

УДК: 617.7-073.178

ПЕРСПЕКТИВЫ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© 2015 И.В. Малов, Е.В. Синеок, Я.В. Власов

Самарский государственный медицинский университет

Статья поступила в редакцию 18.10.2015

В статье приведен обзор исследований, проведенных с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) - высокоточного неинвазивного метода исследования слоев сетчатки у больных с демиелинизирующими заболеваниями. Оптическая когерентная томография позволяет количественно и качественно оценивать степень истончения слоев сетчатки *in vitro*. На современном этапе является одним из перспективных нейровизуализационных методов диагностики и выявления нейродегенеративных изменений в слое нервных волокон сетчатки (СНВС) при демиелинизирующем процессе в центральной нервной системе.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, демиелинизирующие заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Среди основных демиелинизирующих заболеваний, сопровождающихся нейродегенеративным процессом в нервных клетках, на первом месте стоит рассеянный склероз (РС), ранняя диагностика которого особенно актуальна, так как заболевание приводит к развитию частичной или полной потери трудоспособности, снижению качества жизни, инвалидности в молодом возрасте [1,2].

В настоящее время, в основе диагностики РС лежит магнитно-резонансная томография (МРТ) головного или спинного мозга, а также методы, повышающие ее чувствительность и достоверность [3, 4]. Среди них позитронно-эмиссионная томография головного мозга (ПЭТ) и томограф антистоксового комбинированного рассеивания (CARS microscopy) [5]. Существенным недостатком указанных методик исследования центральной нервной системы является проведение исследования на более поздней стадии заболевания, при наличии выраженной клинической симптоматики, а также относительно высокой стоимости процедуры и расходных материалов, особенно в случае многократного проведения исследования и динамического наблюдения за пациентом [1,2].

Цель. Изучить перспективность метода оптической когерентной томографии (ОКТ) в ранней

диагностике нейродегенеративных изменений при демиелинизирующих заболеваниях.

Материалы и методы. Анализ литературы за последние 10 лет показал, что зрительные нарушения нередко сопровождают дебют РС. Со стороны глаза воспалительный процесс поражает зрительный нерв, что сопровождается клинической картиной оптического неврита или ретробульбарного неврита (ОН) [6]. Развитию клинически достоверного рассеянного склероза (КДРС) предшествует первая атака, которая может быть расценена как дебют РС (при наличии полисистемного поражения нервной системы и диссеминации очагов по данным МРТ), но достаточно часто не наблюдается такой развернутой картины, и приходится говорить о возникновении клинически изолированного синдрома (КИС) [2, 4]

КИС характеризуется возникновением единственного клинического признака (события), свидетельствующего о демиелинизации среди зрительных нарушений он, как правило, проявляется в виде рецидивирующего ОН, чаще одностороннего.

Особо стоит отметить, что ОН является основным проявлением РС, и по данным разных авторов встречается у 50-80% больных РС и может быть единственным симптомом заболевания в 10-87% [7, 10]. В случае рецидива ОН вероятность возникновения РС в течение ближайших 5-7 лет составляет 45-60% [10].

Как правило, у 45%-65% больных РС поражение зрительных нервов протекает в субклинической форме, и примерно в 35-55% случаях развивается острая клиническая картина ОН. Ряд авторов отмечают, что впервые возникший ОН может стать причиной развития рассеянного склероза у 45-75% больных через 3-20 лет [9, 10].

Синеок Евгения Витальевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры глазных болезней ИПО.

E-mail: jenny.sineok@mail.ru

Малов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой глазных болезней ИПО.

E-mail: ivmsatara@gmail.com

Власов Ян Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии.

E-mail: sams99@inbox.ru

Картина глазного дна при впервые возникшем ОН зависит от: 1) локализации процесса в зрительном нерве; 2) интенсивности воспалительных изменений; 3) давности процесса. При остром ОН диск зрительного нерва гиперимирован, границы стерты, отмечается его отек, иногда выраженный из-за коллатерального отека.

Уже в острой стадии ОН могут появляться признаки нисходящей атрофии зрительного нерва: побледнение височных половин диска (преимущественно страдает папилло-макулярный пучок), сужение артерий и дистрофические изменения в макулярной области [6, 10]. Однако, у части больных РС вследствие субклинического течения ОН жалобы и офтальмоскопические изменения глазного дна могут отсутствовать и сочетаться с высокими зрительными функциями (в 60-70% случаев). Особенно если это касается локализации воспаления зрительного нерва ретробульбарно, то есть далее от глазного яблока, в таком случае оптический неврит может протекать скрыто в виде ретробульбарного неврита [9]. Высокие зрительные функции при демиелинизирующем процессе объясняются сохранением осевых цилиндров аксонов зрительного нерва.

