

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-17-20>

Изменение нервных волокон роговицы при болезни Паркинсона

С.Э. Аветисов^{1,2}, З.В. Сурнина¹¹ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва;²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

Учитывая, что болезнь Паркинсона расценивается как нейродегенеративное заболевание, а современные возможности конфокальной микроскопии нервных волокон роговицы (НВР) позволяют оценивать их структурно-функциональные изменения, представляется весьма перспективной оценка состояния безмиелиновых нервных волокон роговицы.

Цель. Оценка структуры НВР на ранних стадиях болезни Паркинсона на основе лазерной конфокальной микроскопии роговицы (КМР).

Материал и методы. Исследование проведено в группе из 26 пациентов в возрасте от 39 до 69 лет с верифицированным диагнозом болезни Паркинсона. Всем пациентам помимо стандартного неврологического и офтальмологического обследования выполняли лазерную КМР с использованием прибора HRT III со специальной роговичной насадкой Cornea Rostock с последующей обработкой полученных снимков при помощи авторского программного обеспечения.

Результаты. Выявлено достоверное снижение коэффициента анизотропии направленности и увеличение коэффициента симметричности направленности НВР (средние показатели $3,15 \pm 1,08$ и $0,92 \pm 0,04$ соответственно). В норме в идентичном возрастном диапазоне эти показатели составляют $3,5 \pm 0,85$ и $0,86 \pm 0,11$ соответ-

ственно. Кроме этого, были отмечены и качественные структурные изменения, которые заключались в увеличении количества ответвлений от основных нервных стволов, возрастании извитости НВР, разнонаправленности и «четкообразности». В 19 случаях было выявлено присутствие макрофагов – дендритиформных клеток Лангерганса, наличие которых является косвенным признаком воспалительного процесса.

Заключение. Предварительный характер полученных в настоящей работе результатов и необходимость дальнейших исследований в данном направлении связаны, с одной стороны, с малой выборкой наблюдений, а с другой – с использованием в силу необходимости из-за отсутствия исходных данных критерия оценки состояния не на основе сравнительного анализа с условно нормальными возрастными показателями. В перспективе для решения вопроса о специфичности изменений НВР и возможности использования этих изменений в качестве маркера прогрессирования болезни Паркинсона необходимы динамические исследования, предполагающие выявление наличия или отсутствия корреляции между стадией заболевания, результатами известных методов мониторинга (например, электромиографии) и количественными показателями состояния нервных волокон роговицы.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нервные волокна роговицы, лазерная конфокальная микроскопия роговицы. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:17–20.

ABSTRACT

Changes in corneal nerve fibers in parkinson's disease

S.E. Avetisov^{1,2}, Z.V. Surnina¹¹Research Institute of Eye Disease, Moscow²Sechenov University, Ophthalmology Department, Moscow

The leading direction in the study of the so-called non-motor manifestations of Parkinson's disease (PD) is associated with the assessment of structural and functional changes in the organ of vision. Proceeding from the neurodegenerative nature of the disease, on the one hand, and the possibility of an objective in vivo assessment of both functional and structural changes in the corneal nerve fibers (NVR), on the other hand, the assessment of the state of thin myelin-free NVR in PD seems promising.

Purpose of the study. Analysis of changes in the course and structure of NVR in the early stages of PD based on an objective algorithm of in vivo confocal microscopy (IVCM).

Material and methods. The study was conducted in a group of 26 patients aged 39 to 69 years with a verified diagnosis of Parkinson's disease. In addition to the standard neurological and ophthalmological

examination, all patients underwent IVCM using an HRT III device with a special corneal attachment Cornea Rostock, followed by processing of the obtained images using the author's analysis algorithm.

Results. A significant decrease in the directional anisotropy coefficient and an increase in the directional symmetry coefficient of the NVR were found (average values 3.15 ± 1.08 and 0.92 ± 0.04 , respectively). Normally, in an identical age range, these indicators are 3.5 ± 0.85 and 0.86 ± 0.11 , respectively. In addition, qualitative structural changes were also noted, which consisted in an increase in the number of branches from the main nerve trunks, an increase in the tortuosity of the NVR, multidirectionality and «clearness». In 19 cases, the presence of macrophages, Langerhans dendritiform cells, was detected, the presence of which is an indirect sign of the inflammatory process.

