

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

НАИДА АРИФ кызы НЕСРУЛЛАЕВА

**КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
АКСОНАЛЬНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ И РЕМИЕЛИНИЗАЦИИ
У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ
С ОПТИЧЕСКИМ НЕВРИТОМ В ДЕБЮТЕ**

3223.01 – Нервные болезни

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

БАКУ – 2015

Работа выполнена в Национальном центре офтальмологии им. академика Зарифы Алиевой Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики

Научный руководитель:

доктор наук по медицине,
профессор

Р.К.ШИРАЛИЕВА

Научный консультант:

доктор наук по медицине,
профессор

Э.М.КАСИМОВ

Официальные оппоненты:

доктор наук по медицине

С.Г.ГУСЕЙНОВА

доктор философии по медицине

Х.И.ГАСАНОВ

Ведущая организация: Ташкентский институт усовершенствования врачей, кафедра нервных болезней

Защита состоится " __08__ " __04__ 2015 г. в __ часов
на заседании Диссертационного Совета FD.03.015 при Азербайджанском Медицинском Университете.

Адрес: AZ1022, г. Баку, ул. Бакиханова, 23, актовый зал АМУ, II этаж

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета

Автореферат разослан " ____ " _____ 2015 г.

Ученый секретарь Диссертационного
Совета FD.03.015, доктор философии
по медицине, доцент

Н.А.ПАНАХОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Рассеянный склероз (РС) – прогрессирующее заболевание с вариабельным профилем генетического риска и сложными патофизиологическими механизмами, которые последовательно или одновременно вызывают патоморфологические изменения в центральной нервной системе (ЦНС) и оказывают на них влияние [Ширалиева Р.К., 1998; Frischer J., Brasmow S., 2009; Хайбулин Т.И., 2010; Popescu V., Agosta F., 2013].

По данным ряда авторов в последние годы отмечается абсолютный рост распространенности РС в большинстве регионов мира и занимает четвертое место в мире после инсультов, паркинсонизма и эпилепсии [Weiner H., 2009; Бойко А.Н., Гусев Е.И., 2011; Lucchinetti C. et al., 2011].

Взаимосвязь заболеваний зрительного нерва (ЗН) с патологией ЦНС является сложной и малоизученной проблемой офтальмологии и неврологии. Учитывая частое и нередко субклиническое вовлечение органа зрения в демиелинизирующий и нейродегенеративный процессы при РС, оценка состояния зрительного анализатора имеет особое значение, как при диагностике, так и при динамическом наблюдении за данной категорией больных [Коваленко А.В., 2012].

В одной трети случаев оптический неврит (ОН) является первым и часто единственным симптомом РС [Keltner John L. et al., 2010; Коваленко А.В., 2012], возникает с одной или, реже, с обеих сторон. При этом РС диагностируется чаще после двустороннего ОН [Rashid W., 2008]. Повторные атаки ОН в течение последующих 5 лет характерны в 12-36% случаев [Zambonin J.L., Zhao C. et al., 2011].

У 35% больных в течение 5-7 лет после первого эпизода моносимптоматического оптического неврита формируется клиническая картина РС [Plant G.T., 2008], а на протяжении 10-15 лет риск демиелинизирующего поражения ЦНС возрастает до 75-85% [Sergott R.C., Brown M.J., 2002].

Динамическое исследование мультимодальных вызванных потенциалов (ВП) позволяет изучить закономерности их изменений при РС: подтвердить наличие демиелинизирующего процесса и провести динамическое наблюдение за развитием процесса ремиелинизации и демиелинизации [Зенков Л.П., Ронкин М.А., 2001; Гнездицкий В.В., 2003; Simo M., Barsi P., 2008]. Накоплен определенный опыт, но вопросы интерпретации получаемых результатов зачастую остаются спорными [Djuric S. et al., 2005; Leocani L., 2006; Montalban X., 2010;

Команцев В.Н., 2008]. Это свидетельствует о том, что диагностические возможности ВП в неврологической практике требуют дальнейшего изучения. Учитывая общие патогенетические механизмы развития повреждений волокон ЗН, с процессами, происходящими в ЦНС при РС, становится очевидным необходимость поиска новых информативных методов ранней и дифференциальной диагностики.

Исследования, направленные на детальное изучение параметров мультимодальных ВП для определения диссеминации демиелинизирующего процесса в пространстве и во времени при отсутствии клинических признаков поражения той или иной функциональной системы, для выявления наиболее важных прогностических признаков, определяющих характер прогрессирования этого заболевания, являются перспективными и актуальными. Дальнейшее мониторингирование изменений ВП разных модальностей позволяет провести динамическое наблюдение за развитием процесса ремиелинизации и демиелинизации, что является важной и актуальной научно-практической задачей.

Данный круг проблем позволил сформулировать следующие цели и задачи.

Цель работы. Изучить неврологические и клиничко-нейрофизиологические особенности аксональной дегенерации и ремиелинизации при рассеянном склерозе.

Задачи исследования:

1. Провести количественный и качественный анализ изменений мультимодальных вызванных потенциалов (ММВП) в фазе обострения РС и оценить их роль в выявлении очагов демиелинизации;
2. Изучить динамику изменения параметров ММВП у больных РС в сроки до 3-х лет после начала заболевания;
3. Уточнить значимость процесса ремиелинизации зрительного нерва при обострении рассеянного склероза, основываясь на изменении нейрофизиологических параметров и клинических особенностях заболевания.

Научная новизна полученных результатов:

- Осуществлено комплексное офтальмоневрологическое и нейрофизиологическое исследование у пациентов с оптическим невритом при рассеянном склерозе в сроки до 3-х лет;
- Одновременное исследование параметров вызванных потенциалов разных модальностей у больных РС в сроки до 3 лет

позволило судить о распространенности демиелинизирующего процесса и выявить очаги демиелинизации в различных отделах центральной нервной системы;

- Примененная методика исследования мультимодальных вызванных потенциалов в разные фазы РС дает возможность уточнить структурно-функциональное состояние проводящих систем центральной и периферической нервной системы, выявлять механизмы ремиелинизации и их роль в патогенезе заболевания.

