Check for updates CC BY

https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-32-39

Электрофизиологические признаки ремоделирования колбочковой системы сетчатки при географической атрофии пигментного эпителия у больных с неэкссудативной возрастной макулярной дегенерацией

Н.В. Нероева, М.В. Зуева ✉, В.В. Нероев, И.В. Цапенко, М.В. Рябина, О.А. Лосанова, Л.А. Катаргина

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Исследование пациентов с первичной географической атрофией (ГА) требует мультимодального подхода и определения функциональных биомаркеров, характеризующих структурное ремоделирование сетчатки. ***Цель*** *работы — определить изменения функциональной активности колбочковой системы сетчатки, которые могут служить биомаркерами первичной ГА в глазах с неэкссудативной возрастной макулярной дегенерацией (ВМД).* ***Материал и методы.*** *Обследованы 22 пациента (30 глаз) 45–83 лет (в среднем 72,1 ± 10,8 года) с неэкссудативной ВМД и 18 лиц группы контроля, сопоставимых по возрасту (60,2 ± 7,6 года). Выполнены стандартные офтальмологические обследования, оптическая когерентная томография (ОКТ), исследование аутофлуоресценции (АФ) и фундус-фотография. Регистрировали стандартные фотопические ЭРГ, фотопические ритмические ЭРГ (РЭРГ) на стимулы частотой 8,3, 10, 12 и 24 Гц, мультифокальную ЭРГ (мфЭРГ) и электроокулограмму (ЭОГ).* ***Результаты.*** *Описаны электроретинографические признаки глаз с ГА ретинального пигментного эпителия сетчатки (РПЭ) и атрофией хориокапиллярного слоя. Подтверждено раннее нарушение активности колбочек при ГА и ослабление функционального взаимодействия клеток Мюллера с колбочковыми биполярными клетками. Удлинение латентности пика Р1 мфЭРГ указывает на снижение функции всей центральной сетчатки при неэкссудативной ВМД. При этом избирательное угнетение мфЭРГ в фовеа может служить биомаркером первичной ГА, в то время как распространение аномалии Р1 на соседние кольца свидетельствует о возможном риске прогрессирования заболевания. Снижение темнового спада на ЭОГ и возрастание отношения Ардена могут служить биомаркером первичной ГА.* ***Заключение.*** *Определены электрофизиологические признаки, которые могут служить маркерами ранних нарушений ретинальной функции в глазах с первичной ГА при неэкссудативной ВМД.*

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; географическая атрофия; ремоделирование сетчатки; электроретинография

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Нероева Н.В., Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В., Рябина М.В., Лосанова О.А., Катаргина Л.А. Электрофизиологические признаки ремоделирования колбочковой системы сетчатки при географической атрофии пигментного эпителия у больных с неэкссудативной возрастной макулярной дегенерацией. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 32-9. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-32-39

 © Нероева Н.В., Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В., Рябина М.В., Лосанова О.А., Катаргина Л.А., 2021

Electrophysiological signs of retinal cone remodeling in geographic atrophy of the pigment epithelium in patients with non-exudative age-related macular degeneration

Natalia V. Neroeva, Marina V. Zueva ✉, Vladimir V. Neroev, Irina V. Tsapenko, Marina V. Ryabina, Oksana A. Losanova, Lyudmila A. Katargina

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
visionlab@yandex.ru

Testing patients with primary geographic atrophy (GA) requires a multimodal approach and identification of functional biomarkers characterizing retinal structural remodeling. ***Purpose:*** *to identify the changes in the functional activity of the retinal cone system, which may serve as biomarkers of primary GA in non-exudative age-related macular degeneration (AMD).* ***Material and methods.*** *We tested 22 patients (30 eyes) aged 45–83 (ave. 72.1 ± 10.8 years) with non-exudative AMD and 18 age matched controls (60.2 ± 7.6 years) all of which underwent standard ophthalmological examinations, optical coherence tomography, autofluorescence study, and fundus photography. Standard photopic ERGs, photopic flicker ERGs to stimuli with frequencies of 8.3, 10, 12, and 24 Hz, multifocal ERG (mfERG), and electrooculogram (EOG) were recorded.* ***Results.*** *Electroretinographic signs for GA of retinal pigment epithelium and choriocapillary layer atrophy were described. The results confirm early impairment of the activity of cones in GA and weakening of the functional interaction of M ller cells with the cone bipolar cells. The delayed P1 peak latency of mfERG indicates a decrease in the entire central retina function in non-exudative AMD. A selective reduction in the fovea's mfERG magnitude can serve as a biomarker of primary GA. The spread of the P1 anomaly to adjacent rings may indicate a possible risk of disease progression. A decrease in the dark trough on the EOG and an increase in the Arden ratio can serve as a biomarker of primary GA.* ***Conclusion.*** *We determined electrophysiological signs which can serve as markers of early retinal dysfunction in eyes with primary GA and non-exudative AMD.*

Keywords: age related macular degeneration; geographic atrophy; retinal remodeling; electroretinography
Conflict of interests: there is no conflict of interests.
Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation: Neroeva N.V., Zueva M.V., Neroev V.V., Tsapenko I.V., Ryabina M.V., Losanova O.A., Katargina L.A. Electrophysiological signs of retinal cone remodeling in geographic atrophy of the pigment epithelium in patients with non-exudative age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 32-9 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-32-39

