

**ПАТЕРНАТА ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЯ КАТО ОБЕКТИВЕН МЕТОД
ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ ФУНКЦИЯТА НА ЗРИТЕЛНИЯ АНАЛИЗАТОР
ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ С НАЧАЛНА
ДИАБЕТНА РЕТИНОПАТИЯ**

Мермеклиева Е.¹, Грозева Г.², Томова М.², Солаков Д.³, Хараланов Л.³, Дамянов В.⁴

¹ Клиника по офталмология, УМБАЛ „Александровска“, София, България

² Клиничен център по ендокринология и геронтология/клиника, МУ- София, България

³ Клиника по неврология, НКБ, България

⁴ ДКЦ 8, София, България

**PATTERN ELECTRORETINOGRAPHY AS AN OBJECTIVE METHOD FOR STUDY THE VISUAL
ANALYZER FUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS WITH INITIAL
DIABETIC RETINOPATHY**

Mermeklieva E.¹, Grozeva G.², Tomova M.², Solakov D.³, Haralanov L.³, Damianov V.⁴

¹ Clinic of Ophthalmology, University Hospital "Aleksandrovska", Sofia, Bulgaria

² Clinical center of endocrinology and gerontology, Medical University - Sofia, Bulgaria

³ Clinic of Neurology, NHH, Bulgaria

⁴ DCC 8, Sofia, Bulgaria

Резюме

Цел: Целта на нашето проучване е да се изследва обективно функцията на зрителния анализатор чрез патерна електроретинография (ПЕРГ) при пациенти със захарен диабет (ЗД) с начална диабетна ретинопатия (ДР) и получените резултати да се сравнят с контролната група, както и според типа на диабета.

Материал и методика: Изследвана е група от 81 човека (162 очи), от които 47 здрави лица (контроли) – 94 очи. Пациентите със ЗД са 34 (68 очи), от които със ЗД тип 1 са 11 лица и 23 са с тип 2 ЗД. Извършена е ПЕРГ. Основните показатели, които са отчетени при анализа на резултатите са латентни времена и амплитуди, отразяващи се на конфигурацията на вълновите форми.

Резултати: При сравнителния анализ на стойностите на компонентите на ПЕРГ с контролната група, както и според типа ЗД, се установиха значителни различия. При сравнителния анализ на стойностите на компонентите на ПЕРГ между пациенти със ЗД с ДР и контроли се установи, че двете групи статистически се различават по амплитудите на всички компоненти на ПЕРГ при всички отвеждания при 15° и 30°. При латентностите сигнификантни различия се установиха при компонент Р50 при всички отвеждания при 15° и 30°. Пациентите със ЗД имат сигнификантно по-удължени латентности и по-ниски амплитуди, в сравнение с контролната група. При сравнителния анализ според типа ЗД, сигнификантни различия се получиха при амплитуден компонент Р50-Н95 при 15° и 30° при дясно око, което потвърждава асиметричното засягане на очите при ЗД. Амплитудите на ПЕРГ при ЗД тип 2 са сигнификантно по-ниски от тези на пациентите със ЗД тип 1.

Адрес за кореспонденция:

София 1000, ул. „Георги Софийски“ 1,
Клиника по Офталмология, УМБАЛ „Александровска“
тел. 0888 891 860
e-mail: elenamermeklieva@yahoo.com

Заклучение: ПЕРГ би могла да се използва като обективен метод за регистриране на ранни изменения във функцията на зрителния анализатор (ЗА) като усложнение на ЗД. Също така и за проследяване на промените в динамика, тъй като изследването е неинвазивно, безвредно, по-бързо, повторяемо и обективно, по-евтино в сравнение с флуоресцеиновата ангиография (ФА), оптината кохерентна томография (ОСТ) и ангио-ОСТ.

Ключови думи: патерна електроретинография, захарен диабет, диабетна ретинопатия

Abstract

Aim: The aim of the study was to examine objectively the visual analyzer function by pattern electroretinography (PERG) in patients with diabetes mellitus (DM) with initial diabetic retinopathy (DR) and to compare the results with the control group as well as according to the type of diabetes.

