

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОПТИЧЕСКОГО НЕВРИТА И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

*Владимир Михайлович Малов¹, Игорь Владимирович Малов¹,
Евгения Витальевна Синеок¹, Ян Владимирович Власов²*

*Самарский государственный медицинский университет, ¹кафедра глазных болезней,
²кафедра неврологии и нейрохирургии, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, sams99@inbox.ru*

Реферат. Изложены современные взгляды окулистов и неврологов на проблему ранней диагностики рассеянного склероза у пациентов, манифестация заболевания у которых начинается с оптических нарушений. Рассмотрены анатомо-патогенетическая связь между оптическим невритом и рассеянным склерозом и возможность использования новых визуализационных технологий с целью проведения между ними дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: оптический неврит, рассеянный склероз, ранняя диагностика, дифференциальная диагностика.

ОПТИК НЕВРИТ • М ТАРКАУ СКЛЕРОЗНЫ БАШЛАНГАН ЧОРЫНДА АЧЫКЛАУНЫ • Я•А ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ

Владимир Михайлович Малов¹, Игорь Владимирович
Малов¹, Евгения Витальевна Синеок¹,
Ян Владимирович Власов²

Самара дәүләт медицина университеты, ¹күз авырулары
кафедрасы, ²неврология һәм нейрохирургия кафедрасы,
443099, Самара ш.һ.ре, Чапаев урамы, 89,
sams99@inbox.ru

Окулист һәм неврологларны таркау склерозны (авыруны манифестациясе оптик бозылышлар белән башланган пациентларда) башлангыч чорында ачыклау проблемасына заманча карашлары баян ителә.

Оптик неврит белән таркау склероз арасындагы аналитик-патогенетик бәйләнешләр өйрәнелә: алар арасында дифференциаль бәйләнешләр уздыру максатында яңа визуализацияләгән технологияләр куллану мөмкинлеге карала.

Төп төшенчәләр: оптик неврит, таркау склероз, авыруны башлангыч чорында ачыклау, дифференциаль диагностика.

NEW PERSPECTIVES TO EARLIER DIAGNOSE OPTIC NEURITIS AND MULTIPLE SCLEROSIS

Vladimir M. Malov, Igor V. Malov,
Evgenia V. Sineok, Yan V. Vlasov

The Samara State Medical University, 443099,
city of Samara, Chapaevskaya Street, 89, sams99@inbox.ru

The article gives an account of recent views of both ophthalmologists and neurologists on the issue of early diagnosis of Multiple Sclerosis in patients, whose disease manifestation begins with optic disorders. The study investigates anatomic and pathogenetic connection between Optic Neuritis (ON) and Multiple Sclerosis (MS), as well as there is a discussion on the use of latest visualized technologies in order to carry out differential diagnostics for ON and MS.

Key words: optic neuritis, multiple sclerosis, early diagnosis, differential diagnostics.

Рассеянный склероз (РС) — это аутоиммунное нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся образованием локальных воспалительных и демиелинизирующих очагов в головном мозге, спинном мозге и зрительных нервах [9]. Нарушения зрительных функций и глазодвигательные расстройства развиваются почти у 90% больных РС [3, 4, 5]. Более половины из них переносят многократные рецидивы оптического неврита (ОН), заканчивающиеся, как правило, частичной атрофией зрительных нервов [3,4]. Особо стоит отметить, что ОН не только сопровождает течение болезни, но и является одним из первых и зачастую единственным симптомом начала РС [3, 4, 6, 7, 17]. Зрительные и глазодвигательные нарушения стоят на втором месте после расстройств чувствительности [3, 7]. Только у 35—55% больных развивается острая клиническая картина ОН, а у 45—65% поражения зрительных нервов протекают в субклинической форме. При этом больные не обращаются за помощью к врачу-офтальмологу, а через 3—5 лет возможно появление первых симптомов двигательных нарушений [4, 7]. Известно, что после первой манифестации ОН у 45—75% больных через 3—20 лет развивается РС [3, 4, 6, 7]. Кроме того, у пациентов известно наличие глазной формы РС, развивающейся в среднем у 17% больных. Все это позволяет утверждать, что поражение зрительных волокон может являться пусковым механизмом развития РС [15, 17].

