

А.В. Коваленко, Г.Н. Бисага,
Б.Л. Гаврилюк, И.Ю. Коваленко

Диагностическая информативность зрительных вызванных потенциалов у пациентов с рассеянным склерозом без оптического неврита в анамнезе

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены данные об информативности зрительных вызванных потенциалов на реверсивный шахматный паттерн у пациентов с рассеянным склерозом без оптического неврита в анамнезе. Установлено, что у большинства пациентов с рассеянным склерозом без оптического неврита в анамнезе (не имеющих жалоб на снижение зрения и без патологии при стандартном нейроофтальмологическом обследовании) имеются характерные изменения при исследовании зрительных вызванных потенциалов на реверсивный шахматный паттерн в виде повышенной истоцаемости функций зрительного анализатора, увеличения латентности пика P_{100} (64,4%), снижения амплитуды (61%), изменения формы комплекса $N_{75}P_{100}N_{145}$ (54,2%). Важным признаком, подтверждающим патологию, является межкокулярная разность по латентности или амплитуде комплекса $N_{75}P_{100}N_{145}$, даже если абсолютные значения этих параметров не выходят за границы нормы. Показано, что зрительные вызванные потенциалы на реверсивный шахматный паттерн обладают высокой чувствительностью и специфичностью в ранней диагностике изменений зрительного анализатора у пациентов с рассеянным склерозом. Это позволяет выявить демиелинизацию и аксональную дегенерацию зрительного нерва на субклинической стадии рассеянного склероза (даже у пациентов без оптического неврита) и провести мониторинг патологического процесса, дополняя другие методы функционального исследования сетчатки и зрительного нерва.

Ключевые слова: рассеянный склероз, зрительный анализатор, оптический неврит, зрительные вызванные потенциалы, амплитуда, латентность, зрительные функции, аксональная и нейрональная дегенерация, демиелинизация, диагностика.

Введение. Высокий уровень заболеваемости рассеянным склерозом (РС) в Северо-западном регионе, большая стоимость медицинских затрат на лечение и реабилитацию больных, экономические потери общества в целом из-за отстранения лиц молодого трудоспособного возраста от процесса материального производства обуславливают повышенное внимание исследователей к вопросу углубленного изучения клинических проявлений и патогенетических механизмов РС [2, 5, 9]. Современные методики томографии и тонкие патоморфологические исследования показали, что повреждения центральной нервной системы при РС носят как очаговый, так и диффузный характер уже на ранних этапах болезни, что приводит к повреждению большого числа аксонов, включая аксоны зрительного нерва, даже при отсутствии оптического неврита (ОН) в анамнезе [1, 3, 5, 6, 8]. Нарушение функций зрения проявляется в дебюте РС примерно в половине случаев и достигает почти 90% в развернутой стадии заболевания [5, 6, 8, 10, 11]. Максимально раннее выявление вовлечения зрительного анализатора в патологический процесс позволит осуществить диагностику РС на самой начальной стадии, своевременно назначить патогенетическую терапию и избежать быстрого прогрессирования иммунопатологического процесса и инвалидизации [2, 12, 15, 17].

Цель исследования. Повысить эффективность диагностики субклинических зрительных нарушений у пациентов с РС без ОН в анамнезе.

Материалы и методы. Обследовано 86 пациентов (30 мужчин и 56 женщин) с достоверным диагнозом рецидивированно-ремиттирующего РС в соответствии с критериями W.I. McDonald [14, 16] и тяжестью заболевания по шкале инвалидизации J. Kurtzke [13] от 1,0 до 5,0 баллов ($2,5 \pm 1,5$). Возраст пациентов от 18 до 55 лет ($36,7 \pm 8,5$). Учитывая, что в большинстве случаев вовлечение зрительного анализатора в патологический процесс при ремиттирующем РС протекает в субклинической форме, были отобраны пациенты с высокой остротой зрения (с коррекцией по таблице Головина – Сивцева 0,8–1,0), и нормальными полями зрения по данным кинетической периметрии. Пациенты РС были выделены в 2 группы: с ОН в анамнезе (27 человек) и без него (59); последняя группа разделена на подгруппы в зависимости от длительности заболевания: до 5 лет (35); от 5 до 10 (11); более 10 лет (13).