Таким образом, изменения органа зрения могут быть ранними проявлениями нейродегенеративного процесса при РС, выявление которых может существенно повысить эффективность ранней диагностики РС.

Одним из перспективных методов диагностики нейродегенеративных изменений в сетчатке при демиелинизирующем процессе в ЦНС (ДЗЦНС) является оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки, позволяющая количественно и качественно оценивать степень истончения слоев сетчатки [1, 5, 8, 9, 12]. По мнению разных авторов, в норме толщина СНВС по данным спектрального ОКТ, колеблется от 92,5 до 153 мкм (в среднем $111,11 \pm 11,42$ мкм. При РС в среднем истончение СНВС достигает пределов от 64,4 до 102,3 мкм (в среднем $82,73 \pm 10,73$ мкм [9, 12, 13, 14].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – прижизненный высокоточный неинвазивный метод визуализации сетчатки, использующий источник низкокогерентного светового излучения [13, 14]. Метод ОКТ был разработан группой исследователей, возглавляемой профессором Карменом Пульяфито (Университет Tufts, Бостон и Офтальмологический Центр Новой Англии) в сотрудничестве со специалистами по физике и математике во главе с Джеймсом Фуджимото (Массачусетский Технологический Институт) в конце 80-х годов XX века. Суть ОКТ заключается в измерении времени задержки светового луча, отраженного от исследуемой ткани. Источником света является суперлюминесцентный диод, позволяющий получать луч с длиной волны низкой когерентности порядка 543,5-850 нм и мощно-

стью излучения 1 мВ. С помощью делителя световой пучок расщепляется на две равные части, при этом один луч проходит через исследуемые ткани, другой является контрольным. После этого отраженные лучи регистрируются фотодетектором и обрабатываются компьютером. Линейное движение луча от одной точки к другой в итоге формирует одномерный А-скан (axial scan) [5, 14]. Расстояние между точками А-скана определяет продольное (аксиальное) разрешение, между соседними А-сканами – поперечное. Основным фактором, определяющим точность сканирования, является точность и скорость механического перемещения луча [12, 13, 14].

По данным большинства авторов, истончения в слоях сетчатки у больных РС могут наблюдаться, в частности, в ганглионарном слое, внутреннем ядерном слое, внутреннем плексиформном слое. В настоящее время ряд авторов указывают, что оценка толщины ганглионарного и внутреннего ядерного слоя (GCIPL) является чувствительным маркером нейродегенерации при демиелинизирующем процессе ЦНС по сравнению с СНВС и может стать маркером оценки эффективности лечения РС. Первым коммерческим прибором, в котором были реализованы возможности оптической когерентной томографии глазного дна, стал аппарат RTVue-100 фирмы Optovue (США) [11, 13, 14]. Одной из самых главных проблем, возникающих при использовании томографов предыдущего поколения, является чувствительность метода к микродвижениям глазного яблока. Одно стандартное исследование на Stratus OCT (512 А-сканов) длится 1,28 сек. – за это время глазное яблоко 10–14 раз меняет свое положение. Конечный результат томограммы может быть некачественным с наличием артефактов, сглаживание которых может вызвать дополнительные затруднения в интерпретации данных [11, 14].

Спектральные когерентные томографы позволяют получить стандартный линейный профиль (1024 А-сканов) в среднем за 0,04 сек. За этот промежуток времени глазное яблоко не успевает совершить значимых движений, а значит, конечный результат будет максимально соответствовать сканированной области сетчатки. Высокое разрешение позволяет четко идентифицировать практически все слои сетчатки и внутренние слои сосудистой оболочки, в том числе с возможностью трехмерной визуализации объекта. Часто пигментный эпителий, слой фоторецепторов и наружную пограничную мембрану объединяют в один комплекс, который оценивает начальные признаки ретино-хориоидальной патологии [8, 14].