Развитие аутоиммунного процесса ЦНС при РС в настоящее время считается доказанным фактом в международном научном сообществе. Так, в экспериментах было показано, что введение основных белков миелина совместно с вирусными или бактериальными антигенами вызывало у животных морфологическую и гистологическую

картину поражения зрительных нервов, головного и спинного мозга, подобного при РС [14, 15, 17, 19]. При этом ОН развивался более чем у 60% животных.

Из особенностей кровоснабжения глазного яблока известно, что в сосудистой оболочке, эписклере превалирует большое количество венозных анастомозов, которые ведут к задержке циркулирующих иммунных комплексов и частому развитию аутоиммунных процессов. Кроме того, артерио-артериальные анастомозы способствуют задержке Т-лимфоцитов и приводят к скоплению лимфоидных клеток. Сообщается также о некотором депо лимфатических клеток в хориоидее, что позволяет сравнивать глазное яблоко с лимфатическим органом [1, 2].

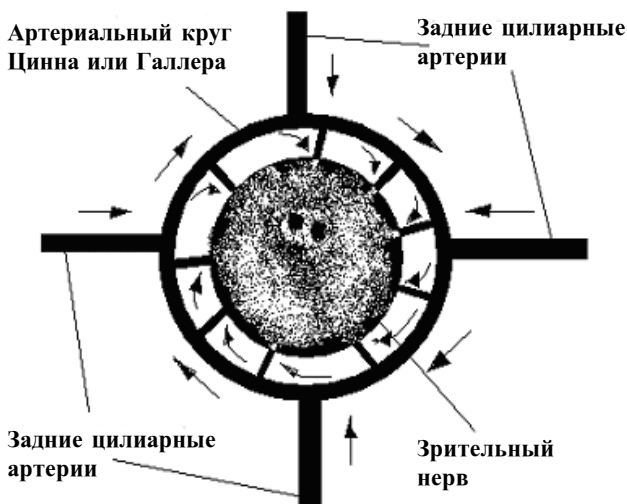


Рис. 1. Схематическое изображение артериального кровотока зрительного нерва интрасклеральной части и на участке выхода из склеры глазного яблока: задние цилиарные артерии отходят со стороны прямых мышц глазного яблока и ее ветви образуют анастомозы вокруг зрительного нерва, формируя круг Цинна или Галлера; стрелками показан вариант циркуляции артериальной крови; подобно центрифуге, аутоиммунные комплексы способны осаждаться на эндотелии сосудов и задерживаться в тканях зрительного нерва.

Наглядным примером является артериальный круг Галлера или Цинна, который формируется собственными анастомозами задних цилиарных артерий, питающих интрасклеральную и прилежащую часть зрительного нерва к склере (рис. 1) [1, 2]. Это особенность так же, как и в хориоидее, может приводить к воспалениям зрительного нерва с развитием аутоиммунного повреждения миелиновых оболочек. Немалую роль играет отток венозной крови от глазного яблока и зрительного нерва, который осуществляется в полость черепа в пещеристую пазуху

(sinus cavernosus), что может способствовать переходу аутоиммунных комплексов в нервную ткань головного мозга.

Подобный подход к исследованию патогенетических взаимосвязей ОН и РС делает использование некоторых современных визуализационных методов весьма перспективным. Одним из них является метод оптической когерентной томографии (ОКТ) — неинвазивное и высокоточное исследование, с помощью которого стало можно получать изображение поперечного среза исследуемых тканей *in vivo*, разработанный в Массачусетском технологическом университете в конце 80-х годов XX века.

