. 678–679.
10. North R.V., Jones A.L., Drasdo N., Wild J.M., Morgan J.E. Electrophysiological evidence of early functional damage in glaucoma and ocular hypertension // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010. Vol. 51. N 2. P. 1216–1222.
11. Matsui Y., Katsumi O., Sakaue H. Electroretinogram b/a-wave ratio improvement in central retinal vein obstruction // Br. J. Ophthalmol. 1994. Vol. 78. N 2. P. 191–198.
12. Osborne N.N. et al. Voltage-dependent calcium channels in the rat retina: involvement in NMDA-stimulated influx of calcium // Exp Eye Res. 2001. Vol. 72. N 4. P. 393–401.
13. Panagakis E., Moschos M. Pattern ERG changes in suspected glaucoma // Ophthalmologica. 1998. Vol. 212. N 2. P. 112–114.
14. Tezel G. The Role of Glia, Mitochondria, and the Immune System in Glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009. Vol. 50. N 3. P. 1001–1012.
15. Yasuda S., Kachi S., Kondo M. Significant correlation between electroretinogram parameters and ocular vascular endothelial growth factor concentration in central retinal vein occlusion eyes // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011. Vol. 52. N 8. P. 5737–5742.