

Повреждение комплекса ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки при рассеянном склерозе

К.м.н. М.В. ДАВЫДОВСКАЯ¹, врач М.А. ЦЫСАРЬ², д.м.н., проф. А.Н. БОЙКО¹, д.м.н., проф. В.С. АКОПЯН², врач Н.С. СЕМЕНОВА², к.м.н. И.В. ФИЛОНЕНКО², врач А.В. ФОМИН², акад. РАМН, д.м.н., проф. Е.И. ГУСЕВ¹

Damage of macular ganglion cell complex and peripapillary retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis

M.V. DAVYDOVSKAYA, M.A. TSYSAR, A.N. BOYKO, V.S. AKOPYAN, N.S. SEMENOVA, I.V. FILONENKO, A.V. FOMIN, E.I. GUSEV

¹Московский городской центр рассеянного склероза на базе Московской городской клинической больницы №11 и кафедра неврологии и нейрохирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова;

²Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Цель исследования — изучение слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и комплекса ганглиозных клеток (КГК) сетчатки при рассеянном склерозе (РС) и выявление связи между этими показателями и клиническим состоянием пациентов для оценки перспектив использования данного метода для мониторинга тяжести заболевания и выраженности нейродегенеративного процесса. В исследование вошли 113 человек (анализ 211 глаз), разделенных на 3 группы: пациенты с РС и оптическим невритом (ОН) в анамнезе — 48 человек (анализ 66 глаз); пациенты с РС без ОН в анамнезе — 35 человек (анализ 70 глаз); здоровые добровольцы — 30 человек (анализ 45 глаз). Обследование включало сбор анамнеза, неврологический осмотр с определением уровня EDSS, определение остроты зрения и проведение оптической когерентной томографии (ОКТ) в области диска зрительного нерва и макулы. Отмечено значительное снижение толщины СНВС и КГК у всех пациентов с РС по сравнению со здоровыми как при наличии предшествующих эпизодов ОН, так и без них. В то же время степень повреждения КГК была выше у пациентов, перенесших ОН. Выявлена отрицательная связь между изучавшимися показателями состояния сетчатки и уровнем инвалидизации пациентов. Исследование толщины КГК и СНВС позволяет охарактеризовать выраженность аксонального повреждения при РС и может рассматриваться как метод объективизации нейродегенеративного процесса, необходимой для изучения нейропротекции и нейрорепарации.

Ключевые слова: рассеянный склероз, оптический неврит, диагностика, спектральная оптическая когерентная томография, слой нервных волокон сетчатки, комплекс ганглиозных клеток.

The aim of this study was to evaluate macular ganglion cell complex (GCC) characteristics and peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in patients with multiple sclerosis (MS) and to investigate the associations between these parameters and clinical characteristics of patients for evaluation perspectives of using this method for monitoring of disability and neurodegenerative processes. We examined a total of 113 participants (analysis of 211 eyes), divided into three groups: 1. 48 MS patients (66 eyes) with a history of optic neuritis (ON); 2. 35 MS patients (70 eyes) without a history of ON; 3. 30 disease-free control subjects (45 eyes). The study included anamnesis collection, neurological examination with assessment of EDSS scores. Refracted visual acuity prior to optical coherence tomography (OCT) was tested. RTVue-100 OCT system was used to assess peripapillary RNFL thickness and macular inner parameter (protocol GCC). The strongly correlated decline of the most RNFL and GCC indices was characteristic of all groups of MS patients with and without ON compared to controls. The damage of GCC was greater in patients with ON. The inverse correlation was found between the indices studied and the level of patient's disability. The study of GCC and RNFL thickness can be used to describe and characterize the level of axonal damage in MS and for objectification of neurodegenerative process in studies on neuroprotection and neuroreparation.

Key words: multiple sclerosis, optic neuritis, diagnostics, spectral optical coherence tomography, macular ganglion cell complex.

Исследования нейродегенерации при рассеянном склерозе (РС) показали, что у пациентов наблюдаются очаговые (в очагах воспаления и демиелинизации) и диффузные (в «кажущемся нормальным» белом и сером веществе) процессы дегенеративных изменений нервной ткани. Именно с диффузными дегенеративными изменениями связыва-

ют неуклонное прогрессирование заболевания с нарастанием неврологического дефицита. Механизмы повреждения нервных волокон и клеток при РС сложны и не окончательно изучены. Понимание механизмов, приводящих к накоплению неврологического дефицита, позволит разработать дополнительные методы терапии РС, так как существующая в