Для диагностики РС важным критерием является выявление очагов демиелинизации в нервной ткани. Потеря миелиновых оболочек наступает вследствие каскада аутоиммунных реакций, характерных для РС [3—5, 8—11, 13—20]. Эти изменения наблюдаются не только в нервной ткани головного или спинного мозга, волокнах зрительного нерва, но и в сетчатке на глазном дне. В частности, имеет значение исследование толщины ретинальных (ганглионарных) волокон сетчатки [8, 9, 10, 13, 16].

В норме толщина ганглионарных волокон (RNFL) колеблется от 92,5 до 127,4 нм (в среднем $111,11 \pm 11,42$ нм) [8—10, 13, 16, 20]. Сетчатку глаза исследуют в четырех зонах: соответственно верхний квадрант, нижний, наружный (височный) и внутренний (носовой). У больных РС выявлено истончение нервных волокон с уменьшением толщины RNFL на 8—33% [12]. Наблюдается неравномерное истончение нервного слоя во всех квадрантах, в большей степени в височной зоне и меньше всего в макулярной, варьируя от 35,58 до 77,10 нм (в среднем $59,79 \pm 10,80$ нм). Выявлена достоверная корреляция между истончением нервных волокон сетчатки, уменьшением амплитуды и увеличением латентности зрительно-вызванных потенциалов N75, P100 [12, 16]. В настоящее время процесс демиелинизации аксонов при РС можно наблюдать при топографическом сканировании сетчатки методом ОКТ. Полученные данные с высокой долей вероятности позволяют выявить демиелинизацию нервной ткани сетчатки.

При детальном осмотре глазного дна с помощью фундус-камеры можно обнаружить очаги демиелинизации — линейные участки просветления и затемнения, расходящиеся веерообразно от диска зрительного нерва вдоль сосудов (рис. 2) [11, 18]. Как уже указывалось, в основе патогенеза ОН и РС лежит аутоиммунное



Рис. 2. Очаги демиелинизации ганглионарных волокон сетчатки: чередование темных и белых полосок, веерообразно отходящих от диска зрительного нерва, локализирующихся вдоль крупных сосудов (фундус-камера) [15, 17].

воспаление нервных волокон с разрушением миелиновых оболочек. В этом процессе активное участие принимают дендритные клетки периферической крови (моноциты, макрофаги), Т-лимфоциты, В-лимфоциты и провоспалительные факторы, которые они вырабатывают, в частности провоспалительные цитокины, гамма-интерферон, фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), лимфотоксин, интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ2, ИЛ12, ИЛ15 и др. Нельзя отрицать при этом роль срыва иммунологической толерантности, которая обеспечивается Т-супрессорами [2, 3], в том числе возможны сбои в элиминации аутоагрессивных Т-лимфоцитов вилочковой железой.

Вследствие особенностей кровоснабжения глаза повреждение миелиновых оболочек зрительного нерва вызывает изменение физико-химических, иммунохимических и конформационных свойств белков миелина. Уязвимость миелина для иммунокомпетентных клеток значительно возрастает и вызывает развитие аутоиммунного воспаления прежде всего в зрительном нерве. В дальнейшем патологический иммунный ответ может распространиться на все отделы ЦНС с вовлечением миелина нервных волокон головного и спинного мозга. Так, по данным МРТ, очаги демиелинизации в головном и спинном мозге отмечаются у 23—75% пациентов с ОН [15, 17]. При этом выявляются от 2 до 30 очагов поражения размерами от 2 до 20 мм, что соответствует картине РС. При одновременном проведении МРТ и вызванных потенциалов больным с изолированными ОН у 79% обнаруживались патологические изменения, указывающие на субклинические очаги поражения ЦНС. У больных с

двусторонним ОН с рецидивирующим течением были выявлены признаки активности демиелинизирующего процесса, характерные для РС, — повышение активности в биологических жидкостях лейцинаминопептидазы (фермента миелина), R-белков, а также показателей нарушения синтеза миелина в олигодендроглиоците, характеризующиеся изменениями в холинотрициновом цикле в виде увеличения концентрации N-метиламинокислот и формальдегида [3, 4].