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной потери зрения у пожилых людей в развитых странах мира [1], и ожидается, что ее распространенность к 2050 г. может удвоиться [2]. Заболевание сначала поражает ретинальный пигментный эпителий сетчатки (РПЭ) и со временем приводит к вторичной потере фоторецепторных клеток [3]. РПЭ играет важную роль в гомеостазе сетчатки, функционируя как гематоэнцефалический барьер, переносчик ионов, воды и продуктов метаболизма из субретинального пространства в кровь [4]. РПЭ доставляет полученные из крови питательные вещества к фоторецепторам и выполняет фагоцитоз наружных сегментов фоторецепторов [5].

Уже на ранних стадиях ВМД происходит истончение хориоидеи и наружной сетчатки [6]. Географическая атрофия (ГА) является серьезным осложнением ВМД и может приводить к снижению скотопической чувствительности и гибели фоторецепторов [7, 8]. ГА проявляется в виде резко разграниченных областей потери РПЭ, хориокапилляров и прилежащих к РПЭ фоторецепторов [9, 10]. Связанные с ГА парафовеальные скотомы и дефицит скотопической чувствительности ассоциируются с палочками из-за их более высокой плотности в парафовеа и первичной роли палочковых фоторецепторов в зрении при слабом освещении [11]. Считается также, что первичное разрушение палочковых фоторецепторов связано с нарушением поддержки РПЭ регенерации в них зрительного пигмента родопсина [11]. Однако по мере прогрессирования ВМД области атрофии расширяются, вовлекая центральную сетчатку и приводя к резкому снижению зрения, в котором значительную роль начинают играть структурно-функциональные изменения колбочковой системы сетчатки, селективная оценка которых имеет клиническое значение. Более того, отмечено, что поражение колбочковой функции в центральной сетчатке в дополнение к снижению скотопической чувствительности может служить прогностическим признаком риска прогрессирования ВМД или развития хориоидальной неоваскуляризации [12]. Анализ ключевых биомаркеров, используемых для характеристики ГА, и сравнение различных методов визуализации и функциональных тестов показали [12], что на сегодняшний день исследования ограничиваются унимодальным подходом и в будущих клинических испытаниях с включением пациентов с ГА необходимо использовать мультимодальную визуализацию. Кроме того, рекомендуется сопоставлять результаты морфологических и функциональных исследований для оптимальной характеристики ГА. Расширение представлений о нарушениях ретинальной активности, связанной с изменением архитектуры сетчатки при неэкссудативной ВМД с ГА, позволит установить объ-

ективные функциональные признаки, характеризующие структурное ремоделирование сетчатки.

ЦЕЛЬ исследования — определение изменений функциональной активности колбочковой системы сетчатки, которые могут служить биомаркерами первичной ГА в глазах с неэкссудативной ВМД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Электроретинографические исследования выполнены у 22 пациентов (30 глаз) 45–83 лет (72,1 ± 10,8 года) с диагнозом «неэкссудативная ВМД» (3 мужчин и 19 женщин) и 18 лиц группы контроля 50–72 лет (60,2 ± 7,6 года). При осмотре глазного дна выявлены многочисленные смешанные ретинальные друзы (твердые и мягкие) в 100% случаев, диспигментация — в 76,7%. Зоны ГА сетчатки и хориокапиллярного слоя были с захватом (10 глаз) и без захвата (20 глаз) центральной ямки. Эти изменения соответствовали промежуточной и поздней «сухой» формам ВМД (3-я и 4-я категории AREDS). Максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) составляла от 0,02 до 1,0 (в среднем, 0,50 ± 0,34).

Пациентам проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ) и исследовали аутофлуоресценцию (АФ) с помощью Heidelberg Spectralis™ SD-OCT (Heidelberg Engineering, Германия) (рис. 1, 2). Качественный анализ томограмм показал наличие локальных участков повреждения пигментного эпителия соответственно зонам атрофии РПЭ и хориокапиллярного слоя, друзам и зонам диспигментации. В 7 глазах была аваскулярная отслойка РПЭ. В 3 глазах обнаружены ретикулярные псевдодрузы, что является неблагоприятным признаком прогрессирования заболевания с быстрым снижением остроты зрения. В одном глазу выявлена эпиретинальная мембрана, в других глазах витреоретинальный профиль и контур ямки были нормальной конфигурации.

Зонам атрофии соответствовали области гипофлуоресценции с точечными участками гиперфлуоресценции вокруг. Пациенты имели как одиночный атрофический фокус (10 глаз), так и множественные сливные фокусы (20 глаз), которые захватывали центральную ямку (13 глаз) или оставляли ее интактной (16 глаз). Кроме различий в зонах атрофии и широкого возрастного диапазона в группе пациентов с ГА, следует отметить разброс МКОЗ от 0,02 до 1,0, на которую могли также влиять аномалии рефракции слабой степени (13 глаз) и начальная катаракта (25 глаз). Таким образом, обследуемая группа не была полностью однородной, и, хотя разнообразие фенотипических проявлений характерно для сухой ВМД, мы полагаем, что обнаруженные в нашей работе закономерности следует детализировать в дальнейших исследованиях при расширении когорты обследуемых.