настоящий момент иммуномодулирующая противовоспалительная терапия не позволяет полностью остановить прогрессирование заболевания.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является неинвазивным методом оценки толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Предполагается, что оценка степени повреждения сетчатки позволит мониторировать повреждение нервной ткани при РС и в других отделах ЦНС. ОКТ создает картину СНВС, состоящего из аксонов ганглиозных клеток, формирующих зрительный нерв, хиазму и зрительный тракт [7, 13]. Поскольку в пределах сетчатой оболочки эти аксоны не покрыты миелином, СНВС представляется оптимальным структурным объектом для наблюдения и изучения процесса нейродегенерации, нейропротекции и, возможно, даже нейрорепарации. В отличие от перипапиллярной зоны, где СНВС состоит из аксонов, макула содержит еще и значительную долю нейронов комплекса ганглиозных клеток (КГК) сетчатки (около 34% всего объема макулы) [3]. В проведенных по этой теме исследованиях при РС основное внимание было уделено изучению состояния СНВС [2, 4, 6, 8, 14] и общей толщине сетчатки в макуле [3, 5, 12, 13].

Новое поколение оптических когерентных томографов, спектральные (С-ОКТ), отличается от предыдущих приборов лучшим разрешением получаемых изображений. Один из таких приборов, RTVue-100 OCT (Optovue, Inc., Fremont, CA), имеет программное обеспечение, позволяющее выделять КГК сетчатки, который включает в себя дендриты, аксоны и тела ганглиозных клеток сетчатки [1] и позволяет более детально оценить толщину этих структур без влияния внешних слоев сетчатки, изменение которых при РС отмечено лишь в малой степени [11]. Отдельное изучение внутренних слоев сетчатки в макуле, впервые проведенное нами [1], позднее описано только в одной публикации S. Saidha и соавт. [11], доступной on-line. Авторы использовали другой С-ОКТ, позволяющий изучать комплекс, объединяющий лишь две анатомические структуры — тела и дендриты ганглиозных клеток в макуле, без их аксонов. Данная работа является продолжением ранее опубликованных нами материалов [1].

Целью настоящего исследования было изучение параметров СНВС и КГК при РС, выявление ассоциации между этими показателями и клиническим состоянием пациентов для оценки перспектив использования данного метода для мониторинга тяжести заболевания и выраженности нейродегенеративного процесса.

Материал и методы

Обследовали пациентов, находящихся под наблюдением в Московском городском центре рассеянного склероза (МГЦРС) в 2010—2011 гг.

Наблюдали 83 пациентов в возрасте от 18 до 62 лет (средний — $36,21 \pm 10,6$ года) с достоверным диагнозом РС по критериям Мак Дональда (2005).

30 здоровых, соответствующие по полу и возрасту пациентам с РС, составили группу контроля.

Преобладали пациенты с ремиттирующим РС — 75 (90%) человек, 8 больных имели вторично-прогрессирующее течение РС.

В исследование не включались пациенты с выраженным нистагмом, с недостаточно прозрачными средами, перенесшие оптический неврит (ОН) в течение последних 3 мес, а также имеющие сопутствующие заболевания сетчатки и зрительного нерва.

Пациенты проходили полное неврологическое обследование, ретроспективно анализировали их истории болезни. Оба глаза каждого пациента подвергались имиджинговому обследованию на С-ОКТ (при этом офтальмологи не располагали данными о неврологическом статусе пациентов).

В группе пациентов с РС преобладали женщины — 50 (60,2%) человек. Средний уровень EDSS всех пациентов составлял $2,77 \pm 1,21$ балла, длительность заболевания была от 1 года до 26 лет (средняя — $7,66 \pm 5,96$ года). Большинство (73%) пациентов с РС получали на момент обследования терапию препаратами, изменяющими течение РС — ПИТРС (бета-интерфероны и глатирамера ацетат).

Для проведения анализа все больные РС были разделены на 2 группы: 1-я группа включала 48 пациентов, имеющих в анамнезе ОН как в виде первого проявления заболевания, так и развившегося позже на фоне текущего РС; сюда вошли пациенты с односторонними (30 человек) и двухсторонними (18) ОН; парные глаза пациентов с односторонним ОН исключались из анализа; 2-я группа — 35 пациентов, не имевших документированных указаний на перенесенные ОН.