Material and methods: A group of 81 people (162 eyes) were studied. Patients with DM were 34 (68 eyes), 11 patients with type 1 DM and 23 with type 2 DM. The control group consisted of 47 healthy individuals (94 eyes). PERG was performed. The main variables that were considered in the results analysis were the latency and amplitudes, reflecting the configuration of the wave forms.

Results: The comparative analysis of PERG components between patients with DM with DR and controls as well as according to the type of DM demonstrated significant differences. In latencies, significant differences were found for component P50 at all electrode positions at 15° and 30°. Patients with DM had significantly longer latencies and lower amplitudes compared to the control group. In the comparative analysis according to the type of DM, significant differences were found in amplitude component P50-N95 at 15° and 30° in the right eye, which confirms the asymmetrical eye involvement in DM. The PERG amplitudes in type 2 DM were significantly lower than those of type 1 DM patients.

Conclusion: PERG could be used as an objective method for registration of early changes in the visual analyzer function as a DM complication. Also, to monitor the changes in dynamics as it is non-invasive, harmless, faster, and less expensive than fluorescein angiography (FA), OCT and angio-OCT.

Key words: Pattern electroretinography, Diabetes mellitus, diabetic retinopathy

Въведение

Захарният диабет, заедно със сърдечно-съдовите и онкологичните заболявания, влиза в триадата „болести на века”, засягащи милиони хора по света.

Според СЗО към 2015 г. най-малко 415 милиона души по света (8,5% от възрастното население) страдат от ЗД и се очаква този брой

да се увеличава. Понастоящем в България има около 500 хил. души с това заболяване, от които 9,6% са с тип 1 ЗД и около 90,4% с тип 2 ЗД [1].

Според последното определение на Международния експертен комитет захарният диабет (ЗД) е група от метаболитни заболявания, характеризиращи се с хипергликемия, която е

резултат на нарушена инсулинова секреция, нарушено инсулиново действие или на двете заедно [13].

И докато острите усложнения на ЗД протичат драматично и не могат да бъдат пропуснати, то късните могат да доведат до сериозни последици, една от които е слепотата. У нас е прието за засягане на зрението от ЗД да говорим тогава, когато установим офталмоскопски или ангиофлуорографски видими промени в ретината т. нар. диабетна ретинопатия (ДР). Тя е проява на микроангиопатия. Но ако погледнем функционално, ретината е васкуларизирана невронална тъкан. Освен това за възприемане на зрителен образ е необходимо правилно функциониране на целия зрителен път до мозъчната кора. Това е и основанието съвременното схващане за ретинопатията да включва ретинална невродегенерация и микроваскуларни усложнения [3].

Развитието на медицинската наука и технологиите води до внедряването на нови, все по-усъвършенствани методи за ранна диагностика на заболяванията. Това от своя страна ни дава възможност за своевременно започнато лечение и профилактика на усложненията. Съществуват проучвания, доказващи ролята на електрофизиологичните (ЕФ) методи за ранното откриване и проследяване в динамика на функционалните промени в зрителния анализатор (ЗА) при лица със ЗД. За обективно изследване на функцията на ЗА се използват - електроретинографията (ЕРГ) и зрителните евокирани потенциали (ЗЕП). ЕРГ се използва за диагностика и проследяване на редица заболявания на ретината, а ЗЕП зависят от функционалната цялост на целия зрителен път от ретината, през очния нерв, зрителния тракт, оптичната радиация до зрителната кора. [10].

Цел

Целта на нашето проучване е да се изследва обективно функцията на зрителния анализатор чрез патерна електроретинография (ПЕРГ) при пациенти със захарен диабет (ЗД) с начална диабетна ретинопатия (ДР) и получените резултати да се сравнят с контролната група, както и според типа на диабета.

Материал и методика: Изследвана е група от 81 човека (162 очи). Групата със ЗД се състои от 34 лица на средна възраст $50,35 \pm 14,81$ г. От тях 18 са мъже и 16 жени, 11 пациенти са със ЗД тип 1 и 23 – с тип 2 ЗД. Всички пациенти със ЗД са с офталмоскопски, ангиофлуорографски и ОСТ данни за начална ДР (съответстваща на първа и втора степен НПДР според класификацията на Американската академия по офталмология) [2]. Лицата със ЗД са с нормална или намалена до 0,8 най-добре корегирана зрителната острота.