Проведено комплексное нейроофтальмологическое обследование (визометрия по таблицам Головина – Сивцева, биомикроскопия, периметрия кинетическая и статическая, оценка контрастной чувствительности, офтальмоскопия). Для оценки зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на реверсивный шахматный паттерн

(РШП) использовали многофункциональный компьютерный комплекс «Нейро-МВП» («НейроСофт», Иваново) с одноканальным и двухканальным методом регистрации ЗВП по международной схеме 10–20%, проводилась монокулярная стимуляция полного поля с фиксацией взгляда на центральную точку. Частота реверсии обращения шахматных паттернов 1–2 Гц, размер ячейки паттерна 24–52 минуты (измеряется углом зрения) с последующим анализом показателей латентности, амплитуды и формы пика P100 ЗВП. Исследование проводилось с оптимальной коррекцией для дали с целью исключения влияния рефракционного фактора и получения максимальной амплитуды ответа.

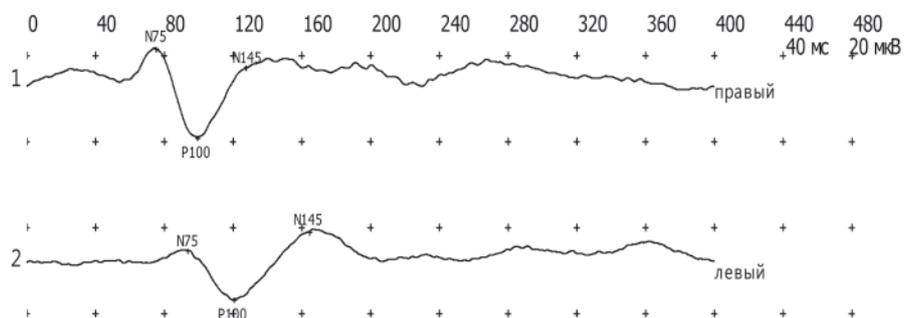
Результаты и их обсуждение. Исследование ЗВП РШП у 74,4% обследуемых (86) выявило увеличение латентного периода компонента P₁₀₀ ЗВП от 10 до 60 мс по сравнению с верхней границей нормативных значений (рис. 1).

По результатам непараметрического дисперсионного анализа с расчетом критерия Kruskal Wallis test выявлена зависимость показателей латентности ЗВП от длительности РС и наличия ОН в рассматриваемых группах пациентов (H=50,2; p<0,001). У пациентов с ОН в анамнезе (рис. 2) независимо от длительности РС регистрировали увеличение латентности комплекса P₁₀₀ ЗВП у 26 из 27 (96,3%), которое сочеталось со снижением амплитуды у 26 (96,3%) и раздвоением комплекса P₁₀₀ у 23 (85,2%).

Аналогичные изменения были у пациентов без ОН при длительности РС более 10 лет (13 человек): увеличение латентности комплекса P₁₀₀ ЗВП у 12 (92,3%), сочетающееся со снижением амплитуды в 100% и в 92,3% с раздвоением комплекса P₁₀₀. Данные изменения выявлены и в группе с длительностью РС до 5 лет (35 человек): увеличение латентности комплекса P₁₀₀ ЗВП и снижение амплитуды у 17 (58,6%), раздвоение комплекса P₁₀₀ у 15 (42,9%). При длительности РС от 5 до 10 лет (11 человек): изменение латентности комплекса P₁₀₀ ЗВП у 9 (81,9%), уменьшение амплитуды – у 6 (54,5%) и изменение комплекса – у 5 (45,5%). При этом раздвоение комплекса P₁₀₀ (W-форма) и уменьшение амплитуды регистрировали как при замедленной, так и при нормальной латентности комплекса P₁₀₀ ЗВП (рис. 3).

При РС у пациентов отмечена повышенная истощаемость зрительных функций. При анализе комплекса N₇₅ P₁₀₀ N₁₄₅ ЗВП РШП выявлено снижение амплитудных показателей и увеличение латентности пиков. В конце исследования показатели были ниже по сравнению с результатами, выполненными в начале исследования (рис. 4).