ОКТ проводили на приборе RTVue-100 OCT (Optovue, Inc., Fremont, CA) по соответствующим протоколам (протоколы ONH и 3D Disc, GCC). В ходе исследования исключались сканы с грубыми артефактами от мелких движений глаз (нистагма) и с низким уровнем сигнала (анализировались только сканы, у которых индекс силы сигнала был выше 45), так как это могло повлиять на точность определения границ слоев сетчатки. Если при повторных сканированиях так и не удавалось получить сканы приемлемого качества, данный глаз исключался из исследования. В протоколе исследования параметров головки зрительного нерва (ONH) изучали следующие показатели: отношение площади экскавации к площади диска зрительного нерва (C/D Area Ratio), площадь нейроретинального пояса (Rim area), расчетный объем нейроретинального пояса (Rim Volume) и среднюю толщину СНВС (RNFL Avg.). В протоколе исследования КГК сетчатки (GCC) исследовали 3 показателя: среднюю толщину

КГК (Avg. GCC), объем фокальной потери (FLV) и объем глобальной потери (GLV).

Статистическая обработка результатов производилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 13.0, версия для Microsoft Windows 7.

Результаты и обсуждение

Пациенты всех трех групп (больные РС и контрольная группа) были однородны по возрасту и полу. Пациенты 1-й и 2-й групп достоверно не различались по тяжести (уровню инвалидизации) и длительности РС (табл. 1).

Исследование СНВС и КГК в этих группах показало, что в группе здоровых перипапиллярные нервные волокна имеют максимальную толщину ($109,65 \pm 8,34$ мкм), у пациентов с ОН в анамнезе толщина СНВС достоверно снижена ($p < 0,00001$ по критерию Манна—Уитни) по сравнению с нормой (табл. 2 и 3), наиболее наглядно для показателя RNFL Avg. (рис. 1). В то же время у пациентов с РС, не имеющих в анамнезе клинических проявлений ОН (2-я группа), толщина СНВС также оказалась достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,00001$). При сравнении этого параметра между 1-й и 2-й группами существенной разницы выявлено не было ($p = 0,08$), что свидетельствует о том, что у всех пациентов с РС вне зависимости от наличия в анамнезе клинических проявлений ОН наблюдается значительное уменьшение толщины СНВС.

При оценке средней толщины КГК было установлено, что этот показатель у пациентов достоверно отличается от такового в группе контроля (табл. 3).

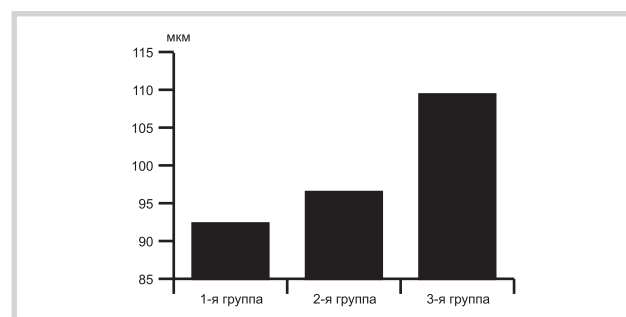


Рис. 1. Показатель СНВС в разных группах пациентов.

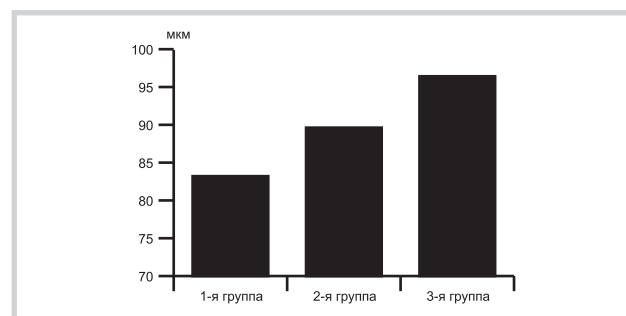


Рис. 2. Показатель КГК в разных группах пациентов.

При этом было выявлено достоверное отличие пациентов 1-й группы от пациентов 2-й группы — у пациентов, перенесших ОН, этот показатель был достоверно ниже (рис. 2).

Для определения ассоциаций изменений КГК с истончением СНВС проанализирована корреляционная связь наиболее информативных показателей, характеризующих эти анатомические структуры: GCC Avg. и RNFL Avg. (рис. 3). Коэффициент кор-

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика обследованных

Параметр	1-я группа (с ОН)	2-я группа (без ОН)	3-я группа (контроль)
Число обследованных	48	35	30
Количество глаз	66	70	45
Соотношение женщин и мужчин	28/20	22/13	12/18
Средний возраст, годы	35,29 ± 9,5	36,83 ± 9,98	37,0 ± 12,5
Длительность заболевания, годы	7,77 ± 6,17	8,0 ± 5,47	—
EDSS, баллы	2,74 ± 1,33	2,88 ± 1,22	—
Острота зрения, ед. (min, max)	1,0 (0,7—1,0)	1,0 (1,0—1,0)	1,0 (1,0—1,0)