Контроли са 47 здрави индивиди (94 очи) с нормална зрителна острота и без наличие на известно очно или неврологично заболяване, както и друго системно заболяване. Контролната група е със средна възраст $38,57 \pm 12,37$ г. От тях 21 мъже и 26 жени. Болните са изследвани клинично чрез пълен офталмологичен преглед, електрофизиологично чрез ПЕРГ и лабораторно (стойност на кръвна захар, HgA1c, холестерол, триглицериди).

Включващи критерии: Пациенти със ЗД тип 1 и тип 2 с начална ДР с нормална или намалена до 0,8 най-добре корегирана зрителната острота.

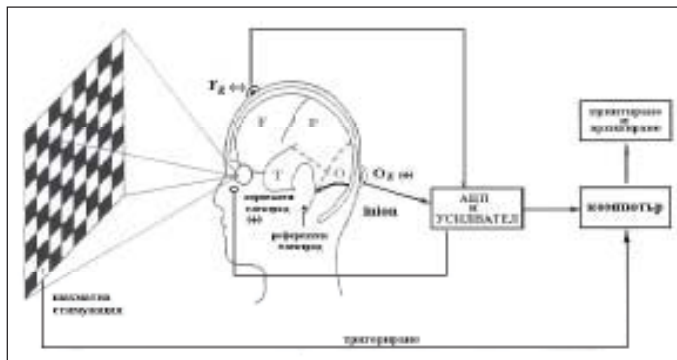
Исклучващи критерии: Наличие на глаукома, сенилна макулна дегенерация, напреднала катаракта, съдови заболявания на очите, прекаран неврит на зрителния нерв, амблиопия, множествена склероза, Паркинсонова болест, епилепсия, деменция, мозъчни туморни заболявания.

Методика на електрофизиологичните из-

следвания:

Всички изследвания на ПЕРГ са извършени в специално оборудвана електрофизиологична лаборатория (затъмнена и звуково изолирана) За изследванията е използван стандартизиран четириканален апарат "Neuro-MEP 4" на фирмата Neurosoft. Изследванията са извършени с триканален монтаж с апаратни настройки, съобразени с последните публикувани стандарти на ISCEV за ПЕРГ от 2013 г. [5] (фиг.1). Използвали сме стимулиращо поле от 15° за централна стимулация и стимулиращо поле от 30° за по-периферна стимулация.

Фиг. 1. Блок-схема на методите на стимулация, отвеждане и усредняване



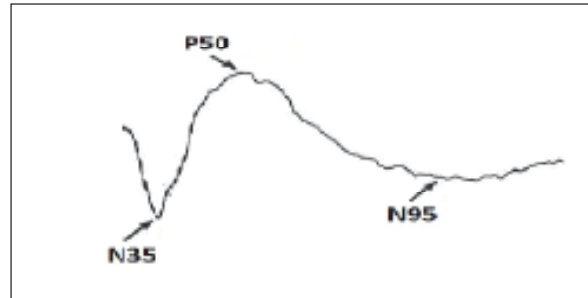
Основните показатели, които са отчетени при анализа на ПЕРГ в настоящата работа, са латентни времена (ЛВ) и амплитуди (А), отразяващи се на конфигурацията на вълновите форми.

Методика на транзиторна реверзибилна ПЕРГ:

Изследването е бинокулярно. Активният електрод (Сорнеа) е поставен в контакт с булба, след локална топикална анестезия. Референтният електрод е поставен на ухото, а заземяващият - на дясната китка. Генерираният сигнал преминава през стандартизиран усилвател, дигитализира се и се записва. Направе-

ни са най-малко два записа от всеки стимул, за да се потвърди репродуктивността на получените криви. При анализ на резултатите са отчитани латентните времена и амплитудите на компоненти N35, P50 и N95 (фиг.2).