Субклиническое поражение зрительного нерва при РС встречается достаточно часто (76,8%). У больных РС без клинических проявлений со стороны органа зрения и нормальной картиной при традиционном офтальмологическом обследовании выявлены патологические знаки на ЗВП РШП, что свидетельствует о вовлеченности зрительного пути в патологический



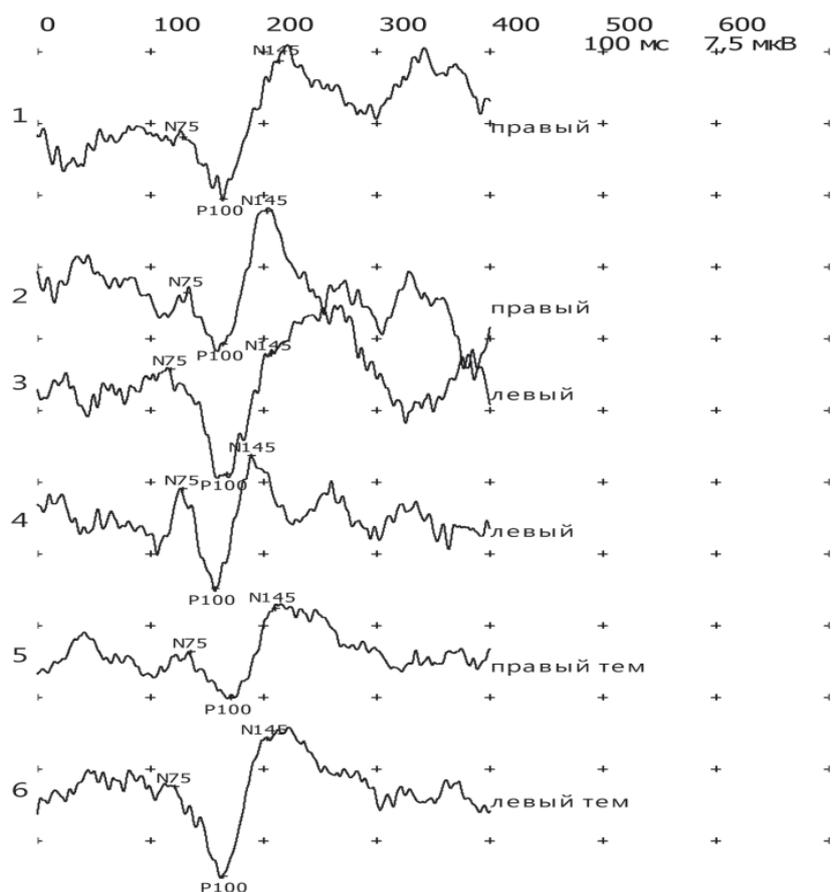
Латентности

№ регистрации и отведение	Компонент	Латентный период, мс	Норма, мс	Отклонение от нормы, %	Сторона стимула	Стимул, мин
1 – Oz–Cz	N75	74,6	75,0	норма	правая	36
	P100	99,5	102	норма		
	N145	128	145	-11,7		
2 – Oz–Cz	N75	93,7	75,0	+24,9	левая	36
	P100	121	102	+18,3		
	N145	165	145	+13,5		

Амплитуды

№ регистрации и отведение	Компонент	Латентный период, мс	Норма, мс	Отклонение от нормы, %	Сторона стимула	Стимул, мин
1 – Oz–Cz	N75-P100	20,6	9,8	+111	правая	36
	P100-N145	16,1	8,4	+91,3		
2 – Oz–Cz	N75-P100	11,3	9,8	норма	левая	36
	P100-N145	15,8	8,4	+88,7		

Рис. 1. ЗВП РШП на стимул 36' у пациента С., 27 лет с длительностью РС 1 год и ОН левого глаза в анамнезе, острота зрения на обоих глазах 1,0. Латентность пика P100 на правом глазу 99,5 мс, на левом увеличена до 121 мс, амплитуда и форма компонента P₁₀₀ не изменены. Межполушарная асимметрия 18%