Практическая значимость исследования. Разработаны критерии оценки активности демиелинизирующего процесса, как для подтверждения, так и выявления очагов демиелинизации. Повторные исследования мультимодальных ВП позволяют контролировать не только динамические изменения вызванных ответов, но и оценивать степень нарушения функции волокон нервной системы при РС. Отрицательная динамика при регистрации мультимодальных вызванных потенциалов у больных РС может являться дополнительным критерием косвенной оценки активности демиелинизирующего процесса и эффективности проводимой терапии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Метод мультимодальных ВП является методом исследования, позволяющим дополнить клинические данные, подтвердить и выявить скрытые множественные очаги демиелинизации в различных структурах нервной системы;
2. Примененная методика исследования мультимодальных ВП в разные фазы РС дала возможность уточнить структурно-функциональное состояние проводящих систем центральной и периферической нервной системы в патогенезе заболевания;
3. Динамическое исследование мультимодальных ВП при РС в разные фазы заболевания обеспечивает углубленный контроль течения демиелинизирующего процесса и позволяет количественно тестировать степень утраченной функции нервных волокон;
4. Метод ВП достаточно чувствителен и специфичен в обнаружении и контроле над лечением РС, а также в отслеживании процессов де- и ремиелинизации.

Внедрение в практику. Методика динамического исследования мультимодальных вызванных потенциалов используется в работе Национального центра офтальмологии им. академика З.Алиевой в качестве дополнительного диагностического критерия.

Апробация работы. Основные положения работы были изложены и обсуждены на: I азербайджанской конференции молодых офтальмологов, Баку, 2006 год; I съезда молодых офтальмологов, Баку, 2007; I научно-практической конференции неврологов Азербайджана, Баку, 2007; X Московской научно-практической нейроофтальмологической конференции, Москва, Россия, 2008; Международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию акад. З.Алиевой, Баку, 2008; 42-м Национальном конгрессе Турецкого Офтальмологического Общества, Анталия, Турция, 2008; Международной конференции "Клинические нейронауки: нейрофизиология, неврология", Ялта-Гурзуф, Крым, Украина, 2008; II научно-практической конференции неврологов Азербайджана, Баку, 2008; XVII Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз», Санкт-Петербург, Россия, 2009; III научно-практической конференции неврологов Азербайджана, Баку, 2010; Международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии», Ялта-Гурзуф, Крым, Украина, 2010; научно-практической конференции, посвященной дню рождения Азиза Мамедкерим оглы Алиева, Баку, 2014.

Постерные выступления на: IV научно-практической конференции неврологов Азербайджана, Баку, 2010; XIV Конгрессе Европейской федерации неврологических обществ, Женева, Швейцария, 2010; 14-м Европейском конгрессе по клинической нейрофизиологии, Рим, 2011; V научно-практической конференции неврологов Азербайджана, Баку, 2012; конгрессе по дискуссионным вопросам неврологии, Стамбул, Турция, 2013; научно-практической конференции, посвященной дню рождения Азиза Мамедкерим оглы Алиева, Баку, 2013; I Международном конгрессе Тюркоязычных стран по неврологии, Баку, 2013.

Первичное обсуждение диссертации осуществлено на совместном заседании кафедры нервных болезней, кафедры офтальмологии и социальной гигиены и организации здравоохранения Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей имени А.Алиева (Протокол №1 от 16.01.2014). Диссертация апробирована на научном семинаре FD.03.015 Апробационного Совета Азербайджанского медицинского университета по специальности 3223.01 – «Нервные болезни» (Протокол №2 от 29.10.2014).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, в том числе 12 статей (из них 4 – зарубежом).

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 172 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы-

ры, материала и методов обследования, 2-х глав собственных наблюдений, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список цитируемой литературы включает 192 источника, из них 74 работы – на русском, остальные 118 – на других иностранных языках. Работа иллюстрирована 52 рисунками и содержит 27 таблиц.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе работы для решения поставленных задач было обследовано 68 больных с рассеянным склерозом и оптическим невритом. Больные проходили курс амбулаторного лечения в Республиканской больнице им. М.Миркасимова и в Национальном центре офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой.

Больные были распределены на две группы. 1-я группа включала 27 больных (54 глаза) с острым изолированным оптическим невритом. Из них 13 мужчин и 14 женщин, средний возраст больных составлял $30,4 \pm 2,1$ лет. Проведенный нами анализ времени дебюта заболевания показал, что у 7 ($25,9 \pm 8,4\%$) пациентов болезнь началась в возрасте до 20 лет, у 12 ($44,4 \pm 9,6\%$) – 21-29 лет и у 8 ($29,6 \pm 8,8\%$) пациентов – 30-40 лет. Средняя длительность заболевания – $0,7 \pm 0,3$ ОН у 20 пациентов ($74,1 \pm 8,4\%$) протекал как односторонний процесс, у 7 пациентов ($25,9 \pm 8,4\%$) – двусторонний.

2-я группа включала 41 больного рассеянным склерозом и дебютом оптического неврита, из них 19 женщин и 22 мужчин. Клинические признаки двустороннего поражения ЗН отмечались у 14 больных ($34,1 \pm 7,4\%$), односторонний неврит диагностирован у 27 больных ($65,9 \pm 7,4\%$). У 12 пациентов ($29,3 \pm 7,1\%$) отмечался рецидив ранее перенесенного ОН. Возраст пациентов колебался от 19 до 56 лет, средний возраст составил $33,2 \pm 1,5$ лет. Средняя длительность заболевания – $2,6 \pm 0,3$ лет. Контрольную группу составили 12 практически здоровых людей без признаков неврологических заболеваний, средний возраст контрольной группы не отличался от среднего показателя в группе больных.

