

АССОЦИАЦИЯ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ И ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ НЕЙРОКОЖНЫХ СИНДРОМАХ

Ольшанская А.С.¹, Дмитренко Д.В.¹, Малов И.В.², Шнайдер Н.А.³

¹Университетская клиника ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, e-mail: annaolsh@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: ivmsamara@gmail.com;

³Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, e-mail: naschnaider@ya.ru

Специфическая патология органа зрения при наследственных нейрокожных синдромах (НКС) может дебютировать в младенческом возрасте и прогрессировать по мере взросления пациента. Частота встречаемости специфической для НКС патологии органа зрения изучена мало, а характеристика офтальмологических признаков у пациентов с эктодермальными и мезодермальными формами заболевания в зависимости от характера поражения центральной нервной системы (ЦНС) активно изучается. Цель: анализ частоты встречаемости поражения глаз у пациентов с мезодермальными и эктодермальными формами наследственных НКС с поражением ЦНС. Всего обследован 51 пациент с НКС. Офтальмологическое обследование включало: визометрию, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, оптическую когерентную томографию, тонометрию, рефрактометрию, ультразвуковое исследование, экзофтальмометрию. Обследованы 38 (75%) пациентов с эктодермальными и 13 (25%) пациентов с мезодермальными формами НКС. В группу 1 (эктодермальные НКС) включены: нейрофиброматоз 1-го типа (21 случай); туберозный склероз (15 случаев); синдром базально-клеточного невуса (2 случая). Медиана возраста пациентов в группе 1 – 16 [7;33] лет. В группу 2 (мезодермальные НКС) включены: энцефалотригеминальный ангиоматоз (8 случаев); цереброретиновисцеральный ангиоматоз (4 случая); гипертрофическая гемангиоэктазия (1 случай). Медиана возраста пациентов в группе 2 – 27 [8;40] лет. Специфическая для НКС патология органа зрения была активно выявлена в 71% случаев при эктодермальных формах и в 53,8% случаев при мезодермальных формах, а специфическое поражение ЦНС выявлено в 89,3% и 81,8% случаев соответственно. Офтальмологический скрининг с включением современных методов диагностики свидетельствует о том, что специфическая для НКС патология глаз сопутствует специфическому поражению ЦНС и встречается более чем в 50% случаев.

Ключевые слова: наследственные нейрокожные синдромы, головной мозг, орган зрения, диагностика.

THE ASSOCIATION OF LESION OF ORGAN OF VISION AND BRAIN IN NEUROCUTANEOUS SYNDROMES

Olshanskaya A.S.¹, Dmitrenko D.V.¹, Malov I.V.², Shnayder N.A.³

¹University Hospital of Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, e-mail: annaolsh@mail.ru;

²Samara State Medical University, Samara, e-mail: ivmsamara@gmail.com;

³Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, e-mail: naschnaider@ya.ru

The specific organ of vision pathology in hereditary neurocutaneous syndromes (NCS) can develop in childhood and progress as the patient grows older. The frequency of NCS-specific pathology of the organ of vision has been poorly studied, and the characteristics of ophthalmic signs in patients with ectodermal and mesodermal forms, depending on the nature of central nervous system (CNS) lesion, are actively investigated. The aim of the study. To analyze the frequency of eye damage in patients with mesodermal and ectodermal forms of hereditary neurocutaneous syndrome with CNS lesion. Total 51 patients with NCS were examined. Ophthalmological examination included visometry, perimetry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography, tonometry, refraction, ultrasound, and exophthalmometry. There were examined 38 patients with ectodermal and 13 patients with mesodermal forms of NCS. Group 1 (ectodermal NCS) included neurofibromatosis type 1 (21 cases), tuberous sclerosis (15 cases), and basal cell nevus syndrome (2 cases). Median age of patients in group 1 was 16 [7; 33] years. Group 2 (mesodermal NCS) consisted of encephalotrigeminal angiomatosis (8 cases), cerebrotinovisceral angiomatosis (4 cases), and hypertrophic hemangioectasia (1 case). The median age in group 2 was 27 [8; 40] years. The NCS-specific eyes pathology was actively detected in 71% of cases with ectoderm forms and in 53.8% of cases with mesoderm forms, while specific CNS damage was registered in

89.3% and 81.8% of cases, respectively. An ophthalmic screening by using modern methods for diagnostics indicates that the NCS-specific eyes pathology accompanies a CNS-specific lesion and occurs in more than 50% of cases.

Keywords: hereditary neurocutaneous syndromes, brain, organ of vision, diagnostics.