Благодаря внедрению ОКТ стало возможным более точно оценивать ряд патологических изменений сетчатки и зрительного нерва. При использовании спектральных ОКТ возможно не только исследовать толщину слоев сетчатки, но и создавать карты сетчатки в абсолютных

значениях, представленных в графическом виде [8,12,13,14].

В настоящее время, ОКТ позволяет наиболее точно и прижизненно оценить нейродегенеративные изменения нервных волокон сетчатки и ее слоев у больных РС [1, 14].

Толщина слоев сетчатки, определяемая с помощью ОКТ, также может зависеть от возраста, длины оси глаза, пола. Согласно Patel N.B. et al. (2012), СНВС уменьшается в среднем на 0,52 мкм при увеличении силы миопии на 1 Дптр. С возрастом каждые 10 лет СНВС в среднем истончается на 2,1 мкм; в верхнем сегменте на 3,4 мкм; в нижнем сегменте на 2,9 мкм; в височном сегменте на 1,1 мкм; в носовом сегменте на 1,0 мкм.

При ДЗЦНС в среднем истончение СНВС наблюдалось от 64,4 до 102,3 мкм (в среднем $82,73 \pm 10,73$ мкм). В то же время у пациентов с КИС не было выявлено достоверных отличий среднего значения СНВС от контроля ($98,98 \pm 10,26$ мкм по сравнению с $98,71 \pm 9,08$ мкм). При оптикомиелите Девика СНВС тоньше, чем при РС, в среднем достигая 56,7-65,44 мкм по сравнению с ремиттирующей формой РС $83,85-88,3$ мкм [14].

Истончение СНВС выявляется у больных ДЗЦНС как с эпизодами ОН, так и без ОН [9]. Истончение СНВС и ганглионарного слоя более выражено у пациентов с эпизодами ОН в анамнезе. В то же время ряд других авторов указывают на отсутствие достоверного влияния оптического неврита на степень истончения СНВС. У пациентов с КИС без эпизода оптического неврита в анамнезе ОКТ выявляла снижение толщины общего значения СНВС, при этом истончение отмечалось за счет височных сегментов [1].

Важно отметить, что в случае острого ОН доля больных РС с истончением СНВС резко уменьшается (в среднем до 36%). СНВС в большинстве случаев становится нормальным и даже повышенным, что связано с явлениями отека диска зрительного нерва. При этом степень утолщения СНВС зависит от локализации воспалительного фокуса в интраорбитальной части зрительного нерва. По данным Oreja-Guevara C, et al. (2012), при переднем ОН среднее значение СНВС достигало $143 \pm 13,6$ мкм, при ретробульбарном ОН $101,6 \pm 10,72$ мкм, при отсутствии неврита $96,93 \pm 10,54$ мкм. При этом через 3-6 месяцев в пораженном глазу после ОН отмечалось истончение СНВС до 75 мкм.

В стадии ремиссии ОН истончение СНВС у пациентов РС, по данным некоторых авторов, в среднем составило 46%, что сравнительно больше, чем у пациентов без ОН в анамнезе, у которых истончение СНВС выявлялось лишь в 27% случаев. В 36% случаев выявлялись изменения на ОКТ у больных РС без нарушений зрительных функций, в частности, при нормальной остроте зрения [9, 14].

Большинство авторов указывают, что у больных РС отмечено истончение ганглионарного слоя,

внутреннего ядерного слоя, внутреннего плексиформного слоя в макулярной области. При этом у больных РС выявлена положительная корреляция между истончением слоев сетчатки и объемом головного мозга на МРТ диагностике. Истончение ганглионарного слоя и внутреннего ядерного слоя сетчатки, как правило, рассматривают как единый так называемый комплекс GCIPL, истончение которого коррелирует с остротой зрения и контрастной чувствительностью [1, 12]. Толщина комплекса GCIPL зависит от активности демиелинизирующего процесса и коррелирует с расширенной шкалой степени оценки инвалидности (EDSS). Кроме того, комплекс GCIPL является более чувствительным маркером нейродегенерации при демиелинизирующем процессе ЦНС по сравнению с СНВС. Так, по данным S. Saidha et al., (2011), при прогрессирующей форме РС средняя толщина GCIPL составила 66,4 мкм, при ремиттирующей форме 71,6 мкм, что достоверно отличается как между двумя формами, так и по сравнению с контролем 81,8 мкм.