Программа обследования: сбор анамнеза, неврологический осмотр, офтальмологическое обследование, исследование мультимодальных ВП в динамике, МРТ-обследование.

Диагноз РС ставился на основании клинической картины и данных дополнительных методов обследования. Для подтверждения диагноза

РС использовали стандартные диагностические критерии McDonald W.I. et al. Всем больным с РС проводилась общепринятая оценка клинических проявлений РС, отражающих степень неврологического дефицита, инвалидизацию и на их основе прогрессирование болезни, использовали шкалы функциональных систем FS и инвалидизации EDSS Kurtzke J.F. (1983) в современной редакции.

Офтальмологическое исследование включало визометрию, компьютерную периметрию, исследование клинической рефракции, биомикро- и офтальмоскопию.

Обследование ВП проводилось на 4 канальном нейроусреднителе Нейро-МВП с программным обеспечением «Нейро-МВП.NET» с подключенными модулями ВП для исследования коротко-, средне- и длиннолатентных ВП (ЗВП на вспышку, ЗВП на РШП, акустический стволовый вызванный потенциал (АСВП) и соматосенсорный вызванный потенциал (ССВП)) (фирма Нейрософт, Россия, г. Иваново).

Помимо клинического неврологического осмотра всем больным было проведено МРТ головного и спинного мозга с использованием парамагнитным контраста на основе гадолиниума для выявления активных очагов демиелинизации. Исследование проводилось по стандартной методике с получением T1 и T2 взвешенных изображений в аксиальных и сагиттальных плоскостях.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием прикладных программ общепринятыми методами вариационной статистики, которые проводились с помощью стандартной компьютерной программы Excel. Различия частот качественных показателей по группам оценивали с помощью точного критерия Фишера. Оценку количественных показателей проводили с помощью вычислений средних значений и ошибок среднего ($M \pm m$). Различие средних количественных переменных по группам оценивали с применением критерия Стьюдента и дисперсионного анализа. Различие считалось достоверным при вероятности возможной ошибки меньше 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами были проведены исследования ЗВП в сроки до 3-х лет у 27 больных (54 глаза) с изолированным оптическим невритом, диагноз ОН был поставлен в 48 глазах ($58,5 \pm 7,7\%$). Наиболее сильно было снижено зрение у больных, обследованных в острейшую стадию 16 больных ($59,3 \pm 9,5\%$). На момент осмотра хотя бы с одной стороны

абсолютные скотомы выявлены у 9 больных ($33,3 \pm 9,1\%$) относительные скотомы у 10 больных ($37,0 \pm 9,3\%$), сужение полей зрения у 8 больных ($29,6 \pm 8,8$). При периметрии у 3 больных ($11,1 \pm 6,0\%$) абсолютные или относительные скотомы были выявлены и в поле зрения другого, клинически здорового глаза, что указывает на билатеральное поражение. Изменения полей зрения у больных с изолированным ОН были выявлены приблизительно с той же частотой.

Исследование зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн (РШП) выявило патологическое удлинение латентности P100 до 138 мс и отмечалось у 19 больных ($70,4 \pm 8,8\%$), удлинение латентности с изменением верхушки пика P100 W-видной формы у 5 больных ($18,5 \pm 7,5\%$), что свидетельствует о грубом нарушении проводимости зрительного нерва. У 14 больных ($51,9 \pm 9,6\%$) выявилось снижение амплитуды P100, связанное с блоком проведения импульса в результате воспалительных изменений ЗН. При исследовании ЗВП на вспышку отмечалось замедление проведения возбуждения в виде удлинения латентности пика P2 в пределах 123-154 мВ у 8 больных ($29,6 \pm 8,8\%$) и изменение амплитуды у 5 больных ($12,2 \pm 5,1\%$). Межочулярная разница у 14 больных ($51,7 \pm 9,6\%$) была в пределах 2-41 мс. ЗВП на парных глазах, не имеющих при клиническом исследовании функциональных нарушений, характеризовались значительной межочулярной разницей латентностей P100 – P2 от 11 мс и выше при норме $< 6,16$ мс. Полученная асимметрия латентностей наблюдалась тогда, когда острота зрения была без изменений, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс зрительных путей парного глаза на субклиническом уровне.

Представляет интерес оценка информативности метода ЗВП при изолированном оптическом неврите, и при ОН в дебюте РС (Флетчер с соавт., 1998), и сопоставлении с данными МРТ, данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Оценка информативности метода зрительного вызванного потенциала на шахматный паттерн

Группы	Число случаев (n)	Информативность ЗВП (ИП-ЛО)
Изолированный ОН	27	$92,6 \pm 5,0\%$ (25+2)
ОН+ РС	41	$85,4 \pm 5,5\%$ (35+6)

Прим.: ИП – истинная положительность, ЛО – ложная отрицательность.

Согласно полученным данным, информативность методов ВП (чувствительность и специфичность) при изолированном ОН составляет $92,6 \pm 5,0\%$, а при ОН в дебюте РС – $85,4 \pm 5,5\%$, что в целом согласуется с литературными данными [Гнездицкий В.В., 2003; Simo M., 2008; Montalban X., 2010].

При исследовании информативности методов ЗВП на РШП и МРТ диагностике было выявлено, что чувствительность метода ЗВП на шахматный паттерн составила $88,2 \pm 3,9\%$, а МРТ – $83,8 \pm 4,5\%$. Таким образом, данные подтверждают высокую чувствительность и информативность методов ЗВП на РШП в диагностике РС.

При анализе ЗВП в зависимости от длительности заболевания выявлено, что максимальные изменения приходятся на начальный интервал болезни – дебют РС – 1 год. На отрезке более года продолжительности заболевания регистрируется тенденция к укорочению латентных периодов всех пиков по сравнению с предыдущей группой, но они все же остаются значительно увеличенными по отношению к показателям контрольной группы ($p < 0,01$).