Таблица 2. Показатели СНВС и КГК у обследованных

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
RNFL Avg., мкм	92,68 ± 14,8 (58,34—119,11)	97,03 ± 11,76 (72,69—116,96)	109,65 ± 8,34 (93,74—123,12)
GCC Avg., мкм	83,13 ± 10,05 (59,75—100,29)	89,79 ± 8,84 (70,68—112,2)	97,21 ± 5,49 (86,92—107,88)

Таблица 3. Сравнение групп по показателям СНВС и КГК (критерий Манна—Уитни)

Показатель	Парное сравнение 1-й и 2-й групп	Парное сравнение 1-й и 3-й групп	Парное сравнение 2-й и 3-й групп
RNFL Avg.	$p = 0,08$	$p < 0,000001$	$p < 0,000001$
GCC Avg.	$p < 0,0001$	$p < 0,000001$	$p < 0,000001$

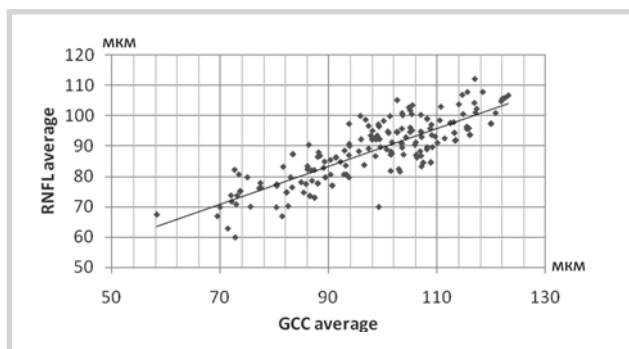


Рис. 3. Корреляционная связь показателей GCC Avg. (по оси абсцисс, мкм) и RNFL Avg. (по оси ординат, мкм).

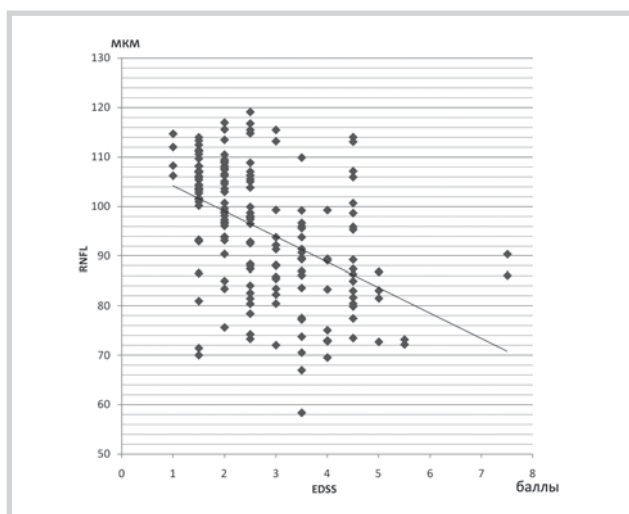


Рис. 4. Корреляция толщины СНВС (по оси ординат, мкм) и тяжести РС по данным EDSS (по оси абсцисс, баллы).

реляции, полученный с помощью непараметрического метода Спирмена, составляет $r=0,7956$ ($p<0,0001$), показал наличие сильной положительной корреляции между ними.

Полученные результаты убедительно демонстрируют значимость протокола исследования КГК в характеристике состояния нейронов сетчатой оболочки глаза при РС. Есть основания полагать, что при этом заболевании изменения КГК выявляются несколько раньше, чем изменение СНВС.

Более тяжелые пациенты с РС имели более значительную атрофию СНВС и КГК — была выявлена отрицательная связь уровня инвалидизации пациента, оцениваемого по шкале EDSS, и параметров оценки клеток сетчатки: коэффициент корреляции по Спирмену $r=-0,519$, $p<0,0001$ для RNFL Avg. к EDSS; $r=-0,41$, $p<0,00001$ для GCC Avg. к EDSS (рис. 4 и 5). Это позволяет сделать предположение о том, что толщина СНВС и КГК отражает степень аксонального повреждения при РС [3]. По данным литературы, показатели изменения толщины сет-