Латентности

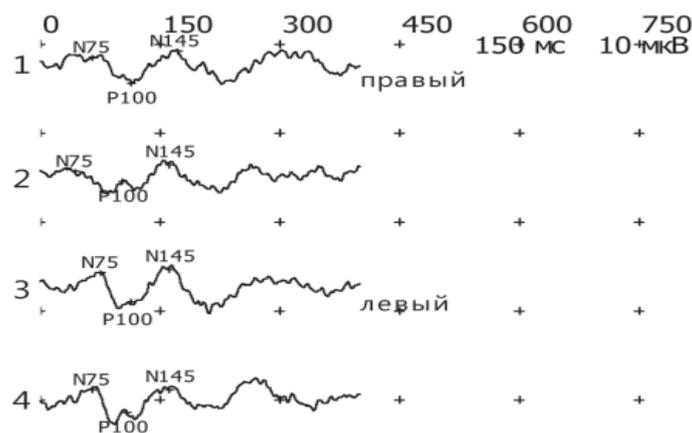
№ регистрации и отведение	Компонент	Латентный период, мс	Норма, мс	Отклонение от нормы, %	Сторона стимула	Стимул, мин
1 – Oz–Cz	N75	130	75,0	+72,9	правая	24
	P100	163	102	+59,5		
	N145	213	145	+46,9		
2 – Oz–Cz	N75	132	75,0	+76,4	правая	52
	P100	163	102	+59,5		
	N145	201	145	+38,7		
3 – Oz–Cz	N75	116	75,0	+55,2	левая	24
	P100	165	102	+62,1		
	N145	205	145	+41,4		
4 – Oz–Cz	N75	127	75,0	+69,3	левая	52
	P100	156	102	+53,0		
	N145	189	145	+30,5		
5 – Oz–Cz	N75	134	75,0	+78,2	правая	24
	P100	169	102	+66,0		
	N145	209	145	+44,2		
6 – Oz–Cz	N75	120	75,0	+60,5	левая	24'
	P100	164	102	+60,8		
	N145	201	145	+38,7		

Амплитуды

№ регистрации и отведение	Компонент	Латентный период, мс	Норма, мс	Отклонение от нормы, %	Сторона стимула	Стимул, мин
1 – Oz–Cz	N75-P100	6,4	9,8	-34,4	правая	24
	P100-N145	14,4	8,4	+71,2		
2 – Oz–Cz	N75-P100	5,3	9,8	-45,5	правая	52
	P100-N145	13,8	8,4	+64,6		
3 – Oz–Cz	N75-P100	10,9	9,8	норма	левая	24
	P100-N145	12,5	8,4	норма		
4 – Oz–Cz	N75-P100	10,5	9,8	норма	левая	52
	P100-N145	13,9	8,4	+65,8		
5 – Oz–Cz	N75-P100	4,7	9,8	-52,1	правая	24

	P100-N145	9,4	8,4	норма		
6 – Oz–Cz	N75-P100	9,3	9,8	норма	левая	24
	P100-N145	14,3	8,4	+70,3		

Рис. 2. ЗВП РШП на стимулы 24' и 52' у пациента С., 27 л. с РС длительностью 14 лет, с двухсторонним ОН в анамнезе, острота зрения на обоих глазах 0,9, периферические поля в норме. Латентность пика P₁₀₀ значительно увеличена на обоих глазах (163–169 мс на правом глазу, 156–164 мс на левом глазу), отмечается изменение формы комплекса N₇₅P₁₀₀N₁₄₅



Латентность

№ регистрации и отведение	Компонент	Латентный период, мс	Норма, мс	Отклонение от нормы, %	Сторона стимула	Стимул, мин
1 – Oz–Cz	N75	65,6	75,0	-12,5	правая	24
	P100	114	102	+12,1		
	N145	169	145	+16,4		
2 – Oz–Cz	N75	41,3	75,0	-45,0	правая	52
	P100	103	102	(N)		
	N145	161	145	+11,2		
3 – Oz–Cz	N75	73,1	75,0	норма	левая	24
	P100	111	102	норма		
	N145	161	145	+11,2		
4 – Oz–Cz	N75	63,8	75,0	-15,0	левая	52
	P100	107	102	норма		
	N145	161	145	+11,2		

Амплитуда

№ регистрации и отведение	Компонент	Латентный период, мс	Норма, мс	Отклонение от нормы, %	Сторона стимула	Стимул, мин
1 – Oz–Cz	N75-P100	2,8	9,8	-71,3	правая	24
	P100-N145	3,6	8,4	-57,3		
2 – Oz–Cz	N75-P100	1,1	9,8	-88,4	правая	52
	P100-N145	2,1	8,4	-74,6		
3 – Oz–Cz	N75-P100	3,3	9,8	-66,3	левая	24
	P100-N145	3,9	8,4	-53,6		
4 – Oz–Cz	N75-P100	2,4	9,8	-75,7	левая	52
	P100-N145	2,6	8,4	-68,7		