Conclusion. The preliminary nature of the results obtained in this work and the need for further research in this direction are associated, on the one hand, with a small sample of observations, and, on the other hand, with the use, due to the need, due to the lack of initial data, of the condition assessment criterion not based on a comparative analysis with conditionally normal age indicators. In the future, in order to address the issue of the specificity of changes in NVR and the possibility of using these

changes as a marker of PD progression, dynamic studies are required, which involve the identification of the presence or absence of a correlation between the stage of the disease, the results of known monitoring methods (for example, electromyography) and quantitative indicators of the state of NVR.

Key words: *Parkinson's disease, corneal nerve fibers, laser confocal microscopy of the cornea.* ■

Point of View. East – West. 2021;1:17–20.

Блезнь Паркинсона (БП) – нейродегенеративное заболевание, поражающее, в основном, лиц в возрасте старше 65 лет [1]. Распространенность БП связана с увеличением доли населения старших возрастных групп. Так, согласно имеющимся данным, число заболевших в возрасте до 65 лет составляет 1-2%, а до 80 – уже 4% населения, ежегодно регистрируют более 300 000 новых случаев заболевания [2, 3]. Согласно имеющимся в настоящее время данным выделяют 3 формы БП – смешанную, акинетико-ригидную и дрожательную. Как правило, заболевание сопровождается клинической триадой симптомов (моторных нарушений), называемых синдромом паркинсонизма: гипокинезия с признаками мышечной ригидности, тремор покоя, а также пластический мышечный тонус [4-9].

ЦЕЛЬ

Оценка структуры НВР на ранних стадиях БП на основе объективного алгоритма конфокальной микроскопии роговицы (КМР).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 26 пациентов (14 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 39 до 69 лет с верифицированным по данным наблюдений в течение последних 5 лет (от 2 мес. до 5 лет) диагнозом БП. Всем пациентам помимо стандартного неврологического и офтальмологического обследования выполняли лазерную

КМР с использованием прибора HRT III со специальной роговичной насадкой Cornea Rostock с последующей обработкой полученных снимков при помощи авторского алгоритма анализа Liner 1.2 S [10]. Критерии исключения из исследования: состояния, которые могли индуцировать нарушения структуры НВР – изменения роговицы любого генеза, воспалительные глазные заболевания, офтальмохирургические вмешательства в анамнезе, сопутствующие соматические изменения (гипотиреоз, сахарный диабет, тонковолокнистая полинейропатия, состояние после химиотерапии).

В сформированной группе исследования были пациенты с I и II стадиями БП по классификации Hoehn-Yahr: со смешанной формой заболевания 15 человек, с акинетико-ригидной формой – 1. Диагноз БП был установлен в соответствии с критериями клинической диагностики Банка головного мозга Общества болезней Паркинсона Великобритании (Gibb, Lees 1988). Для структурной оценки состояния НВР в центральном субэпителиальном сплетении с помощью конфокальной микроскопии использовали два количественных показателя – коэффициенты анизотропии направленности (KΔL) и симметричности направленности (Ksym) НВР и один качественный – наличие макрофагов (клеток Лангерганса), являющихся косвенным признаком воспалительного процесса. Для сравнительной оценки результатов КМР использовали ранее полученные в достаточно большой выборке (228 исследований) данные об условной возрастной норме перечисленных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ранее проведенных исследованиях состояния НВР при БП в основном использовали принцип функциональной оценки (определение чувствительности роговицы на основе так называемой эстезиометрии) и выявили снижение этого показателя [11, 12]. Метод эстезиометрии (от греч. aesthesis – чувство, ощущение) определяют как «исследование чувствительности к механическому, температурному и болевому воздействию, основанное на субъективной оценке испытываемых качества и интенсивности действия раздражителя». Как правило, для оценки чувствительности роговицы используют эстезиометр Cochet-Bonnet, который содержит специальный держатель нейлоновой нити, обеспечивающий дозированное механическое воздействие на роговицу за счет изменения длины нити.