При анализе ЗВП в подгруппе 3 года сохраняется увеличение латентных периодов всех пиков, амплитуда пиков в данных подгруппах практически не изменена.

Таким образом, максимальные изменения ЗВП в виде увеличения латентных периодов пиков, снижения их амплитуды приходится на период дебюта РС ($p < 0,001$). В этот же ранний период РС возникают трудности в распознавании болезни, поэтому, для подкрепления клинического диагноза (выявления признаков демиелинизации зрительных нервов), необходимо применять исследование ЗВП с момента начальных проявлений заболевания.

При анализе АСВП в группе больных РС в фазе обострения выявлена тенденция к увеличению латентного периода V пика, увеличение межпиковых интервалов I-III, I-V, тогда как величина III-V интервала остается в пределах нормы. Изменение формы IV-V пиков выявлено в 12 ($29,3 \pm 7,1\%$) наблюдениях, межполушарная асимметрия в 14 ($34,6 \pm 7,4\%$) случаях. При динамическом исследовании АСВП у пациентов в фазе ремиссии РС отмечены изменения количественных и качественных характеристик параметров ВП. Наблюдается прирост латентных периодов III и V пиков на $35,1\%$ и $2,7\%$ соответственно, регистрируется снижение амплитуды V пика на 13% и тенденция к увеличению межпикового интервала III-V на $46,8\%$. Изменение формы IV-V пиков выявлено в $11,8 \pm 3,9\%$ наблюдений, межполушарная

асимметрия – в $5,9 \pm 2,9\%$ случаев. Полученные результаты об изменении АСВП у больных РС свидетельствуют о вовлечении в демиелинизирующий процесс волокон слуховой системы и образовании очагов демиелинизации в стволовых структурах головного мозга, т.к. изменения в основном касаются временных параметров I, III и V пиков. Причем данные изменения нарастают по мере перехода от дебюта или обострения РС к фазе клинической ремиссии ($p_0 < 0,05$). Это подтверждает данные ряда авторов о противоречивости изменений АСВП в зависимости от фазы заболевания.

При анализе АСВП у больных РС в фазе обострения в зависимости от длительности РС выявлено, что у больных со «стажем» заболевания до 3 лет параметры практически не отличаются от показателей контрольной группы (рис.1), за исключением межпикового интервала I-V, который имеет тенденцию к увеличению. На период заболевания 3 лет приходятся максимальные изменения АСВП в виде увеличения латентных периодов III, V пиков и увеличения межпиковых амплитуд.

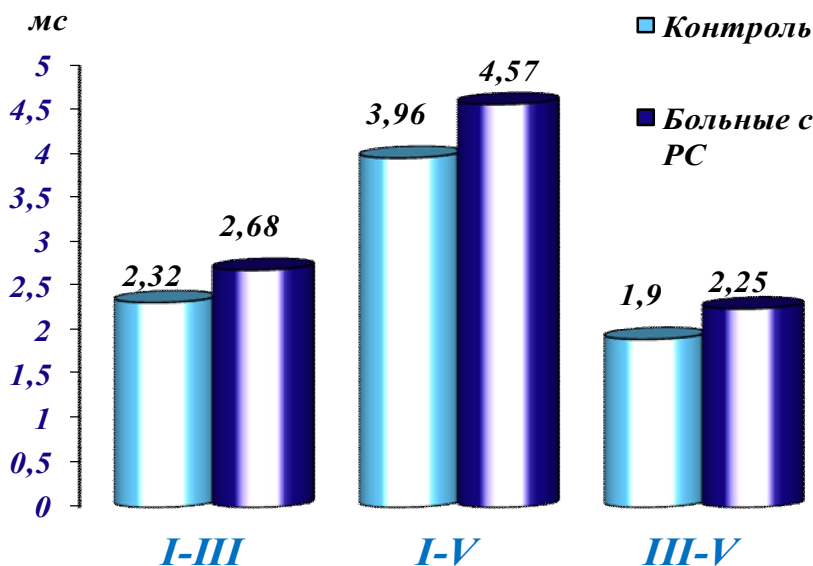


Рис. 1. Показатели межпиковых интервалов акустического стволового вызванного потенциала у больных рассеянным склерозом в фазе обострения.

Таким образом, выявлены нарастающие изменения параметров АСВП по мере течения РС в фазе обострения. Обобщая полученные

результаты, можно высказать предположение, что нарастание изменений АСВП при РС связано не с фазой заболевания, а зависит от длительности демиелинизирующего процесса.

При анализе ССВП со срединного нерва у больных РС в фазе обострения выявлено увеличение латентного периода пика P23 по сравнению с нормой на 10,2% и тенденция к увеличению латентного периода пика N20 на 5,7%, которые отражают активность таламуса, таламокортикальной радиации и коры постцентральной извилины. Кроме того, обнаружено достоверное увеличение амплитуды пиков N20 и N13, по отношению к контрольной группе ($p_0 < 0,05$). Изменение формы ответа определялось у 14,6% больных в виде слабой дифференцировки пиков N20 и P23.

При анализе ССВП с срединного нерва в зависимости от длительности заболевания выявлено, что в стадии дебюта РС параметры практически не отличаются от тождественных показателей контрольной группы ($p < 0,05$), за исключением снижения амплитуды пика N20. Максимальные изменения регистрируются на отрезке 1-5 лет течения заболевания в виде увеличения латентных периодов пиков N11, N13- N20 и P23 на 16%, 17,6% и 12,6% соответственно и снижением амплитуды пиков N13, N20 на 23,8% и 64,9% соответственно по отношению с показателями нормы ($p < 0,05$). Данные изменения выявляются и после 3 лет течения заболевания, а также регистрируется удлинение амплитуды пика N20 и увеличение латентного периода пика P23. Т.о., можно высказать предположение, что изменения ССВП с срединного нерва при РС зависят от длительности демиелинизирующего процесса, а не от фазы заболевания.