Приведенные данные свидетельствуют о существовании общих патогенетических механизмов ОН и РС. В связи с этим изолированный ОН может служить клинической моделью для изучения закономерностей диссеминации демиелинизирующего процесса и трансформации его в РС. По мнению ряда авторов, трансформация ОН в РС тесно связана с перенесенными вирусными заболеваниями и наличием хронических очагов инфекции, в частности антигенами некоторых ретровирусов, аденовирусов и вирусами простого герпеса, совпадающими с аминокислотным составом пептидов миелина [3, 4, 5, 15, 17]. Инфекционные агенты могут участвовать в развитии демиелинизации при РС за счет неспецифического поражения миелина во время иммунного ответа на этот агент или через поликлональную активацию иммуноцитов, в том числе специфичных к антигенам миелина. Локальные воспалительные и аутоиммунные процессы, развивающиеся в белом веществе мозга и зрительном нерве, сопровождаются клеточными реакциями на собственные антигены, связанные с повышенной продукцией активационных цитокинов — пептидных медиаторов иммунной системы, которые определяют тип и длительность иммунного ответа, контролируют пролиферацию клеток, ангиогенез, гемопоэз, воспаление и многие другие процессы, являясь посредником межклеточного взаимодействия в иммунной системе. Нарушение баланса в системе цитокинов приводит к неконтролируемой активации «запрещенных» клонов лимфоцитов, сенсibilизированных к антигенам миелина и срыву толерантности и аутоиммунным реакциям.

На общность ОН и РС может указывать и существование клинической формы оптического неврита в сочетании с миелопатией (оптикомиелит). Однако, по мнению ряда авторов, патоморфологическая картина при оптикомиелите отличается от таковой при РС. В случае оптикомиелита очаги демиелинизации в головном мозге,

помимо зрительных нервов и хиазмы, обнаруживаются крайне редко, и они не располагаются, как обычно при РС, перивентрикулярно. При оптикомиелите демиелинизация сопровождается выраженным отеком с образованием полостей и некроза; макроскопически поражается и белое и серое вещество; стенки сосудов утолщены, гиалинизированы; нарушена их целостность, тогда как при РС очаги демиелинизации имеют минимальный отек, без образования полостей и некроза, поражается в основном белое вещество. Отличается оптикомиелит от РС и по составу цереброспинальной жидкости [7]. Это создает трудности при попытке рассмотреть в единстве патологические изменения в зрительных нервах и спинном мозге. До настоящего времени остается дискуссионным вопрос, является ли оптикомиелит самостоятельной нозологической формой или разновидностью РС.

Несомненно, не только ранняя диагностика, но и восстановительное лечение имеют большое значение для больных РС. Целью лечения является обеспечение максимальной функциональной независимости путем стабилизации состояния, уменьшением инвалидизации и предупреждением вторичных осложнений. С учетом того, что в 17—30% наблюдений ОН может быть единственным проявлением РС, необходимость в объективных методах обследования врачом-офтальмологом возрастает вдвойне.

Таким образом, не вызывает сомнения тот факт, что современные методы исследования сетчатки, каким является ОКТ, имеют дальнейшие перспективы в осуществлении ранней диагностики ОН и РС. Выявление клинических и субклинических форм ОН способствует ранней диагностике РС и предупреждению возможной инвалидизации населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах, И.М. Элементы анатомии офтальмолога. — М., 1952. — 105 с.
2. Аветисов, С.Э. Офтальмология: национальное руководство / С.Э. Аветисов, Е.А. Егоров, Л.К. Мошетова, В.В. Нероев, Х.П. Тахчиди. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 944 с.
3. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. — М.: Миклош, 2004. — 540 с.
4. Гусева, М.Р. Клиника и диагностика оптических невритов у детей при рассеянном склерозе / М.Р. Гусева // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т. 2, № 1. — С. 6—12.
5. Гусева, М.Р. Результаты клинико-иммуногенетического обследования при оптических невритах у детей с достоверным рассеянным склерозом / М.Р. Гусева, С.Ю. Бойко, О.И. Маслова // Неврол. журн. — 1999. — №5. — С. 10—15.