Рис. 3. ЗВП РШП на стимулы 24' и 52' у пациента Б., 21 г. с РС длительностью 2 года без истории ОН, острота зрения на обоих глазах 1,0, периферические и центральные поля зрения в норме. Латентность пика P₁₀₀ в норме, снижена амплитуда на 53–88%, W-подобная форма компонента P₁₀₀

процесс на субклинической стадии заболевания. Следовательно, зрительные функции, регистрируемые при традиционном офтальмологическом обследовании, полностью не отражают функционального состояния зрительного нерва.

ЗВП РШП является чувствительным методом для обнаружения признаков демиелинизации и аксонопатии (нейродегенерации) на ранней стадии

заболевания РС, даже без ОН. Увеличение времени латентности и изменение амплитудных параметров ЗВП у пациентов без ОН в анамнезе, можно объяснить диффузной демиелинизацией и аксональной нейродегенерацией, которая имеет место при хроническом вялотекущем воспалительно-дегенеративном процессе, характерном для РС [1, 5, 6, 8, 9]. Традиционно нейродегенерацию считали вторичной по отношению

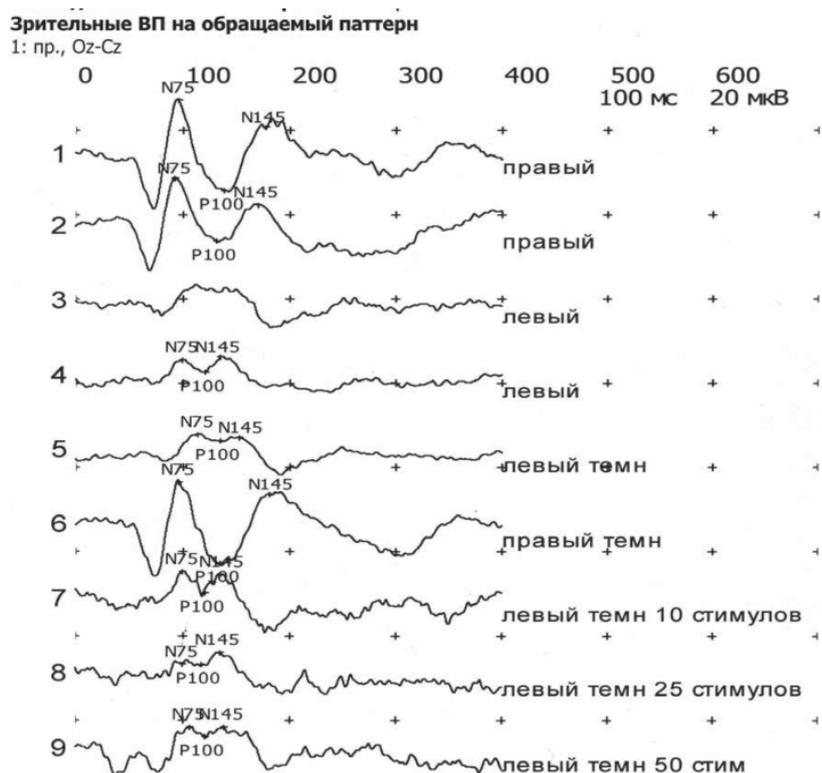


Рис. 4. ЗВП РШП со стимулами 24' и 52' у пациента З., 24 г. с РС и ОН левого глаза в анамнезе (признаки умеренного увеличения латентности пика P100, снижена амплитуда слева, комплекс $N_{75}P_{100}N_{145}$ нечеткий, W-подобная форма компонента P_{100} , отмечена повышенная истощаемость)