При анализе ССВП с большеберцового нерва у больных РС в фазе обострения выявлено увеличение латентных периодов пиков N30, N45, отражающих активность ствола мозга и таламуса, а также пика P37, которые являются потенциалами коры постцентральной извилины. Амплитуда пиков N19, P23, N22 снижена на 25,7%, 31,4% и 17,3% по сравнению с тождественными параметрами контрольной группы ($p < 0,05$). В $9,8 \pm 4,6\%$ случаях обнаружено изменение формы ответа в виде слабой дифференцировки пиков, из них в $4,9 \pm 3,4\%$ наблюдениях была межполушарная асимметрия. При повторном исследовании в фазе клинической ремиссии или при улучшении состояния больных РС количественная и качественная характеристика ССВП с большеберцового нерва изменяется. Причем, если значение латентного периода пиков N30 и N45 в фазе ремиссии восстанавливается до нормы, то латентный период пика P42 является достоверно увеличенным по

отношению к контрольной группе ($p < 0,05$). Величина латентных периодов пиков N22 и N30 существенно не изменяется при повторном исследовании. Амплитуда пиков N22, P23, N19 восстанавливается до нормы, изменение формы ответа сохраняется в 13,2% случаях практически без межполушарной асимметрии.

Анализ результатов исследования ВП в динамике, у больных РС с дебютом ОН в анамнезе, представлен в следующей таблице (табл.2).

Таблица 2

Анализ результатов исследования вызванного потенциала в динамике у больных рассеянным склерозом с оптическим невритом

Изменение ВП в динамике	ЗВП (n=68)	АСВП (n=30)	ССВП (n=24)
Ухудшение (нарастание ДМЗ демиелинизации)	25 36,8±5,8%	14 46,7±9,1%	12 50,0±10,2%
Без изменений (сходные из- менения ВП)	8 11,8±3,9%	9 30,0±8,4%	8 33,3±9,6%
Улучшение (РМЗ – наличие ремиелинизации)	35* 51,5±6,1%	7 23,3±7,7%	4 16,7±7,6%
χ^2 ; p_1		$\chi^2=8,35$ $p < 0,05$	$\chi^2=10,6$ $p < 0,01$
χ^2 ; p_2			$\chi^2=0,37$ $p < 0,01$

Прим.: статистическая значимость различия: p_1 – с показателями группы ЗВП; p_2 – с показателями группы АСВП.

Как следует из данной таблицы при исследовании динамики ВП в 25 наблюдениях (36,8±5,8%) параллельно нарастанию клинической картины отмечалось и ухудшение параметров ВП – нарастание демиелинизирующего процесса. Ни в одном случае не отмечено ухудшения доходящего до наличия блока проведения. В 35 наблюдениях (51,5±6,1%) по тем или иным параметрам отмечалась положительная динамика, однако чаще не доходящая до полной нормализации параметров ответов. Из 29 изменений с улучшением параметров ВП, наиболее четкие положительные изменения по всем параметрам были отмечены у 13 пациентов (что составило 19,1±4,8% от всех наблюдений). В том числе и в тех случаях, когда отмечался блок проведения в исходных наблюдениях ЗВП (4 случая или 5,9±2,9% всех обследований с ЗВП) и была некоторая нормализация ответов, ответы уже выделялись на паттерную стимуляцию при последующих обследованиях, но только в одном случае дошли до полной их нормализации.

В остальных исследованиях в динамике ЗВП (7 наблюдений или $10,3 \pm 3,7\%$ от всех случаев) не было обнаружено значимых изменений и ответы оставались на исходном уровне.

В динамике при обследовании слуховых стволовых ВП в $46,7 \pm 9,1\%$ отмечено ухудшение параметров АСВП и нарастание признаков демиелинизации и только у $23,3 \pm 7,7\%$ были отмечены признаки ремиелинизации с улучшением параметров АСВП (при $\chi^2=8,35$; $p<0,05$). У трети больных АСВП в динамике не претерпевали каких-либо изменений.

Аналогично при обследовании динамики ССВП у этой когорты больных в $50,0 \pm 10,2\%$ выявлялось ухудшение параметров ответа на разном уровне коры или спинально-стволовом уровне, и наличие признаков нарастания демиелинизации. В $16,7 \pm 7,6\%$ было отмечено улучшение ответов и признаки ремиелинизации, также у части больных признаки ремиелинизации были отмечены и при исследованиях ЗВП (статистическая значимость различия с показателями группы ЗВП и АСВП $\chi^2=10,6$, $p<0,01$ и $\chi^2=0,37$, $p<0,01$ соответственно).

Таким образом, при обследовании АСВП или ССВП в динамике параметры слабо менялись, или давали ухудшение, нарастание демиелинизации. В меньшем % случаев по сравнению с динамикой ЗВП отмечались улучшение параметров и имелись процессы ремиелинизации: соответственно $51,5 \pm 6,1\%$ для ЗВП $23,3 \pm 7,7\%$ для АСВП и только $16,7 \pm 7,6\%$ для ССВП. Следовательно, более отчетливые процессы ремиелинизации можно видеть при анализе проведения по зрительным путям по данным ВП.

В заключение можно сказать, что обследование ММВП в сроки до 3-х лет позволяют более точно выявить диссеминацию процесса и перевести из диагноза вероятного в достоверный РС. Полученные данные демонстрируют значение метода мультимодальных ВП в определении анатомического уровня поражения соответствующих проводящих путей, отражают различную степень нарушений проведения импульса в зависимости от стадии активности и варианта течения РС и соответственно выраженности неврологических нарушений.