Следует отметить, что метод эстезиометрии не лишен недостатков, главным из которых является сложность точной оценки приложенного усилия – необходимого условия для проведения сравнительных исследований. Кроме этого, в эксперименте была выявлена сильная корреляция между давлением на роговицу в момент достижения исследуемым тактильных ощущений и аналогичным показателем в момент разрыва слезной пленки [13]. Таким образом, существенным фактором, препятствующим корректной оценке результатов прямой эстезиометрии роговицы, является биомеханическое сопротивление слезной пленки. При проведении эстезиометрии

ческого теста любой тип действующего на роговицу раздражителя НВР (волосок, плунжер, пневматическая струя) предварительно должен преодолеть устойчивость слезной пленки и только после этого вызывать возбуждение нервных окончаний.

В настоящее время метод функциональной оценки НВР на основе эстезиометрии практически полностью вытеснен из клинической практики структурным подходом – конфокальной микроскопией роговицы. В данном исследовании на основе лазерной конфокальной микроскопии установлено достоверное снижение коэффициента анизотропии направленности НВР и увеличение коэффициента симметричности направленности НВР, что говорит о наличии выраженных изменений структуры НВР (рис. 1). При морфометрическом анализе НВР показатели KΔL и Ksum составили в среднем $3,15 \pm 1,08$ и $0,92 \pm 0,04$ соответственно. В норме в идентичном возрастном диапазоне эти показатели составляют $3,5 \pm 0,85$ и $0,86 \pm 0,11$ соответственно.

Кроме этого, были отмечены и качественные структурные изменения, которые заключались в увеличении извитости, разнонаправленности, «четкообразности» и количества ответвлений от основных нервных стволов. В 9 случаях было выявлено присутствие макрофагов – дендритиформных клеток Лангерганса, наличие которых является косвенным признаком воспалительного процесса (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительный характер полученных в настоящей работе результатов и необходимость дальнейших исследований в данном направлении связаны, с одной стороны, с малой выборкой наблюдений, а с другой – с использованием в силу необходимости из-за отсутствия исходных данных критерия оценки состояния не на основе сравнительного анализа с условно нормальными возрастными показателями. В перспективе для решения вопроса о специфичности изменений НВР и возможности использования этих

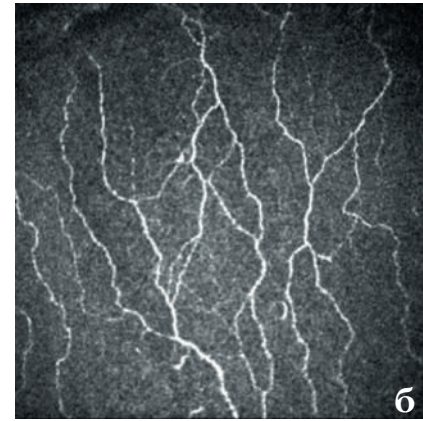
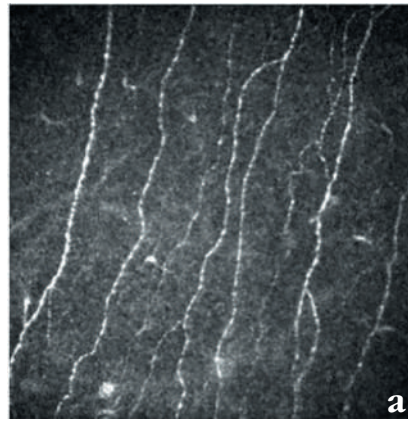


Рис. 1. Результаты лазерной конфокальной микроскопии субэпителиального нервного сплетения: а – нормальный ход и направление НВР, показатели KΔL и Ksum составляют $3,15 \pm 1,08$ и $0,92 \pm 0,04$ соответственно; б – при БП ход и направление НВР нарушены, нервы выражено извиты, «четкообразны» по форме, показатели KΔL и Ksum составляют $3,24$ и $0,88$ соответственно