Электрофизиологические исследования выполняли на диагностической системе RETIport/scan21 (Roland Consult, Германия) по стандартам международного общества клинической электрофизиологии зрения ISCEV. Для записи всех видов ЭРГ в качестве активного электрода использовали роговичный хлорсеребряный электрод типа «петля» (HK-Loop, Словения), устанавливаемый в нижнем конъюнктивальном своде. Стандартные хлорсеребряные чашечки использовали

Рис. 1. Снимки глазного дна пациента с первичной ГА при неэкссудативной ВМД, выполненные с помощью фундус-камеры в режимах: А — Infrared; Б — TrueColor; В — Blue autofluorescence

Fig. 1. Eye fundus images of the patient with primary geographic atrophy of dry age-related macular degeneration made by fundus camera in modes: A — Infrared; Б — TrueColor; B — Blue autofluorescence

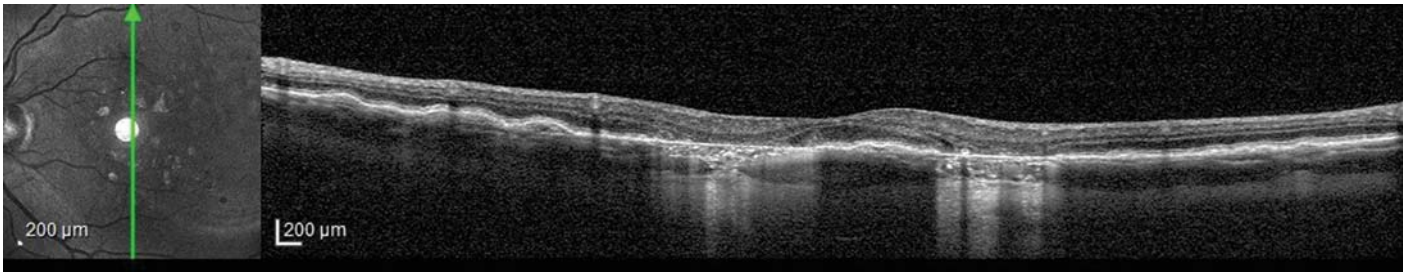

Рис. 2. Спектральная ОКТ сетчатки пациента с первичной ГА при неэкссудативной ВМД. Визуализация зоны локальных участков повреждения пигментного эпителия соответственно зонам атрофии РПЭ, истончения нейроэпителия и хориокапиллярного слоя, друзам и зонам диспигментации

Fig. 2. Spectral optical coherence tomography of the patient's retina with primary geographic atrophy of dry age-related macular degeneration. Visualization of the local areas of damage to the pigment epithelium according to the areas of RPE atrophy, thinning of the neuroepithelium and choriocapillaris layer, druses and dyspigmentation zones

в качестве референтных и заземляющих электродов. Референтные электроды фиксировали на висках. Кожу в местах наложения электродов предварительно обезжиривали. Анестезию роговицы проводили инстилляцией раствора проксиметакаина 0,5%. Исследование ЭРГ выполняли монокулярно. На диффузные ганцфельд-вспышки регистрировали стандартные фотопические ЭРГ, включая колбочковую ЭРГ и ритмическую ЭРГ (РЭРГ) на 30 Гц [13]. Для селективной оценки функции колбочковых фоторецепторов и биполярных клеток сетчатки методом [14] записывали фотопические РЭРГ на низкие и высокие частоты стимуляции (8,3, 10, 12 и 24 Гц) [15].

Мультифокальную ЭРГ (мфЭРГ) записывали по стандартам ISCEV [16] при стимуляции сетчатки матрицей, состоящей из 61 гексагона. МфЭРГ оценивает электрические сигналы из множества локальных областей заднего полюса, обеспечивая топографическое представление ретинальной функции и локализацию активности сетчатки.

Электроокулограмму (ЭОГ) записывали по стандартам клинической электроокулографии [17]. Электрический потенциал регистрировали в течение последовательных периодов адаптации к темноте и свету. Постоянный потенциал глаза является косвенной мерой трансэпителиального потенциала РПЭ и представляет собой разницу между мембранными потенциалами его базальной (базолатеральной) и апикальной мембран. Постоянный потенциал записывали с помощью чашечных хлорсеребряных электродов, размещенных возле внешнего и внутреннего углов глазной щели каждого глаза, при последовательных горизонтальных саккадических движениях глаза под фиксированным углом.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием приложения Microsoft Excel и программы Statistica 10 (TIBCO Software Inc., Version 13.3). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. При распределении исследуемых величин, близком к нормальному, использовался критерий Стьюдента, рассчитывали M — среднее арифметическое и SD — стандартное квадратичное отклонение. Степень достоверности различий оценивали при критических пороговых значениях $p < 0,05$ и $p < 0,01$. Достоверность различий (p) определяли непараметрическими методами для несвязанных выборок (U-критерий Манна — Уитни). Результаты исследования количественных параметров в группах сравнения представлены в виде Me [25; 75], где Me — медиана, 25% — первый, 75% — третий процентили.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фотопические ЭРГ на диффузные вспышки. Амплитуды a-волны и b-волны колбочковой ЭРГ, а также стандартной фотопической РЭРГ на 30 Гц в группе пациентов с ГА РПЭ и атрофией хориокапиллярного слоя были значительно ниже возрастной нормы и составляли в среднем 62–69% от значений контрольной группы (табл. 1).