При РС патологические знаки на ВП должны интерпретироваться в клиническом контексте, так же как и другие лабораторные тесты. Особенно полезны ВП по нашим данным и данным литературы для: а) подтверждения ранее возникавших сенсорных симптомов, клинически отсутствующих в настоящее время; б) объективизация звучащих в настоящее время неясных симптомов; в) обнаружение субклинических поражений.

Так как изменения ВП часто сохраняются, как было показано выше и во время ремиссии клинических симптомов, они могут подтвердить и случаи с неясной клинической картиной. Нормальные ВП делают сомнительным факт вовлечения соответствующих сенсорных путей, как на момент исследования, так и ранее. Особенно это касается зрительной системы. В частности, Simo М. и соавторы (2008) утверждают, что если у пациента подозревается РС при неопределенных предыдущих эпизодах нарушения зрительных функций или имеются противоречивые знаки относительно поражения зрительного нерва, то наличие нормальных ЗВП делает ненадежной клиническую информацию.

Мультимодальные вызванные потенциалы помогают также и при оценке слабых клинических или противоречивых симптомов, таких как: минимальный дефицит при оценке виброчувствительности или в ощущениях положения тела, небольшого побледнения зрительного диска или симптомах, в действительности принадлежащих другим заболеваниям, при которых можно предположить наличие РС.

Основной вклад ВП в диагноз РС основывается на выявлении субклинических симптомов демиелинизации и установление множественности поражения. Из этих соображений ВП является значимым расширением неврологического обследования. Из имеющихся данных, можно предположить, что патологические знаки ВП в сенсорной модальности клинически никак не проявляющейся указывает на область молчащей (асимптомной) демиелинизации.

Существуют различные мнения по поводу того, действительно ли «немые очаги», обнаруживаемые методом ВП, являются доказательством пространственной диссеминации [Atilla H., 2006; Шмидт Т.Е., 2008]. Для того чтобы получить адекватную информацию, клиницисту следует выбрать такую модальность ВП, при которой в случае выявления изменений, будет наиболее четко представлено распространение процесса на клинически незадействованную область (например, измененные ЗВП на РШП у пациента с изолированным поражением в стволе мозга или нарушение ССВП при изолированном ОН).

Таким образом, метод ВП достаточно чувствителен и специфичен в обнаружении и контроле над лечением РС и других демиелинизирующих заболеваний, отслеживать процессы де- и ремиелинизации и может эффективно применяться в контексте клинической картины и в совокупности с другими инструментальными методами обследования.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что максимальные изменения ММВП в виде увеличения латентных периодов пиков, снижения их амплитуды приходится на период дебюта РС ($p < 0,001$). Для раннего распознавания и исключения сомнений в диагностике рассеянного склероза необходимо применение исследований ЗВП, АСВП и ССВП с момента начальных проявлений заболевания.

2. Динамика изменений ММВП в зависимости от длительности выявила, значимые изменения ЗВП и ССВП с большеберцового нерва, параметры которых имеют тенденцию к нормализации в фазе клинической ремиссии. Изменения АСВП и ССВП с срединного нерва появляются позже – в среднем через 1-3 лет после начала заболевания и коррелируют с фазой заболевания ($p < 0,05$), усугубляясь по мере длительности РС.

3. Исследование ММВП при РС в динамике позволяет определять глубину нарушений параметров вызванных ответов и количественно тестировать степень восстановления утраченной функции нервных волокон центральной нервной системы и, является значимым дополнением к имеющейся неврологической симптоматике.

4. Установлено, что отсутствие нарастания или регресс патологически измененных параметров вызванных потенциалов свидетельствует о снижении активности патологического демиелинизирующего процесса в ЦНС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных со зрительными нарушениями и с подозрением на ОН наряду с клинической картиной и проведением МРТ обследования показано обследование ЗВП на реверсивный шахматный паттерн для возможной ранней диагностики РС без клинических проявлений.

2. При клинической картине РС и наличия ОН в анамнезе показано динамическое обследование ММВП для более углубленного изучения процесса демиелинизации и ремиелинизации.

3. Для повышения чувствительности ЗВП в обнаружении демиелинизации показано обследование ЗВП на реверсивный шахматный паттерн с разным размером клетки: на мелкую клетку, среднюю и более крупную в зависимости от течения заболевания и локализации процесса.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Клинико-электрофизиологические особенности оптического неврита / Azərbaycanın Gənc Oftalmoloqlarının I Konfransı, Bakı, 2006, с.122-124 (соавт.: Ибрагимова Н.М.).
2. Зрительные нарушения при различном клиническом течении рассеянного склероза / Azərbaycanın Gənc Oftalmoloqlarının I Qurultayı, «Oftalmologiyanın aktual problemləri» adlı məqalələr toplusu, Bakı, 2007, с.176-177 (соавт.: Ибрагимова Н.М., Абдуллаев К.М.).
3. Оптический неврит при рассеянном склерозе / Müasir Oftalmologiyanın bəzi aspektləri, Bakı, 2007, с. 76-83 (соавт.: Касимов Э.М., Ширалиева Р.К., Гусейнова С.К., Ибрагимова Н.М., Абдуллаев К.М.).
4. Оптический неврит при рассеянном склерозе: клинико-электрофизиологические особенности / Azərbaycan nevroloqlarının I Konfransı, məqalələr toplusu, 2008, с.36-42 (соавт.: Касимов Э.М., Ширалиева Р.К., Гусейнова С.К., Ибрагимова Н.М.).
5. Роль оптической когерентной томографии в диагностике оптического неврита при рассеянном склерозе / Материалы 10-й Московской научно-практической нейроофтальмологической конференции, Москва, 2008, с.103-105 (соавт.: Касимов Э.М., Гусейнова С.К.).
6. К вопросу проблемы оптического неврита при рассеянном склерозе (обзор литературы) / “Oftalmologiyanın aktual problemləri”, Akademik Z.Əliyevanın 85 illiyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfrans, Bakı, 2008, с. 299-304.
7. Лечение оптического неврита при рассеянном склерозе. Akademik Zərifə Əliyevanın 85 illiyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfrans, Oftalmologiyanın aktual problemləri, Bakı, 2008, с. 147-151(соавторы Касимов Э.М., Гусейнова С.К., Ибрагимова Н.М.).
8. Особенности зрительных нарушений при рассеянном склерозе // Azərbaycan Tibb Jurnalı, Bakı, 2008, №2, s.111-114 (соавт.: Касимов Э.М., Гусейнова С.К., Ибрагимова Н.М., Абдуллаев К.М.).
9. Multipl sklerozda görülen optik noritin tanısında görsel uyarı