Офтальмологическая диагностика в сочетании с оптической когерентной томографией позволяет эффективно выявлять нейродегенеративные изменения в слоях сетчатки и ее структуре при ДЗЦНС. Метод оптической когерентной томографии с использованием «Аксональной программы», по мнению некоторых исследователей, позволил выявить нейродегенеративные изменения в сетчатке при рассеянном склерозе у 68,42% больных, при клиническом изолированном синдроме у 54,34% больных [9].

При этом, в ходе исследования авторами было отмечено, что традиционная офтальмологическая диагностика позволила выявить нейродегенеративные изменения в сетчатке только у половины больных рассеянным склерозом (47,37%) и менее, чем у половины больных клинически изолированным синдромом (38,10%). Было также выявлено, что высокочувствительным и специфичным маркером нейродегенеративных изменений сетчатки при демиелинизирующих заболеваниях являются височные сегменты слоев нервных волокон (T, TI, TS). При этом авторы отмечали, что толщина височных сегментов слоя нервных волокон сетчатки была меньше носовых сегментов на 6 мкм (рис. 1).

Так, в среднем слой нервных волокон сетчатки в височных сегментах меньше на $12,33 \pm 1,59$ мкм по сравнению с контролем у больных рассеянным склерозом и на $6,84 \pm 2,69$ мкм у больных клинически изолированным синдромом [9].

Таким образом, метод ОКТ является безопасным и объективным методом диагностики, который дает возможность не только качественно, но и количественно оценивать нейродегенеративные изменения СНВС и ее структуры.

На современном этапе ОКТ сетчатки все шире применяется в изучении процессов нейродегенерации нервных клеток.

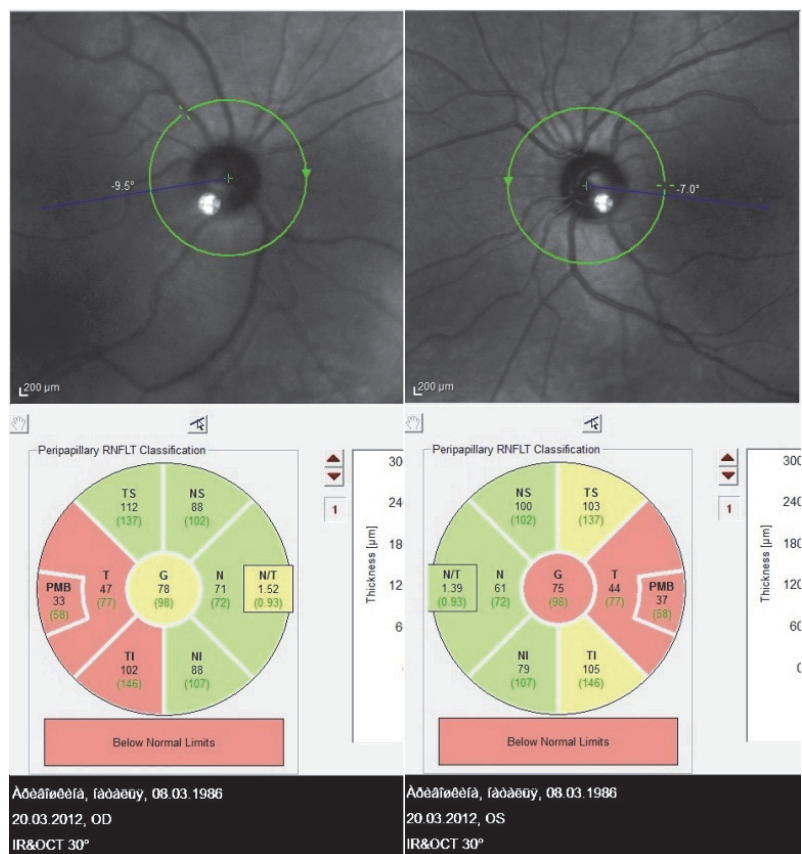


Рис. 1. ОКТ перипапиллярной зоны сетчатки больной А. с ремиттирующим рассеянным склерозом (правый и левый глаз), 36 лет

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, ОКТ является высокоточным объективным методом диагностики демиелинизирующих заболеваний, позволяющим прижизненно оценить структурные изменения в слоях сетчатки и выявить ранние признаки процесса нейродегенерации. При этом степень истончения СНВС зависит от стадии и активности демиелинизирующего процесса ЦНС.