Волны a и b колбочковой ЭРГ угнетались практически в равной степени, поэтому индексы b/a в среднем по группе не отличались от нормы. Амплитуда стандартной фотопической РЭРГ (30 Гц) была снижена еще более значительно. Ее медиана составляла в среднем 51,8% от значений контрольной группы (табл. 2).

Отмечено удлинение пиковой латентности a-волны и (в большей степени) b-волны колбочковой ЭРГ ($p < 0,01$), которые составляли 106,6 и 122,1% от нормы в контрольной группе соответственно (табл. 3).

При регистрации РЭРГ в спектре частот от 8,3 до 24 Гц установлено, что амплитуды ритмических ответов в большей степени угнетаются при низких частотах стимуляции (8,3, 10 и 12 Гц), в то время как при частоте мельканий 24 Гц снижение РЭРГ минимально (табл. 4) по сравнению с нормой. Имеются доказательства селективного вклада фоторецепторов в РЭРГ на низких частотах (8,3 и 10 Гц) и доминирующего вклада биполяров в амплитуду высокочастотной РЭРГ на 24 Гц [14, 15]. Соответственно результаты нашего исследования говорят об избирательном угнетении активности колбочковых фоторецепторов и гораздо меньшем вовлечении на этой стадии ВМД колбочковых биполярных клеток сетчатки.

Поскольку в колбочковой ЭРГ на одиночные диффузные стимулы изменение a- и b-волн ЭРГ было практически идентичным, без преимущественного снижения амплитуды

Таблица 1. Амплитуда волн стандартных фотопических ЭРГ (M ± SD)
Table 1. Amplitude of the photopic ERG waves (M ± SD)

ЭРГ ERG	Волны Waves	Норма Norm	Пациенты Patients	% от нормы % of norm
Колбочковая ЭРГ Cone ERG	a	26,3 ± 5,7	17,94 ± 4,20*	68,21
	b	95,6 ± 11,7	65,10 ± 13,43*	68,10
РЭРГ (30 Гц) Flicker ERG (30 Hz)		80,2 ± 6,5	49,83 ± 16,43*	62,13

Примечание. Вероятность различий относительно нормальных значений: * — $p < 0,05$.
Note. Probability of differences relative to normal values: * — $p < 0.05$.

Таблица 2. Амплитуда волн фотопических ЭРГ: медиана и процентили Me [0,25; 0,75]
Table 2. Amplitude of the photopic ERG waves: median and percentiles Me [0.25; 0.75]

ЭРГ ERG		Норма Norm	Пациенты Patients	% от нормы % of norm
Колбочковая ЭРГ Cone ERG	a	28,5 [27,0; 30,0]	18,1 [14,65; 20,55]*	63,5
	b	98,4 [96,0; 100,0]	64,1 [54,08; 75,58]*	65,14
РЭРГ (30 Гц) Flicker ERG (30 Hz)		85,9 [80,0; 95,0]	44,5 [37,63; 62,93]**	51,8
Индекс b/a b/a ratio		3,9 [3,7; 4,1]	3,7 [3,12; 4,38]	94,87

Примечание. Вероятность различий относительно нормальных значений: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.
Note. Probability of differences relative to normal values: * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$.

Таблица 3. Латентность волн колбочковой ЭРГ: медиана и процентили Me [0,25; 0,75]
Table 3. Peak latency of the cone ERG waves: median and percentiles Me [0.25; 0.75]

Волны Waves	Норма Norm	Пациенты Patients	% от нормы % of norm
a	15,5 [13,5; 16,5]	16,0 [14,68; 17,50]	106,6
b	26,2 [25,0; 28,0]	32,0 [30,35; 33,20]**	122,1

Примечание. Вероятность различий относительно нормальных значений: ** — $p < 0,01$.
Note. Probability of differences relative to normal values: ** — $p < 0.01$.

а-волны ЭРГ, как это можно было бы предполагать, учитывая поражение РПЭ, мы оценили глио-нейрональные взаимоотношения в сетчатке с расчетом глиальных индексов Кг (табл. 4). Фотопические Кг у пациентов незначительно отличались от возрастной нормы. Максимальное отличие от контрольных значений отмечено для функциональных взаимосвязей клеток Мюллера с колбочковыми биполярами (Кг = 82,5%), хотя, вследствие большого разброса данных, разница статистически недостоверна. Можно предположить, что угнетение b-волны колбочковой ЭРГ отражает нарушение глио-нейрональных отношений в функциональной единице «клетка Мюллера — биполяры».