- potansiyelləri və optik coherens tomografi yöntemlərinin diyagnostik önemi / Türk Oftalçology Derneğinin 42 Ulusal Kongresi, Antalya, 2008, Antalya, Türkiye, 2008, s.227 (soavt.: Hüseynova S., İbrahimova N., Abdullayev K., Kazımova B.).
10. Нарушения зрительных функций при различном клиническом течении рассеянного склероза / Azərbaycan nevroloqlarının II Konfransı, məqalələr toplusu, Bakı, 2009, c.94-99 (soavt.: Ширалиева Р.К.).
 11. Нарушения зрительных функций при различном клиническом течении рассеянного склероза. XVII Всероссийская конференция “Нейроиммунология. Рассеянный склероз”, Санкт-Петербург, 2009, т. VI, №1 (soavt.: Гнездицкий В.В., Гусейнова С.К.).
 12. Диагностическая ценность методов мультимодальных вызванных потенциалов у пациентов с рассеянным склерозом (обзор литературы) // Azərbaycan Tibb Jurnalı, Bakı, 2010, №3, c.160-164.
 13. Полимодальные вызванные потенциалы при рассеянном склерозе / Azərbaycan nevroloqlarının III Konfransı, məqalələr toplusu, Bakı, 2010, c.94-99 (soavt.: Ширалиева Р.К., Гусейнова С.К.)
 14. К оценке чувствительности и специфичности метода мультимодальных ВП в диагностике демиелинизирующих заболеваний / Матер. международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии», Украина, Крым, Ялта-Гурзуф, 2010, т.2. с.140-143 (soavt.: Гнездицкий В.В., Корепина О.С.).
 15. Возможность методов оптической когерентной томографии и зрительных вызванных потенциалов в диагностике и мониторинге зрительных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом и острым односторонним оптическим невритом / Oftalmologiya, Bakı, 2010, №4, c.44-49 (soavt.: Гусейнова С.К., Ибрагимова Н.М., Оруджева С.Н.).
 16. Полимодальные вызванные потенциалы при рассеянном склерозе // Биомедицина, Баку, 2010, №3, с. 25-28 (soavt.: Ширалиева Р.К., Гусейнова С.К.).
 17. Чувствительность и специфичность методов зрительных, слуховых и соматосенсорных вызванных потенциалов в диагностике рассеянного склероза // Oftalmologiya, Bakı, 2011, №1(5),

- с.61-65 (соавт.: Касимов Э.М., Гусейнова С., Ширалиева Р.К.).
18. Мультимодальные вызванные потенциалы при рассеянном склерозе с дебютом оптического неврита // *Azərbaycan Təbabətinin müasir nailiyyətləri*, Bakı, 2011, №1, s.133-135 (соавт.: Ширалиева Р.К., Гусейнова С.К., Гнездицкий В.В.).
 19. Роль мультимодальных вызванных потенциалов в диагностике и проведении динамического анализа при рассеянном склерозе // *World of medicine and biology*, Украина, 2011, №4, с.110-115 (соавт.: Ширалиева Р.К., Гусейнова С.К.).
 20. Динамика клинической картины и мультимодальных вызванных потенциалов при рассеянном склерозе // *Медицина сегодня и завтра*, Украина, 2011, №4(53), с.108-114 (соавт.: Марковская Е.В., Ширалиева Р.К., Гусейнова С.К., Гнездицкий В.В., Шапкин А.С.).
 21. Нейрофизиологические методы исследования у пациентов рассеянным склерозом с оптическим невритом в дебюте.// *Офтальмологический журнал Казахстана*, Алматы, 2011, №4, с.14-20 (соавт.: Ширалиева Р.К., Гусейнова С.К.).
 22. Применение мультимодальных вызванных потенциалов в диагностике и проведении динамического анализа при рассеянном склерозе // *Milli Nevrologiya jurnalı*, Bakı, 2012, №1, с.108-115 (соавт.: Ширалиева Р.К., Гусейнова С.К.).
 23. Исследование мультимодальных вызванных потенциалов в клинической практике у пациентов с рассеянным склерозом // *Офтальмология. Восточная Европа*, Минск, 2013, №2(17), с.72-79. (соавт.: Ширалиева Р.К., Гусейнова С.К.).
 24. Возможность методов оптической когерентной томографии и зрительных вызванных потенциалов у пациентов рассеянным склерозом и оптическим невритом // *Milli Nevrologiya jurnalı, Xüsusi buraxılış (Türkdilli Dövlətlərin I Beynəlxalq Nevrologiya Konqresi)*, Bakı, 2013, s.85-92 (соавторы Ширалиева Р.К., Гусейнова С.К.).
 25. Чувствительность и специфичность методов зрительных, слуховых и соматосенсорных вызванных потенциалов в диагностике рассеянного склероза / *Əziz Məmmədkərim oğlu Əliyevin Doğum gününə həsr olunmuş elmi-praktik konfrans*, Bakı, 2014, s.54-61(соавт.: Ширалиева Р.К.)