6. Манойлова, И.К. Об исходах ретробульбарных невритов у молодых больных в ближайшие и отдаленные сроки / И.К. Манойлова, М.А. Акмаева, Т.Ю. Богданова и др. // Сб. научн. тр. — юбилейная конф. Т.И. Ерошевского, 2005. — С. 480—483.

7. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. — М.: Медицина, 2003. — 160 с.

8. Cense, B. Thickness and Birefringence of Healthy Retinal Nerve Fiber Layer Tissue Measured with Polarization-Sensitive Optical Coherence Tomography / B. Cense, T.C. Chen, B.H. Park et al. // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2004. — Vol. 45. — P. 2606—2612.

9. Cettomai, D. Reproducibility of Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis / D. Cettomai, M. Pulicken, E. Gordon-Lipkin, et al. // Arch Neurol. — 2008. — Vol. 65. — P. 1218—1222.

10. Fisher, J.B. Relation of Visual Function to Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Multiple Sclerosis / J.B. Fisher, D.A. Jacobs, C.E. Markowitz, S.L. Galetta, et al. // American Academy of Ophthalmology Annual Meeting. — Chicago — Illinois, 2005.

11. Frisen, L. Insidious Atrophy of Retinal Nerve Fibers in Multiple Sclerosis / L. Frisen, W. F. Hoyt / Arch Ophthalmology. — 1974. — Vol. 92. — P. 52—61.

12. Fu, Y. New imaging techniques in the diagnosis of multiple sclerosis / Y. Fu, T. M Talavage, Ji-Xin Cheng et al. // Expert Opin Med Diagn. — 2008. — Vol. 2. — №9. — P. 1055—1065.

13. Hougaard, J.L. Evaluation of Heredity as a Determinant of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness as Measured by Optical Coherence Tomography / J.L. Hougaard, L. Kessel, B. Sander et al. // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2003. — Vol. 44. — P. 3011—3016.

14. Kornek, B. Multiple Sclerosis and Chronic Autoimmune Encephalomyelitis A Comparative Quantitative Study of Axonal Injury in Active, Inactive, and Remyelinated Lesions / B. Kornek, M. K. Storch, R. Weissert et al. // American Journal of Pathology. — 2000. — Vol. 157. — P. 267—276.

15. Lessell, S. Sensitivity to encephalitogenic protein in optic neuritis. / S. Lessell, P. Behan, J. Lamarche et al. // British Journal Ophthalmology. — 1970. — Vol. 54. — P. 731—735.

16. Parisi, V. Correlation between Morphological and Functional Retinal Impairment in Multiple Sclerosis Patients / V. Parisi, G. Manni, M. Spadaro et al. // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 1999. — Vol. 40. — P. 2520—2527.

17. Shindler, K.S. SIRT1 Activation Confers Neuroprotection in Experimental Optic Neuritis / K.S. Shindler, E. Ventura, T.S. Rex et al. // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2007. — Vol. 48. — P. 3602—3609.

18. Sharpe, J.A. The retina in optic neuritis. Atrophy of myelinated nerve fibres / J.A. Sharpe, M.D. Sanders // British Journal Ophthalmology. — 1975. — Vol. 59. — P. 229—232.

19. Shao, H. Myelin/Oligodendrocyte Glycoprotein-Specific T-Cells Induce Severe Optic Neuritis in the C57Bl/6 Mouse / H. Shao, Z. Huang, S.L. Sun et al. // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2004. — Vol. 45. — P. 4060—4065.

20. Zaveri, M.S. Retinal Imaging by Laser Polarimetry and Optical Coherence Tomography Evidence of Axonal Degeneration in Multiple Sclerosis / M.S. Zaveri, A. Conger, A. Salter et al. // Arch Neurol. — 2008. — Vol. 65, №7. — P. 924—928.

Поступила 19.02.10.