Sh. Ronan и соавт. [18] описали выраженную колбочковую дисфункцию у 52 пациентов с ВМД с угнетением волн стандартных ЭРГ на фотопические и скотопические вспышки и РЭРГ на 30 Гц и удлинение пиковой латентности волн темно-адаптированной (максимальной) ЭРГ. Наиболее значительные отличия от контрольной группы касались амплитуды а-волны максимальной ЭРГ и волны фотопической ЭРГ, которые зависят от сохранности колбочковой системы сетчатки.

Нами использован более широкий комплекс методов для оценки функции фоторецепторов, чем в ранее опубликованных работах, который включал, кроме стандартных фотопических ЭРГ, также низкочастотные РЭРГ, источником которых являются колбочковые фоторецепторы. Результаты подтверждают первичное нарушение активности колбочек при ГА, которое, по-видимому, непосредственно связано с ослаблением их поддержки от РПЭ. Наши новые данные также расширяют существующие представления описанием реакции нейроглии сетчатки. Показано ослабление функционального взаимодействия клеток Мюллера с колбочковыми биполярными клетками.

Наблюдаемое нами статистически значимое удлинение пиковой латентности а- и b-волн колбочковой ЭРГ согласуется с данными других авторов. Отметим, что в глазах с друзами ранее описывалось более короткое время кульминации волн ЭРГ, чем при других клинических проявлениях ВМД и даже в контроле [19], связанное с тем, что при наличии друз специфические изменения фоторецепторов, нарушающие фототрансдукцию, могут приводить к ускорению синаптической передачи от фоторецепторов в биполяры. Можно предположить, что отмеченное нами удлинение времени кульминации волн колбочковой ЭРГ является одним из биомаркеров наличия или риска развития ГА. Задержка латентности может иметь также прогностическую значимость при динамическом наблюдении пациентов с друзами. Необходимо отметить, что при анализе индивидуальных данных мы отмечали более значительное снижение амплитуды стандартных фотопических ЭРГ и низкочастотной РЭРГ при ГА, вовлекающей фовеа, чем при сохранной фовеа. Однако с учетом недостаточной однородности группы для таких сравнений требуется исследование большой когорты для количественной оценки изменений колбочковой функции.

Мультифокальная ЭРГ. Поскольку расположение участков поражений ГА в макуле или фовеа может определять сохранность зрительных функций, для мониторинга зрения у пациентов важно знать топологию функциональных нарушений. На микропериметрии нарушение зрительных функций обнаруживали даже у пациентов с сохранной МКОЗ [20, 21], и было показано, что потеря чувствительности сетчатки с течением времени распространяется на соседние с ГА области. Данные гистологических исследований и стандартной автоматической периметрии также подтверждают, что ранняя потеря палочек происходит даже в местах, удаленных от зон ГА [8, 22]. Сопоставление результатов микропериметрии и АФ показывают, что области гиперфлуоресценции, соседние с поражением ГА, имеют значительно более низкую световую чувствительность, чем зоны нормальной АФ [23].

Объективным методом топографической оценки сохранности функции центральной сетчатки является мфЭРГ. Одно из самых ранних применений мфЭРГ при ВМД продемонстрировало, что метод может быть полезен для раннего обнаружения дефектов зрения у пациентов с этим заболеванием [24]. При ГА основной аномалией сетчатки является потеря фоторецепторов, видимая на спектральной ОКТ [9, 25], и по данным ОКТ магнитуда мфЭРГ коррелирует с деградацией фоторецепторов [26].

В нашей работе показано существенное снижение плотности пика Р1 мфЭРГ в первом гексагоне (фовеа) при небольших отличиях от нормы Р1 в кольцах R2-R5 (табл. 5).

С другой стороны, нами отмечено удлинение пиковой латентности Р1 по кольцам R1-R3, т. е. и в фовеа, и в парафовеальной зоне, а также по кольцам R4-R5 (табл. 6).

В недавнем исследовании на большой группе пациентов с такими проявлениями ВМД, как ГА, хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) и отслойка пигментного эпителия (ОПЭ), сопоставляли данные стан-

Таблица 4. Амплитуды РЭРГ (А) и глиальные индексы (Кг) (M ± SD)
Table 4. Flicker ERG amplitudes (A) and glial indices (GI) (M ± SD)

РЭРГ, Гц Flicker ERG, Hz	Показатели Parameters	Норма Norm	Пациенты Patients	% от нормы % of norm
8,3	A	95,9 ± 3,8	68,92 ± 21,60	71,87
	Кг GI	1,00 ± 0,09	0,93 ± 0,14	93,10
10	A	96,5 ± 4,2	68,68 ± 20,30	71,17
	Кг GI	1,00 ± 0,13	0,93 ± 0,11	92,62
12	A	83,0 ± 6,4	69,51 ± 21,26	83,74
	Кг GI	0,96 ± 0,15	0,92 ± 0,15	96,19
24	A	70,2 ± 5,3	65,2 ± 14,0	92,8
	Кг GI	1,20 ± 0,18	0,99 ± 0,28*	82,5

Примечание. Вероятность различий относительно нормальных значений: * — p < 0,05.
Note. Probability of differences relative to normal values: * — p < 0.05.