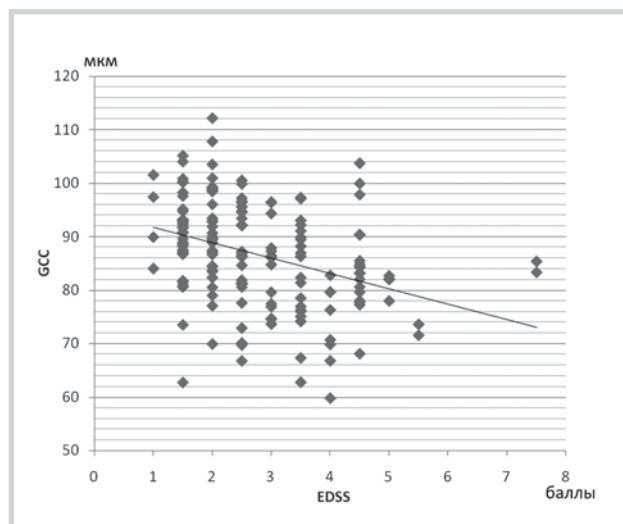


Рис. 5. Корреляция толщины КГК (по оси ординат, мкм) и тяжести РС по данным EDSS (по оси абсцисс, баллы).

чатки при ОКТ ассоциированы со степенью повреждения аксонов, выявляемых другими методами неинвазивного изучения нейродегенерации при РС — магнитно-резонансно-томографических методик оценки атрофии мозга [5], в том числе метода переноса намагниченности [14].

Корреляции показателей состояния сетчатки с длительностью заболевания, а также с клинической активностью РС получено не было.

Таким образом, в обследованной когорте пациентов было зарегистрировано значительное снижение толщины СНВС и КГК у всех пациентов с РС по сравнению со здоровыми обследованными как при наличии предшествующих эпизодов ОН, так и без них. В то же время степень повреждения КГК оказалась выше у пациентов, перенесших ОН. Отмечена отрицательная зависимость показателей сетчатки и уровня инвалидизации пациента. В отличие от проведенных ранее исследований [10], в нашем исследовании с помощью нового поколения С-ОКТ проведено изучение состояния толщины КГК, корреляции этого параметра с другими характеристиками сетчатки и клиническим состоянием пациентов. В настоящий момент отсутствует четкое представление о механизмах повреждения аксонов сетчатки при РС, однако последние данные патоморфологических исследований свидетельствуют в пользу сочетания процессов воспаления и дегенерации [7, 9]. Исследования толщины СНВС и КГК позволяют охарактеризовать выраженность аксонального повреждения при РС и могут рассматриваться как метод объективизации нейродегенеративного процесса, необходимой для изучения нейропротекции и нейрорепарации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян В.С., Бойко А.Н., Давыдовская М.В. и др. Нейроархитектоника сетчатки при рассеянном склерозе: диагностические возможности оптической когерентной томографии (предварительные результаты). Офтальмология 2011; 1: 8: 32—36.
2. Albrecht P., Frohlich R., Hartung H.P. et al. Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis. J Neurol 2007; 254: 1595—1596.
3. Burkholder B.M., Osborne B., Loguidice M.J. et al. Macular volume by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. Arch Neurol 2009; 66: 1366—1372.
4. Costello F., Hodge W., Pan Y.I. et al. Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. J Neurol Sci 2009; 281: 74—79.
5. Dorr J., Wernecke K.D., Bock M. Association of retinal and Macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. Plos One 2011; 6: 1—6.
6. Fisher J.B., Jacobs D.A., Markowitz C.E. et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. Ophthalmology 2006; 113: 324—332.
7. Frohman E.M., Fujimoto J.G., Frohman T.C. et al. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. Nat Clin Pract Neurol 2008; 4: 664—675.
8. Gordon-Lipkin E., Chodkowski B., Reich D.S. et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. Neurology 2007; 69: 1603—1609.
9. Green A.J., McQuaid S., Hauser S.L. et al. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. Brain 2010; 133: 1591—1601.
10. Lamirel C., Newman N.J., Bioussé V. Optical Coherence Tomography in optic neuritis and multiple sclerosis. Rev Neurol 2010; 166: 978—986.
11. Saidha S., Syc S.B., Durbin M.K. et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. Mult Scler 2011 [Epub ahead of print].
12. Siepmann T.A.M., Bettink-Remeijer M.W., Hintzen R.Q. Retinal nerve fiber layer thickness in subgroup of multiple sclerosis, measured by optical coherence tomography and scanning laser polarimetry. J Neurol 2010; 257: 1654—1660.
13. Trip S.A., Schlottmann P.G., Jones S.J. et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. Ann Neurol 2005; 58: 383—391.
14. Trip S.A., Schlottmann P.G., Jones S.J. et al. Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis: evidence that axonal loss is a substrate of MRI- detected atrophy. NeuroImage 2006; 31: 286—293.