к воспалению и демиелинизации, однако в настоящее время стало очевидно, что утрата нейронов и их отростков опосредуется многими механизмами, возникает и продолжается даже при отсутствии активного воспаления. В развитии нейродегенерации, помимо утраты защитной функции миелина, играют роль иммуноопосредованные нейротоксичность, нарушение трофической поддержки, повреждение митохондрий, метаболические сдвиги, внутриклеточные изменения и другие факторы [7, 9]. Изменения со стороны проводящих путей зрительного анализатора нарастают по мере прогрессирования заболевания. У большинства пациентов с РС без ОН в анамнезе (не имеющих жалоб на зрение и без патологии при стандартном нейроофтальмологическом обследовании) выявлены характерные изменения при исследовании ЗВП РШП в виде увеличения латентности пика P100 (64,4%), снижения амплитуды (61%) и изменения формы комплекса $N_{75}P_{100}N_{145}$ (54,2%). При оценке параметров выполненного исследования следует всегда обращать внимание на снижение амплитуды ЗВП, W-подобную форму волны P100, повышенную истощаемость функций зрительного анализатора и межкокулярную разность. Ответы в норме при стимуляции левого и правого глаза мало различаются, и по статистике эти различия в среднем составляют 3 мс, а межкокулярная разность по латентности пика P100 не превышает в норме 5–6 мс. Наличие межкокулярной разности по латентности или амплитуде является важ-

ным признаком при установлении наличия патологии, даже если абсолютные значения этих параметров не выходят за границы нормы [3, 4]. Наличие устойчивой межполушарной асимметрии со снижением амплитуды или увеличением латентности пика P100 в одном полушарии при стимуляции как левого, так и правого глаза больше 30% может говорить о постхиазмальном уровне поражения.

Представляет интерес возможность повышения чувствительности ЗВП РШП в диагностике РС: уменьшение размеров поля зрения, уменьшение или увеличение размеров клетки, уменьшение яркости монитора, засвет полуполей, применение при реверсии цветных или других паттернов, различных видов решеток, увеличение частоты стимуляции, регистрация ответов после гипервентиляции, выделение ответов при температурных нагрузках (гипертермии) и др. Зрительные ответы, генерируемые на резкое изменение контраста – шахматный паттерн, значительно стабильнее по своей конфигурации и более точно отражают функции зрительной системы, чем ЗВП на светодиодную вспышку. Однако при обследовании больных с низкой остротой зрения (при 0,1 или при сотых зрения), а также больных с невозможностью фиксации взгляда (нистагм) необходимо использовать ЗВП на светодиодную вспышку [4].

Преимущество ЗВП по сравнению с другими методами диагностики РС – высочайшая чувствительность в определении «немых» очагов, т.е. электрофизиоло-

гических изменений в белом веществе, не сопровождающихся неврологическими симптомами, а также объективность и неинвазивность метода. Электрофизиологически демиелинизация при проведении ЗВП проявляется замедлением проведения в пораженных волокнах зрительного пути. Зрительные ответы, генерируемые на резкое изменение контраста, значительно стабильнее по своей конфигурации и более точно отражают функции зрительной системы.

Кроме использования в диагностике, ЗВП применяются для изучения патофизиологических механизмов демиелинизации, мониторинга состояния мозга в процессе экзогенного и эндогенного воздействия на организм и, в частности, в процессе лечения.

Заключение. При углубленном офтальмологическом обследовании с использованием современного офтальмологического оборудования даже в отсутствие в анамнезе ОН можно выявить субклиническое вовлечение зрительного анализатора в патологический нейродегенеративный процесс на ранней стадии заболевания РС. Это позволит своевременно назначить патогенетическую терапию и избежать быстрого прогрессирования иммунопатологического процесса и инвалидизации пациентов.

Таким образом, установлены: высокая чувствительность ЗВП РШП в диагностике аксональной дегенерации и демиелинизации зрительного нерва при РС даже при отсутствии жалоб пациента на снижение зрения; возможность объективного анализа и мониторинга патологического процесса и оценки эффективности патогенетической терапии РС.