Таблица 5. Плотность пика Р1 мфЭРГ (нВ/град^2) по кольцам (R1-R5)
Table 5. The density of the mfERG P1 peak (nV/deg^2) on the rings (R1-R5)

Плотность Density	R1	R2	R3	R4	R5
Норма Norm	110,5 ± 9,4	36,8 ± 4,4	27,5 ± 4,3	14,80 ± 1,12	12,3 ± 0,9
Пациенты Patients	72,48 ± 17,32*	35,03 ± 14,25	21,08 ± 5,23*	14,28 ± 3,07	11,69 ± 3,54
% от нормы % of norm	65,59	95,19	76,65	96,49	95,04

Примечание. Вероятность различий относительно нормальных значений: * — p < 0,05.
Note. Probability of differences relative to normal values: * — p < 0.05.

дартных ЭРГ и мфЭРГ, ЭОГ, АФ и ОКТ [19]. ЭРГ-ответы были снижены у всех пациентов с ВМД, причем особенно значительно — при ГА. В этой работе, в отличие от нашего исследования, аномальная магнитуда Р1 мфЭРГ была выявлена не только в центральном гексагоне, но и парацентральном, и периферических кольцах. По данным литературы, имеется очень высокая положительная корреляция между амплитудой мфЭРГ при ВМД и остротой зрения при отсутствии статистически значимой корреляции между остротой зрения пациентов и размером ХНВ, ОПЭ и ГА [19, 27, 28], т. е. размер поражения не отражает его влияния на функцию сетчатки. В двухлетнем исследовании 30 пациентов с сухой ВМД при сравнении результатов ОКТ, зрительных вызванных потенциалов на реверсирующий паттерн, паттерн ЭРГ и мфЭРГ [29] показана информативность результатов ОКТ, но мфЭРГ наиболее эффективно определяла прогрессирование заболевания. В нашей работе статистически значимое снижение плотности Р1 мфЭРГ наблюдалось только для центрального гексагона. С учетом данных литературы это позволяет предположить, что при сухой ВМД избирательное угнетение мфЭРГ в фовеа может служить биомаркером первичной ГА, а распространение аномалии Р1 на соседние кольца будет свидетельствовать о риске прогрессирования заболевания.

Таблица 6. Латентность Р1-компонента мфЭРГ (мс) по кольцам (R1-R5)
Table 6. The latency of the mfERG P1 peak (mc) on the rings (R1-R5)

Кольца Rings	Норма Norm	Пациенты Patients	% от нормы % of norm
R1	35,9 [34,5; 37,0]	48,45 [46,35; 50,0]**	134,96
R2	32,5 [31,9; 33,8]	47,10 [44,35; 48,80]**	144,92
R3	30,7 [30,1; 32,0]	45,10 [42,20; 47,10]**	146,90
R4	32,7 [32,1; 34,0]	45,10 [44,10; 47,10]**	137,92
R5	32,3 [32,0; 35,0]	46,10 [45,10; 48,00]**	142,72

Примечание. Вероятность различий относительно нормальных значений: ** — $p < 0,01$.
Note. Probability of differences relative to normal values: ** — $p < 0.01$.

Таблица 7. Результаты электроокулографии (M ± SD)
Table 7. Results of electrooculography (M ± SD)

Группы Groups	Темновой спад Dark Trough	Световой подъем Light Peak	Коэффициент Ардена Arden ratio (LP/DT)
Норма Norm	410 ± 45 мкВ	820 ± 50 мкВ	2,2 ± 0,3
Пациенты Patients	200 ± 70** мкВ	480 ± 92* мкВ	2,47 ± 0,60
% от нормы % of norm	48,8	58,5	116,8

Примечание. Вероятность различий относительно нормальных значений: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.
Note. Probability of differences relative to normal values: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$.

Электроокулография. Метод ЭОГ — не специфичный тест для ВМД, но мы выполнили это исследование, учитывая противоречивость данных литературы [30]. Результаты показали резкое снижение темнового спада и более умеренное — светового подъема у больных с первичной ГА, что явилось причиной возрастания коэффициента Ардена в 93,3% случаев (табл. 7). В двух глазах параметры ЭОГ не отличались от возрастной нормы. ЭОГ предоставляет дополнительную информацию о функции РПЭ, но недостатком метода считается высокая меж- и внутрииндивидуальная изменчивость результатов [29].

M. Kader [19] обнаружил нормальные значения светового подъема и темновых впадин и отношение Ардена у больных с ГА, ХНВ и ОПЭ при нормальных значениях ганцфельд-ЭРГ и мфЭРГ и предположил, что ЭОГ может долго сохраняться при сухой форме ВМД с друзами, несмотря на уже широко распространенные структурные аномалии РПЭ. Другие авторы также не обнаружили значимых отличий ЭОГ от нормы ЭОГ в глазах с друзами [30, 31]. Однако в нескольких работах [32–34] описано уменьшение темновой впадины в глазах с друзами, а в глазах с ГА наблюдали самое большое среди всех пациентов снижение темновой впадины, которое ассоциировалось с угнетением ганцфельд-ЭРГ и мфЭРГ. Уменьшение величины темнового спада может быть причиной возрастания коэффициента Ардена, рассчитываемого как отношение светового подъема к темновому спаду.