Фиг. 2 Компоненти на ПЕРГ



Резултати

При извършване на сравнителния анализ между пациенти със ЗД с начална ДР и контроли по изследваните показатели на ПЕРГ предварително бяха отстранени екстремните стойности, за да могат групите да се изравнят статистически по известните замъгляващи фактори пол

и възраст. В извадката на контролите останаха 34 пациенти, а при тези със ЗД с начална ДР – 31.

На табл. 1 са представени резултатите от сравнителния анализ на стойностите на ЛВ на изследваните компоненти на ПЕРГ. Установи се сигнификантна разлика при латентностите на компонент P50 при 15° и 30° при всички отвеждания. ЛВ на компонент P50 са значимо по-удължени в групата на пациентите със ЗД.

Табл. 1. Сравнителен анализ между пациенти със ЗД с начална ДР и контроли по стойностите на ЛВ на ПЕРГ

Оculus окули	Компонент	Стр. степен	Степ. зона	Контроли (n=34)		ЗД с начална ДР (n=31)		P
				X	SD	X	SD	
Left Oculum - A1	N35	дясно	15°	30,68	4,71	34,73	15,61	0,044
	P50			22,96	4,57	62,70	14,47	0,001
	N95			98,47	4,88	100,77	18,67	0,283
Right Oculum - A2	N35	дясно	15°	30,89	5,00	34,33	15,82	0,219
	P50			22,73	3,84	60,73	14,22	0,013
	N95			98,48	3,30	99,94	13,96	0,573
Left Oculum - A1	N35	дясно	30°	28,17	4,94	32,71	13,56	0,195
	P50			30,37	3,91	22,03	8,55	0,034
	N95			94,49	4,82	92,70	11,86	0,446
Right Oculum - A2	N35	дясно	30°	28,31	4,11	30,72	11,98	0,515
	P50			21,23	3,83	22,34	9,49	0,045
	N95			93,61	4,85	93,42	11,39	0,923

На табл. 2 са представени резултатите от сравнителния анализ при А - сигнификантна разлика се установи при компоненти N35-P50 и P50-N95 при 15° и 30° при всички отвеждания. Амплитудите на пациентите със ЗД са значимо по-ниски в сравнение с контролите.

Оculus окули	Компонент	Стр. степен	Степ. зона	Контроли (n=34)		ЗД с начална ДР (n=31)		P
				X	SD	X	SD	
Left Oculum - A1	N35-P50	дясно	15°	2,02	0,88	1,48	0,89	<0,001
	P50-N95			4,09	1,95	2,98	1,94	0,017
Right Oculum - A2	N35-P50	дясно	15°	1,96	0,55	1,44	0,88	0,007
	P50-N95			4,13	1,85	2,98	1,64	0,001
Left Oculum - A1	N35-P50	дясно	30°	2,28	0,94	1,75	1,03	0,115
	P50-N95			4,45	1,87	3,39	1,94	0,028
Right Oculum - A2	N35-P50	дясно	30°	2,28	0,85	1,98	0,73	<0,001
	P50-N95			4,54	1,59	3,33	1,43	0,002

В тази група се появяват сигнификантни разлики в А на всички компоненти при всички отвеждания при ПЕРГ в сравнение с контролите, т.е при наличие на ДР. В групата пациенти със ЗД без ДР се наблюдаваха промени само в амплитуден компонент P50-N95. В тази група за първи път се появяват сигнификантни разлики с контролите и в ЛВ - значими промени има в латентностите на компонент P50 във всички отвеждания. При сравнителния анализ според типа ЗД в групата пациенти с начална ДР предварително бяха отстранени екстремните стойности. Сравнителният анализ на двата типа ЗД по изследваните показатели на ПЕРГ установи, че при ЛВ няма сигнификантна разлика между двата типа диабет.

На табл. 3 са представени резултатите от сравнителния анализ според типа ЗД. При А - имащите ЗД тип 2 са със значимо по-ниски средни стойности на P50-N95 при 15° и 30° при ДО, което потвърждава асиметричното засягане на очите при ЗД. При ЗД тип 2 имаме сигнификантно по-тежко променени показатели на ЕФ изследвания, в сравнение с тип 1 ЗД.