NAİDƏ ARİF qızı NƏSRULLAYEVA

**OPTİK NEVRİTLƏ BAŞLAMIŞ DAĞINIQ SKLEROZ
ZAMANI XƏSTƏLƏRDƏ AKSONAL DEGENERASIYA VƏ
REMİYELİNİZASIYANIN KLİNİK-NEYROFİZİOLOJİ
TƏDQIQATI**

XÜLASƏ

Populyasiya arasında dağınıq sklerozun getdikcə daha geniş yayılması və bu xəstələrdə görmə analizatorunun zədələnməsi, görmə sinirinin demiyelinizasiyaedici zədələnmələrinin öyrənilməsi nevroloq və oftalmoloqlar üçün aktual problem və tədqiqat obyektı kimi qalmaqdadır. Demiyelinizasiyaedici liflər vasitəsilə keçirmənin pozulması multimodal törəyən potensialların neyrofizioloji tədqiqatları zamanı qeydə alınan klinik təzahürlərin və patoloji dəyişikliklərin əsasını təşkil edir.

Törəyən potensiallardakı dəyişikliklər demiyelinizasiya prosesini o dərəcədə tez-tez müşayiət edir ki, hazırda bu müayinə üsulu xəstəliyin subklinik mərhələsinin aşkarlanmasının məhəlli zədələnmə səviyyəsinin müəyyən edilməsinin əsas üsullarından biri kimi qiymətləndirilir.

Dissertasiya işinin məqsədi dağınıq skleroz zamanı optik nevrin klinik neyrofizioloji xüsusiyyətlərinin öyrənilməsindən ibarətdir. Dağınıq skleroz zamanı optik nevritdən (ON) əziyyət çəkən pasiyentlər kompleks oftalmo-nevroloji və neyrofizioloji müayinədən keçiriləblər.

Dağınıq sklerozdan əziyyət çəkən xəstələrdə müxtəlif modallıqlarda törəyən potensialların parametrlərinin eyni vaxtda tədqiqi demiyelinizasiyaedici prosesin yayılması barədə fikir söyləməyə və mərkəzi sinir sisteminin müxtəlif hissələrində çoxsaylı demiyelinizasiya ocaqlarını aşkarlamağa imkan vermiş-dir.

Dağınıq sklerozun müxtəlif dövrlərində multimodal törəyən potensialların tədqiqi üzrə tətbiq edilən metodika xəstəliyin patogenezi zamanı mərkəzi və periferik sinir sisteminin ötürücü sistemlərinin struktur-funksional vəziyyətini dəqiqləşdirməyə, həmçinin neyrofizioloji parametrlərin fərdi xüsusiyyətləri və xəstəliyin klinik xüsusiyyətləri nəzərə alınmaqla remiyelinizasiya mexanizmlərini aşkarlamağa imkan verir.

Alınan nəticələr dağınıq sklerozun klinik mənzərəsi fonunda və anamnezdə ON-in mövcudluğu şəraitində multimodal törəyən potensialların dinamik müayinəsi üçün böyük əhəmiyyət kəsb edir, meydana gələn cavabların parametrlərinin nə dərəcədə pozulduğunu müəyyən etməyə və mərkəzi sinir sisteminin sinir liflərinin itirilmiş funksiyalarının bərpa olunma dərəcəsini kəmiyyətcə sınaqdan keçirməyə və beləcə nevroloji tədqiqatla bağlı məlumatları zəngin-

ləşdirməyə imkan verir.

NAIDA ARIF NASRULLAYEVA

**CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL STUDIES
OF AXONS DEGENERATION AND REMYELINATION
OF MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS WITH OPTIC NEURITIS
IN EARLY PHASE**

SUMMARY

Increasing proliferation of multiple sclerosis in populace and lesions of visual system of such type of patients, demonstrate the importance of these studies. Studying of demyelinating lesions of optic nerve remains as an acute problem and becomes the subject of research work carried out by neurologists and ophthalmologists. Alterations of the conduct of signals through demyelinated parts are the origin of the clinical courses and pathological changes registered in neurophysiological studies of multimodal evoked potentials (MMEP).

Changes observed in EP happen so often to accompany the demyelination process that for the time being, this method of diagnostics is considered as one of the main tools to predict a sub-clinical phase of disease and define topical level of lesions.

The aim of this scientific paper is to study clinical and neurophysiological particularities of optic neuritis in multiple sclerosis. The comprehensive ophthalmoneurological and neurophysiological studies are conducted among the patients with optic neuritis during multiple sclerosis. The parallel studying of EP parameters of various modals among patients with MS has allowed us to judge the prevalence of demyelination process and reveal multiple demyelination spots in various parts of central nervous system.

This method used in the research work of multimodal EP in different phases of MS gives a possibility to confirm a structural and functional status of the conduct system of central and periphery nervous systems in pathogenesis of this disease and determine the remyelination mechanisms by taking into account individual peculiarities of neurophysiology parameters and clinical specifications of the disease.

The data we have received are of paramount importance for the clinical status of MS and the presence of ON in anamnesis for dynamic diagnostics of MEP. It also allows to define the degree of alterations of parameters of evoked replies, and test quantitatively the level of repair process of functions of nerve fibers of central nervous system by enriching the data of neurological diagnostics.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АСВП	– акустический стволовый ВП
ВП	– вызванный потенциал
ЗВП	– зрительные ВП
ММВП	– мультимодальные вызванные потенциалы
ССВП	– соматосенсорный ВП
МРТ	– магнитнорезонансная томография (томограмма)
ОН	– оптический неврит
РС	– рассеянный склероз

Kağız formatı 60x84 $\frac{1}{16}$.
Sifariş 590 Tiraj 200.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

NAİDƏ ARIF QIZI NƏSRULLAYEVA

**OPTİK NEVRİTLƏ BAŞLAMIŞ DAĞINIQ SKLEROZ
ZAMANI XƏSTƏLƏRDƏ AKSONAL DEGENERASIYA
VƏ REMİYELİNİZASIYANIN KLİNİK-NEYROFİZİOLOJİ
TƏDQIQATI**

3223.01 – Sinir xəstəlikləri

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

BAKİ – 2015