Мы полагаем, что изменения темнового спада и отношения Ардена, наблюдаемого в нашей работе, так же как и избирательное снижение мфЭРГ в центральном гексагоне, являются характерными признаками первичной ГА. Можно предположить также, что снижение темнового подъема (без или с возрастанием коэффициента Ардена) отражает специфические нарушения базальной мембраны РПЭ и ГА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При неэкссудативной ВМД угнетение низкочастотной РЭРГ и фотопической ЭРГ (при сохранной b-волне) характерно для первичной ГА. Удлинение времени кульминации b-волны колбочковой ЭРГ может являться биомаркером наличия или риска развития ГА. Угнетение Р1 мфЭРГ при ГА сначала выявляется только в центральном гексагоне, поэтому снижение мфЭРГ в парацентральном и периферических кольцах следует рассматривать в качестве критериев риска прогрессирования изменений на глазном дне. По данным ЭОГ, у больных с первичной ГА снижается темновая впадина, что является причиной аномального роста отношения Ардена и что, по нашему мнению, может быть маркером ранних нарушений биоэлектрических свойств базальной мембраны РПЭ.

Литература/References

1. *Wong W.L., Su X., Li X., et al.* Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2014; 2 (2): 106–16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
2. *Rein D.B., Wittenborn J.S., Zhang X., et al.* Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. Arch. Ophthalmol. 2009; 127: 533–40. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.58
3. *Gehrs K.M., Anderson D.H., Johnson L.V., et al.* Age-related macular degeneration – emerging pathogenetic and therapeutic concepts. Ann. Med. 2006; 38: 450–71. doi: 10.1080/07853890600946724
4. *Hamann S.* Molecular mechanisms of water transport in the eye. Int. Rev. Cytol. 2002; 215: 395–431. doi: 10.1016/s0074-7696(02)15016-9
5. *Strauss O.* The retinal pigment epithelium in visual function. Physiol Rev. 2005;85:845–81. doi: 10.1152/physrev.00021.2004
6. *Bhutto I., Lutty G.* Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane / choriocapillaris complex. Mol. Aspects Med. 2012; 33 (4): 295–317. doi: 10.1016/j.mam.2012.04.005