Обсъждане

При ПЕРГ сигнификантни различия между групата с начална ДР и контролите се установиха при амплитуден компонент P50-N95 при 15° и 30° при всички отвеждания и при амплитуден компонент N35-P50 при почти всички отвеждания (с изключение на едно). Амплитудите са по-ниски при лицата със ЗД. Прието е, че компоненти N95 и P50 отразяват активността на ретинните ганглийни клетки [5]. В България такъв род изследвания не са провеждани, но в литературата има проучвания, които доказват ранните ЕФ изменения дори при ЗД без данни за ДР. [8, 13]. Нашето проучване установява и сигнификантни разлики с контролите при ЛВ на компонент P50 от ПЕРГ и то при всички отвеждания, т.е разлики в латентностите на ПЕРГ се появяват едва при видима ДР. Можем да заключим, че при нашите изследвания първо се появяват промени в А, а по късно и промени в ЛВ на компонентите на ПЕРГ. При прегледа на достъпната литература се установява, че резултатите не са еднозначни. Някои автори, считат, че промени се наблюдават и преди наличието на ДР, като стават по-тежки с напредване на прогресията на ДР [7]. Те установяват строга зависимост между резултатите от ПЕРГ и степента на ретинно засягане. Авторите съ-

Табл. 3. Сравнителен анализ на А на ПЕРГ при двата типа ЗД при пациенти със ЗД с начална ДР

Странност	Комп. изпит	Стр. време	Степ. зряк	ЗД тип 1 (n=11)		ЗД тип 2 (n=23)		P
				X	SD	X	SD	
Left Cocam - A1	N35-P50	доказ	15°	1,84	1,11	1,19	0,83	0,086
	P50-N95			3,54	2,26	2,44	1,64	0,114
Right Cocam - A2	N35-P50	доказ	15°	1,77	0,95	1,77	0,77	0,111
	P50-N95			3,77	1,79	2,98	1,42	0,032
Left Cocam - A1	N35-P50	доказ	30°	1,89	1,28	1,64	0,87	0,310
	P50-N95			3,91	1,88	3,88	1,91	0,193
Right Cocam - A2	N35-P50	доказ	30°	1,80	0,91	1,36	0,56	0,182
	P50-N95			4,36	1,21	2,76	1,34	0,002

общават за чувствително засягане на ПЕРГ при болни с начална ДР, като удължаването на ЛВ и намаляването на А е толкова по-тежко, колкото по-увредена е ретината, най-тежко при ПДР. Ewing FM. и колектив, (1998) също смятат, че ПЕРГ са най-променени при ПДР и наличие на лазертерапия и предлагат ПЕРГ да се използва като скрининг за пациенти, при които се налага по-стриктен офталмологичен контрол. Caputo S. и колектив (1990), изследвайки ПЕРГ установяват големи различия в степента на засягане на ПЕРГ в зависимост от тежестта на ДР. Arden и съавт. (1986) от друга страна, в свое проучване установяват, че промени в ЕРГ не се наблюдават при начална ДР с микроаневризми и единични хеморагии. Такива те установяват при появата на меки ексудати. Авторите също предлагат ПЕРГ като скрининг тест за прогресия на ДР. Kim SJ. и сътр., (2007) установяват сигнификантни промени в А на ЕРГ само при пациенти с напреднала ДР.

Ние приемаме, че хипергликемията и активирането на алтернативния полиолов път на обмяна на глюкозата, освен че предизвикват преки изменения в съдовете на ретината, водят и до настъпване на структурни промени в невроните – аксонална дегенерация, нарушен аксонален транспорт, последвани от нервна дисфункция. Натрупаните около нервните клетки крайни продукти на гликирането водят до нарушен аксонален транспорт и забавена нервна проводимост. Съдовите промени допълнително повишават оксидативния стрес за нервните клетки.