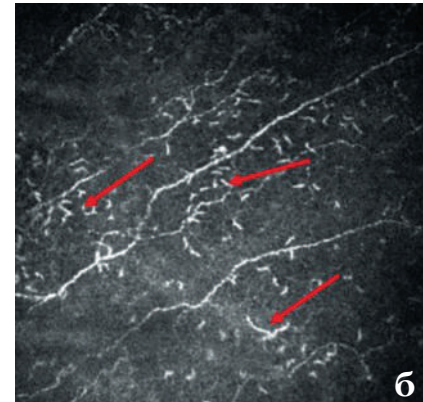
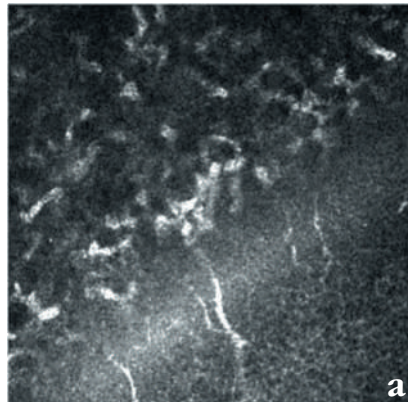


Рис. 2. Результаты лазерной конфокальной микроскопии субэпителиального нервного сплетения: а – в норме клетки Лангерганса отсутствуют (косой срез, в зоне видимости эпителий, НВР, передняя строма); б – при БП помимо выраженной извитости нервного волокна имеет место значительное увеличение воспалительных клеток Лангерганса, окружающих волокна (отмечены стрелками)

изменений в качестве маркера прогрессирования болезни Паркинсона необходимы динамические исследования, предполагающие выявление наличия или отсутствия корреляции между стадией заболевания, результатами известных методов мониторинга (например, электромиографии) и количественными показателями состояния нервных волокон роговицы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eduardo M., Davis B., Groef L. et al. The retina as an early biomarker

of neurodegeneration in a rotenone-induced model of Parkinson's disease: evidence for a neuroprotective effect of rosiglitazone in the eye and brain. *Acta Neuropathologica Communications*. 2016; 4: 86.

2. Grayson M. Parkinson's disease. *Nature*. 2016; 1:538. <https://doi.org/10.1038/538s1a>

3. Богданов Р.Р., Богданов А.Р., Котов С.В. Тактика ведения пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона. *Неврология*. 2012; 5(73): 15-21.

4. Wolters E., Francot C., Bergmans P. et al. Preclinical (premotor) Parkinson's disease. *J Neurol*. 2000; 247(2):103-109.

5. Braak H., Del Tredici K. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003; 24:197-211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)

6. Hawkes C.H. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord.* 2008; 23: 1799-1807. <https://doi.org/10.1002/mds.22242>

7. Wolters E. Variability in the clinical expression of Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2008; 266: 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.08.016>

8. Chaudhuri K., Schapira A. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 464-474.

9. Богданов Р.Р., Котов С.В., Куницына А.Н., Турбина Л.Г. Лекарственная кор-

рекция моторных проявлений развернутых стадий болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2010; 11: 11-21

10. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений. *Медицинская техника.* 2015; 3: 23-25.

11. Reddy V., Patel S., Hodge D., Leavitt J. Corneal Sensitivity, Blink Rate, and Corneal Nerve Density in Progressive Supranuclear

Palsy and Parkinson Disease. *Clinical Science. Cornea.* 2013; 32(5): 631-635. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e3182574ade>

12. Ornek N., Dağ E., Ornek K. et al. Corneal sensitivity and tear function in neurodegenerative diseases. *Curr Eye Res.* 2015; 40(4): 423-428. <https://doi.org/10.3109/02713683.2014.930154>

13. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А., Черненкова Н.А., Тюрина А.А. Влияние слезной пленки на результаты прямой оценки чувствительности роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2020; 136(2): 81-85.



УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ



Устройство «УФалинк Квант»

Регистрационное удостоверение
№ РЗН 2019/8172

Устройство предназначено для выполнения
УФ кроссликинга роговицы

Устройство снабжено системами:

- визуализации, фото-, видео- фиксации операционного поля
- гомогенизации светового потока
- диафрагмирования светового пятна
- генерации повышенной мощности УФ излучения
- автоматической настройки флюенса излучения