2. Перспективность внедрения метода ОКТ заключается не только в его экономичности, по сравнению с МРТ диагностикой, но и, возможно, в более простой форме мониторинга эффективности лечения больных с ДЗЦНС различными лекарственными препаратами.

3. Дальнейшие исследования сетчатки у больных ДЗЦНС актуальны для поиска и разработки методов ранней диагностики заболевания на основе оптической когерентной томографии; это позволит вовремя направлять больных к неврологу и своевременно назначать лечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопян В.С., Бойко А.Н., Давыдовская М.В. Нейроархитектоника сетчатки при рассеянном склерозе: диагностика возможности оптической когерентной томографии (предварительные результаты) // Офтальмология. 2011. Т. 8. № 1. С. 32–36.
2. Гончарова З.А., Балязин В.А., Фомина-Чертоусова Н.А. Дебют рассеянного склероза с изолированных клинических симптомов поражения спинного мозга (клинико-МРТ сопоставление) // Сб. ст. Рассеянный склероз: 30 лет спустя. Новосибирск, 2011. С. 71–75.
3. Завалишин И.А., Пирадова М.А., Бойко А.Н. Аутоиммунные заболевания в неврологии. М.: РООИ «Здоровье человека», 2014. 400 с.
4. Захаров А.В., Повереннова И.Е., Власов Я.В. Результаты длительного наблюдения клинически изолированного синдрома // Нейроиммунология. 2013. Т. XI. № 1/2. С. 58–59.
5. Зеленцов С.Н., Зеленцова В.М. Роль оптической когерентной томографии в диагностике рассеянного склероза // Сб. науч. ст.: Актуальные вопросы нейроофтальмологии. М., 2011. С. 13–14.
6. Колотова А.И., Зуева О.Д. Нейроофтальмологическая симптоматика рассеянного склероза // Вестник офтальмологии. 2002. Т. 118. № 2. С. 37–39.
7. Манойлова И.К., Акмаева М.А., Богданова Т.Ю. Об исходах ретробульбарных невритов у молодых больных в ближайшие и отдаленные сроки // Сб. науч. тр. Юбилейная конф. Т.И. Ершовского. М., 2005. С. 480–483.
8. Свирин А.В., Кийко Ю.И., Обруч Б.В. Спектральная оптическая когерентная томография: принципы и возможности метода // Клиническая офтальмология. 2009. Т. 10. № 2. С. 50–52
9. Синеок Е.В. Оптическая когерентная томография сетчатки в ранней диагностике нейродегенеративных изменений при демиелинизирующих

- заболеваниях // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара. 2015. С. 24 .
10. Семина Е.А. Синдром ретробульбарного неврита. М. Медицина, 1994. 149 с.
11. Столяров И.Д., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты СПб., 2008. 320 с.
12. Kallenbach, K., Frederiksen J. Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review // Eur. J. Neurol. 2007. Vol. 14, № 8. P. 841–849.
13. Kerrison J.B, Flynn T., Green W.R. Retinal pathologic changes in multiple sclerosis. // Retina. 1994. № 14. P. 445–451.
14. Galetta K.M., Calabresi P.A., Frohman E.M. Optical Coherence Tomography (OCT) // Imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration neurotherapeutics. 2011. Vol. 8(1). – P. 117–132.

PERSPECTIVES OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF NEURODEGENERATIVE PROCESSES IN PATIENTS WITH DEMYELINATING DISEASES

© 2015 I.V. Malov, E.V. Sineok, Y.V. Vlasov

Samara State Medical University

The article provides an overview of research conducted with optical coherence tomography (OCT) - high-precision non-invasive method of investigating the layers of the retina in patients with demyelinating diseases. Optical coherence tomography allows to assess the degree of thinning of the retinal layers in vitro quantitatively and qualitatively. At the present stage, it is one of the most promising methods of neuroimaging diagnosis and detection of neurodegenerative changes in the retinal nerve fiber layer (RNFL) in demyelinating process of the central nervous system.

Keywords: optical coherence tomography, demyelinating diseases.

Eugenia Sineok, Candidate of Medical Sciences, an Ophthalmologist, an Assistant of the Department of Eye Diseases. E-mail: jenny.sineok@mail.ru

Igor Malov, Doctor of Medical Sciences, Professor, the Head of the Department of Ophthalmology.

E-mail: ivmsamara@gmail.com

Yan Vlasov, Doctor of Medical Sciences, Professor of Neurology and Neurosurgery.