7. *Sarks J.P., Sarks S.H., Killingsworth M.C.* Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. Eye (Lond). 1988; 2 (Pt.5): 552–77. doi: 10.1038 / eye.1988.106
8. *Curcio C.A.* Photoreceptor topography in ageing and age-related maculopathy. Eye (Lond). 2001; 15: 376–83. doi: 10.1038/eye.2001.140
9. *Sunness J.S.* Geographic atrophy in Age Related Macular Degeneration (Berger J.W., Fine S.L., Maguire M.G., eds.). St. Louis: Mosby, 1999; 155.
10. *Bonilha V.L.* Age and disease-related structural changes in the retinal pigment epithelium. Clin. Ophthalmol. 2008; 2: 413–24. doi: 10.2147/ opth.s2151
11. *Snodderly D.M., Sandstrom M.M., Leung I., et al.* Retinal pigment epithelial cell distribution in central retina of rhesus monkeys. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002; 43: 2815–8.
12. *Sadda S.R., Chakravarthy U., Birch D.G., et al.* Clinical endpoints for the study of geographic atrophy secondary to Age-Related Macular Degeneration. Retina. 2016 October; 36 (10): 1806–22. doi:10.1097/IAE.0000000000001283
13. *McCulloch D.L., Marmor M.F., Brigell M.G., et al.* ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). Doc. Ophthalmol. 2015; 130 (1): 1–12. doi: 10.1007/s10633-014-9473-7
14. *Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В., и др.* Топографическая диагностика нарушений ретинальной функции при регматогенной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот. Российский офтальмологический журнал. 2009; 1 (2): 18–23. [*Zueva M.V., Neroev V.V., Tsapenko I.V., et al.* Topographic diagnosis of retinal dysfunction in case of rhegmatogenous retinal detachment by the rhythmic ERG method of a wide range of frequencies. Russian ophthalmological journal. 2009; 1 (2): 18–23 (in Russian)].
15. *Зуева М.В., Цапенко И.В.* Клетки Мюллера: спектр и профиль глио-нейрональных взаимодействий в сетчатке. Российский физиологический журнал им. Сеченова. 2004; 90 (8): 435–6. [*Zueva M.V., Tsapenko I.V.* Muller cells: spectrum and profile of glio-neuronal interactions in the retina. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. Sechenova. 2004; 90 (8): 435–6 (in Russian)].
16. *Hood D.C., Bach M., Brigell M., et al.* ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). Doc. Ophthalmol. 2012; 124 (1): 1–13. doi: 10.1007/s10633-011-9296-8
17. *Constable P.A., Bach M., Frishman L.J., et al.* ISCEV Standard for clinical electro-oculography (2017 update). Doc. Ophthalmol. 134, 1–9 (2017). doi: 10.1007/s10633-017-9573-2
18. *Ronan Sh., Nusinowitz S., Swaroop A., et al.* Senile panretinal cone dysfunction in age-related macular degeneration (AMD): a report of 52 AMD patients compared to age-matched controls. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 2006; 104: 232–40.
19. *Kader M.A.* Electrophysiological study of age related macular degeneration. New Front. Ophthalmol. 2017; 3 (1): 1–6. doi: 10.15761/NFO.1000156
20. *Parisi V., Perillo L., Tedeschi M., et al.* Macular function in eyes with early age-related macular degeneration with or without contralateral late age-related macular degeneration. Retina. 2007; 27: 879–90. doi: 10.1097/ IAE.0b013e318042d6aa
21. *Wu Z., Ayton L.N., Guymer R.H., et al.* Low-luminance visual acuity and microperimetry in age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2014; 121: 1612–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.02.005
22. *Owsley C., Jackson G.R., Cideciyan A.V., et al.* Psychophysical evidence for rod vulnerability in age-related macular degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41: 267–73.
23. *Schmitz-Valckenberg S., Bültmann S., Dreyhaupt J., et al.* Fundus autofluorescence and fundus perimetry in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004; 45: 4470–6. doi: 10.1167/iovs.03-1311
24. *Li J., Tso M.O., Lam T.T.* Reduced amplitude and delayed latency in foveal response of multifocal electroretinogram in early age related macular degeneration. Br. J. Ophthalmol. 2001; 85: 287–90. doi: 10.1136/bjo.85.3.287
25. *Nunes R.P., Gregori G., Yehoshua Z., et al.* Predicting the progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration with SD-OCT en face imaging of the outer retina. Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina. 2013; 44: 344–59. doi: 10.3928/23258160-20130715-06
26. *Wu Z., Ayton L.N., Guymer R.H., et al.* Relationship between the second reflective band on optical coherence tomography and multifocal electroretinography in age-related macular degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54: 2800–6. doi:10.1167/iovs.13-11613
27. *Jurklies B., Weismann M., Hüsing J., et al.* Monitoring retinal function in neovascular maculopathy using multifocal electroretinography early and long term correlation with clinical findings. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2002; 240: 244–64. doi:10.1007/s00417-002-0439-1
28. *Park J.Y., Kim S.H., Park T.K., et al.* Multifocal electroretinogram findings after intravitreal Bevacizumab injection in choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. Korean J. Ophthalmol. 2011; 25 (3): 161–5. doi: 10.3341/kjo.2011.25.3.161
29. *González-García E., Vilela C., Navea A., et al.* Electrophysiological and clinical tests in dry age-related macular degeneration follow-up: differences between mfERG and OCT. Doc. Ophthalmol. 2016; 133 (1): 31–9. doi: 10.1007/s10633-016-9545-y
30. *Alanko H.I.* Clinical electro-oculography. Acta Ophthalmol. Suppl. 1984;161: 139–48.
31. *Röver J., Bach M.* C-wave versus electrooculogram in diseases of the retinal pigment epithelium. Doc. Ophthalmol. 1987; 65: 385–91.
32. *Gupta L.Y., Marmar M.F.* Sequential recording of photic and non-photic electrooculogram responses in patients with extensive extra-macular drusen. Doc. Ophthalmol. 1994; 88: 49–55.
33. *Friedman E.* A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. Am. J. Ophthalmol. 1997; 124: 677–82.
34. *Walter P., Widder R.A., Lüke C., et al.* Electrophysiological abnormalities in age-related macular degeneration. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1999; 237: 962–8.

Вклад авторов в работу: Н.В. Нероева — дизайн исследований, творческий вклад; М.В. Зуева — написание статьи, анализ литературы и результатов электрофизиологических исследований, редактирование; В.В. Нероев — руководитель проекта; И.В. Цапенко — проведение электрофизиологических исследований, статистическая обработка и анализ полученных результатов; М.В. Рябина — проведение клинических исследований; О.А. Лосанова — анализ и обработка полученных результатов, участие во всех исследованиях; Л.А. Катаргина — анализ и координация исследований.
Authors' contribution: N.V. Neroeva — research design, creative contribution; M.V. Zueva — writing the article, analysis of the literature and results of electrophysiological studies, editing; V.V. Neroev — project manager; I.V. Tsapenko — electrophysiological studies, analysis and statistical processing of the results; M.V. Ryabina — clinical examinations; O.A. Losanova — analysis and processing of the results, participation in all examinations; L.A. Katargina — analysis and coordination of the study.

Поступила: 20.01.2021. Переработана: 02.02.2021. Принята к печати: 04.02.2021
Originally received: 20.01.2021. Final revision: 02.02.2021. Accepted: 04.02.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Наталия Владимировна Нероева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, директор

Ирина Владимировна Цапенко — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова

Марина Владимировна Рябина — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Оксана Арсеновна Лосанова — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе

Для контактов: Марина Владимировна Зуева, visionlab@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Natalia V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of retinal and optic nerve pathology

Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision S.V. Kravkov

Vladimir V. Neroev — Academician of the RAS, Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of pathology of the retina and optic nerve, director

Irina V. Tsapenko — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision S.V. Kravkov

Marina V. Ryabina — Cand. of Med. Sci., researcher, department of pathology of the retina and optic nerve

Oksana A. Losanova — PhD student, department of pathology of the retina and optic nerve

Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director

Contact information: Marina V. Zueva, visionlab@yandex.ru