Нейрокожные синдромы представляют собой широкую группу наследственных расстройств, для которых характерны прежде всего гамартозные поражения кожи, центральной и периферической нервной системы, органа зрения и внутренних органов [1, 2]. Первоначально три заболевания (нейрофиброматоз – НФ1, туберозный склероз – ТС и цереброретиновисцеральный ангиоматоз – ЦРА) описал голландский офтальмолог Ван дер Хуве как «факоматоз» (от греч. phakos – «чечевица, пятно»), чтобы выделить «чечевицеобразные» поражения, которые он наблюдал в этой группе расстройств. Позже он расширил список, включив в него энцефалотригеминальный ангиоматоз (ЭТА), или синдром Штурге–Вебера, который не характеризовался развитием факом, гамартом, и этот термин стал неуместным [3]. Синдром атаксии-телеангиэктазии был добавлен в 1941 г. [4], и со временем в литературе было описано более 60 форм НКС [5]. Первоначально считалось, что НКС происходят из эктодермы, хотя сосудистые аномалии, наблюдаемые при ЭТА, происходят из мезодермы. В настоящее время многие молекулярные и клинические патологические особенности поддерживают концепцию, согласно которой аномальное образование, миграция или дифференцировка клеток нервного гребня являются ведущим звеном в патогенезе этих синдромов [6]. Клетки нервного гребня формируются из эмбриональной эктодермы и создают разнообразную популяцию клеток, включая структуры эктодермального происхождения (Шванновские клетки периферической нервной системы и ганглиев заднего спинномозгового корешка) и мезодермального происхождения (меланоциты, жировая и соединительная ткань). Наличие черепно-лицевых аномалий, ангиом и поражения кожи мезодермального происхождения, характерных для многих НКС, свидетельствует об общности патогенеза [6, 4].

Особенности эмбриогенеза глаза заключаются в том, что он является частью головного мозга, вынесенной за его пределы. В период внутриутробного развития зачаток глазного яблока обособляется в конце 2-й недели, когда зародышевая пластинка состоит из трех слоев: эктодермы, мезодермы и энтодермы – и имеет уплощенную чечевицеобразную форму. Глазные ямки у зародыша человека возникают из эктодермальной бороздки, из которой затем развиваются мозговые пузыри и формируется головной мозг [7]. Таким образом, особенности эмбрионального развития органа зрения и ЦНС побудили нас исследовать взаимосвязь поражения органа зрения и ЦНС у пациентов с мезодермальными и эктодермальными формами НКС.

Цель: анализ частоты встречаемости поражения глаз у пациентов с мезодермальными

и эктодермальными формами наследственных нейрокожных синдромов с поражением центральной нервной системы.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники и кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России и в рамках договоров о совместных научных исследованиях с кафедрой глазных болезней института последиplomного образования Самарского государственного медицинского университета и Национальным медицинским исследовательским центром психиатрии и неврологии им. Бехтерева (г. Санкт-Петербург). Проведенное исследование одобрено этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 64/2015 от 23.09.2015 г.).

Критерии включения: лица женского и мужского пола с верифицированным диагнозом наследственного НКС. Критерии исключения: неуточненный диагноз НКС; фенкопии наследственных НКС; нежелание пациентов выполнять протокол исследования или диагностические процедуры в рамках настоящего исследования. Нами были активно обследованы пациенты с ранее и впервые установленным диагнозом НКС, а также проведено обследование родственников пациентов с НКС первой и второй линии родства. Все пациенты, включенные в настоящее исследование, или их родители/опекуны подписывали добровольное информированное согласие. Пациенты не получали вознаграждения за участие в настоящем исследовании. За период с 2015 по 2018 гг. обследован 51 пациент с НКС. Возраст пациентов в общей выборке варьировал от 3 месяцев до 80 лет, медиана возраста составила 19 [7;36] лет. Офтальмологическое обследование включало: визометрию (проектор знаков Huvitz CCH – 3100, Korea), рефрактометрию (авторефрактометр Huvitz HRK – 7000, Korea); экзофтальмометрию (зеркальный экзофтальмометр Гертеля); биомикроскопию (щелевая лампа Huvitz HS – 5500, Korea); прямую офтальмоскопию (ручной электрический офтальмоскоп Heine NT 300, Germany) и обратную офтальмоскопию (бесконтактная асферическая линза для осмотра глазного дна Ocular standart D90, USA); гониоскопию (контактная линза Гольдмана, Ocular, USA); компьютерную периметрию (анализатор поля зрения Peritest – 300, Россия); измерение внутриглазного давления (контактный тонометр Маклакова); определение порога электрочувствительности зрительного анализатора («Эсом-Комт», Россия); зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) на вспышку и реверсию шахматного паттерна («Нейро-МВП», Россия); спектральную оптическую когерентную томографию (по показаниям); снимок глазного дна (Visucam 500, Carl Zeiss Meditec AG, Germany). Все пациенты осмотрены дерматологом и неврологом; для уточнения характера

поражения ЦНС наблюдаемым пациентам проводились магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с мощностью 1,5–3,0 Тесла по протоколу НКС (факоматозам) и (по показаниям) компьютерная томография (КТ) головного мозга.