При сравнителния анализ според типа ЗД установихме, че при ЗД тип 2 имаме сигнификантно по-тежко променени амплитудни показатели на ПЕРГ, в сравнение с тип 1 ЗД. До същото заключение при своето проучване са достигнали и други автори [7]. Но има и проучвания, според които амплитудата на компо-

нент Р50 от ПЕРГ при пациентите със ЗД тип 1 са по-ниски от тези при тип 2 ЗД [6]. Нашата хипотеза за резултатите, които сме получили е, че вероятно е необходимо по-дълго време, за развитие на забавена проводимост. При пациентите с тип 2 ЗД обикновено диагнозата се поставя късно, в много случаи при вече развили се усложнения. Наличието на повече рискови фактори като АХ, затлъстяване, дислипидемия при ЗД тип 2, вероятно оказва също негативно въздействие. За промени в ЕФ показатели при двата типа ЗД споменават и Pescosolido N. и колектив (2015) в своето проучване. В много от изследванията в литературата не се уточнява типа на ЗД или резултатите не се тълкуват поотделно.

В обобщение бихме могли да заключим че, ПЕРГ биха могли да се използват за проследяване на прогресията при пациентите с вече установени промени в ретината.

Заключение

ПЕРГ би могла да се използва като ранен обективен метод за настъпили изменения във функцията на зрителния анализатор като усложнение на ЗД. Промени в ПЕРГ се наблюдават още в стадия, преди да са се визуализирали характерните изменения в ретината, които е общоприето да се следят при пациентите със ЗД, за регистриране на засягането на зрителния анализатор.

Освен за откриване на ранни промени, ПЕРГ би могла да се използва и за проследяване на промените в ретината в резултат на ЗД в динамика [4]. ПЕРГ е неинвазивен метод, безвреден, по-бърз и по-евтин в сравнение с ФА, ОСТ и ангио-ОСТ, повторяем и обективен. Най-големият недостатък на тази методика е слабостта и използване в клиничната практика, поради ограничения брой специалисти, занимаващи се с тази материя и недостатъчното обучение на младите лекари за ефективността

и в практиката за диагностицирането и проследяването на редица очни и неврологични заболявания, както и някои системни заболявания като захарния диабет.

Книгопис

1. Танкова Цв., Захарен диабет, Парадигма, 2013, стр. 56-373.

2. American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course 2017-2018, Section 12 Retina and vitreous, chapter 5, 89-111

3. Antonetti DA., Barber AJ., Bronson SK. et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*, 2006, 55(9), 2401-2411.

4. Arden GB., Hamilton AM., Wilson-Holt J. et al. Pattern electroretinograms become abnormal when background diabetic retinopathy deteriorates to a preproliferative stage: possible use as a screening test. *Br. J. Ophthalmol.*, 1986, 70(5), 330-335.

5. Bach M., Brigell MG., Hawlina M. et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG) (2012 update). *Doc. Ophthalmol.*, 2013, 126, 1-7.

6. Boschi MC., Frosini R., Mencucci R. et al. The influence of early diabetes on the pattern electroretinogram. *Doc Ophthalmol*, 1989, 71, 369-374.

7. Bresnick GH., Palta M. Temporal aspects of the electroretinogram in diabetic

retinopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 1987, 105(5), 660-664.

8. Caputo S, Di Leo MA., Falsini B. Evidence for early impairment of macular function with pattern ERG in type I diabetic patients. *Diabetes Care*, 1990, 13(4), 412-418.

9. Ewing FM., Deary IJ., Strachan MW. Et al. Seeing beyond retinopathy in diabetes: electrophysiological and psychophysical abnormalities and alterations in vision. *Endocr. Rev.*, 1998, 19(4), 462-76.

10. Fishman GA., Birch DG., Holder GE. Et al. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway. 2nd ed., The Foundation of The American Academy of Ophthalmology, Ophthalmology monographs, 2001, 87-111.

11. Kim SJ., Song SJ., Yu H.G. Multifocal electroretinogram responses of the clinically normal retinal areas in diabetes. *Ophthalmic. Res.*, 2007, 39(5), 282-288.

12. Pescosolido N., Barbato A., Stefanucci A. et al. Role of electrophysiology in the early diagnosis and follow-up of diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes Research*, 2015, Article ID319692, 8 pages.

13. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2003, 26, 5-20

14. Sivakumar R., Ravindran G., Muthayya M. et al. Diabetic retinopathy analysis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2005, 1, 20-27.