Литература

- Бисага, Г.Н. Морфологические особенности очагов демиелинизации в коре головного мозга при рассеянном склерозе / Г.Н. Бисага [и др.] // Неврол. вестн. им. В.М. Бехтерева. – 2010. – Т. 42, вып. 1 – С. 127–128.
- Бойко, А.Н. Современные подходы к лечению рассеянного склероза / А.Н. Бойко, И.Е. Гусев // Неврол. вестн. им. В.М. Бехтерева. – 2010. – Т. 42, вып. 1 – С. 156–157.
- Гнездицкий, В.В. Изменения вызванных потенциалов в диагностике рассеянного склероза / В.В. Гнездицкий [и др.] // Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. – М.: Миклош, 2004. – С. 344–356.
- Гнездицкий, В.В. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство) / В.В. Гнездицкий, О.С. Корефина. – Иваново: «ПресСто», 2011. – 532 с.
- Коваленко, А.В. Оптическая когерентная томография – новый объективный метод диагностики аксональной дегенерации зрительной системы при рассеянном склерозе / А.В. Коваленко [и др.] // Нейроиммунология – 2011. – Т. 9, № 1–2. – С. 33–39.
- Коваленко, А.В. Патоморфологические изменения зрительного нерва и хиазмы при рассеянном склерозе / А.В. Коваленко [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2011. – № 3 (35). – С. 126–132.
- Хайбуллин, Т.И. Патогенетическая гетерогенность рассеянного склероза: ключ к пониманию клинического полиморфизма заболевания и разработке индивидуализированной терапии / Т.И. Хайбуллин [и др.] // Неврол. вестн. – 2010. – Т. 42, вып. 1. – С. 54–65.
- Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М.: МЕД пресс-информ, 2010. – 272 с.
- Bar-Or, A. The immunology of multiple sclerosis / A. Bar-Or // Semin. neurol. – 2008. – Vol. 28, № 1 – P. 29–45.
- Garcia-Martin, E. Progressive changes in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis / E. Garcia-Martin [et al.] // Eur. j. ophthalmol. – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 167–173.
- Green, A.J. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration / A.J. Green [et al.] // Brain. – 2010. – Vol. 133, № 6. – P. 1591–1601.
- Jenkins, T.M. Diagnosing and managing multiple sclerosis / T.M. Jenkins, A.J. Thompson // Practitioner. – 2009. – Vol. 253, № 2, 3. – P. 25–30.
- Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J.F. Kurtzke // Neurology. – 1983. – Vol. 33, № 11. – P. 1444–1452.
- McDonald, W.I. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis / W.I. McDonald [et al.] // Ann. neurol. – 2001. – Vol. 50, № 1. – P. 121–127.
- Osborne, B.J. Optic neuritis and risk of MS: differential diagnosis and management / B.J. Osborne, N.J. Volpe // Cleve clin. j. med. – 2009. – Vol. 76, № 3. – P. 181–190.
- Polman, C.H. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria» / C.H. Polman [et al.] // Annals of neurology – 2005. – Vol. 58, № 6. – P. 840–846.
- Roodhooft, J.M. Ocular problems in early stages of multiple sclerosis / J.M. Roodhooft // Bull. soc. belge ophthalmol. – 2009. – Vol. 313. – P. 65–68.

A.V. Kovalenko, G.N. Bisaga, B.L. Gavriliuk, I.Yu. Kovalenko

Diagnostic value of visual evoked potentials study in multiple sclerosis patients without history of optic neuritis

Abstract. The data of reversible chess-board pattern visual evoked potentials value in multiple sclerosis patients without optic neuritis history are presented. We found that most multiple sclerosis patients without visual complaints and abnormalities in the standard neuro-ophthalmic examination revealed in visual evoked potentials on reversible chess-board pattern characteristic increased fatigability of visual analyzer functions, increased latency of P100 peak (64,4%), reduced amplitude (61%) and changes in N75P100N145 complex (54,2%). The presence of interocular latency or amplitude asymmetry in N75P100N145 complex is an important indicator of the disease, even if the absolute values of these parameters are within the normal range. We conclude that the visual evoked potential on reversible chess-board pattern provides high sensitivity and specificity in detecting visual function abnormalities in multiple sclerosis patients. The method can detect demyelination and axonal degeneration of the optic nerve at subclinical stage of multiple sclerosis, even in patients without optic neuritis, and allows carrying out monitoring of pathologic process, adding other methods of functional examination of the retina and optic nerve.

Key words: multiple sclerosis, visual analyser, optic neuritis, visual evoked potentials, amplitude, latency, visual function, axonal and neuronal degeneration, subclinical demyelination, diagnosis.

Контактный телефон: +7(911)987-06-91; e-mail: kovalenko.angel@yandex.ru