В зависимости от формы НКС общая выборка была разделена на 2 группы: 1-я группа – пациенты с эктодермальными формами НКС; 2-я группа – с мезодермальными формами НКС. В рамках настоящего исследования обследованы 38 (75%) пациентов с эктодермальными и 13 (25%) пациентов с мезодермальными формами НКС (табл. 1).

Таблица 1

Число пациентов при эктодермальных и мезодермальных формах нейрокожных синдромов

Форма НКС	Заболевание	Число клинических случаев, абс.	Процентное соотношение, %	Всего
Эктодермальные	НФ1	21	41,1	38
	ТС	15	29,4	
	СБН	2	4	
Мезодермальные	ЭТА	8	15,7	13
	ЦРА	4	7,8	
	ГГЭ	1	2	

В группу 1 включены: НФ1, или болезнь Реклингхаузена (21 случай); ТС, или болезнь Бурневилля–Прингла (15 случаев); синдром базальноклеточного невуса (СБН), или синдром Горлина–Гольтца (2 случая). Возраст пациентов в 1-й группе варьировал от 3 месяцев до 80 лет. Медиана возраста пациентов составила 16 [7;33] лет. Во 2-ю группу включены: ЭТА, или синдром Штурге–Вебера (8 случаев); ЦРА, или синдром Гиппеля–Линдау (4 случая); гипертрофическая гемангиоэктазия (ГГЭ), или синдром Клиппеля–Треноне–Вебера (1 случай). Возраст пациентов в группе 2 варьировал от 6 месяцев до 66 лет. Медиана возраста составила 27 [8;40] лет. Все пациенты ранее наблюдались у невролога на базе неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга

Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого по поводу НКС и имели уточненный диагноз на основании комплексного неврологического нейрорадиологического и дерматологического исследования, однако комплексное офтальмологическое исследование было выполнено им впервые в рамках настоящего исследования.

Результаты исследования и обсуждение. Специфические офтальмологические признаки у пациентов с эктодермальными НКС были выявлены в 71% случаев (табл. 2). У пациентов с НФ1 диагностирована следующая патология органа зрения: 81% (17 случаев) – меланоцитарная гамартома радужки (узелки Лиша); 24% (5 случаев) – глиома зрительного нерва; 4,7% (1 случай) – аплазия крыла клиновидной кости с деформацией глазницы. У пациентов с ТС выявлены: 53% (8 случаев) – очаги гипопигментации сетчатки; 33,3% (5 случаев) – ретинальная гамартома; 13,3% (2 случая) – фиброма век; 13,3% (2 случая) – компрессионная атрофия зрительного нерва на фоне окклюзионной гидроцефалии, ассоциированной с субэпендимальной астроцитомой (СЭГА); 6,7% (1 случай) – сегментарная гипопигментация радужки. У 1/2 (50%) пациента с СБН диагностирована двухсторонняя эпиретинальная мембрана.

Специфические офтальмологические проявления у пациентов с мезодермальными формами НКС выявлены в 53,8% случаев (табл. 2). У пациентов с ЭТА диагностировано: 75% (6 случаев) – гемангиома кожи век; 41,6% (4 случая) – ангиопатия сетчатки; 16,7% (2 случая) – вторичная глаукома; 12,5% (1 случай) – гемангиома хориоидеи, осложненная отслойкой сетчатки и резким снижением остроты зрения у 3-летнего ребенка. В то же время у пациентов с ЦРА специфического поражения органа зрения в ходе настоящего исследования не выявлено.

Таблица 2

Уровень поражения при эктодермальных и мезодермальных формах нейрокожных синдромов у наблюдаемых пациентов

Формы факоматозов	Поражение кожи		Поражение ЦНС		Поражение глаз	
	n	%	n	%	n	%
Эктодермальные формы	37	97,4	26	68,4	27	71,05
Мезодермальные формы	10	76,9	10	76,9	7	53,85

Также нами проанализирована фоновая специфическая патология ЦНС при эктодермальных и мезодермальных формах НКС у наблюдаемых детей и взрослых с

поражением органа зрения. Из группы исследования были исключены пациенты, которые не прошли нейрорадиологическое исследование по протоколу НКС, а имели только скрининговое нейрорадиологическое исследование головного мозга однократно в жизни и воздерживались по тем или иным причинам от повторного расширенного нейрорадиологического исследования, что не позволяло нам с большей долей вероятности уточнить или опровергнуть наличие специфической для рассматриваемых НКС структурной патологии головного мозга.

В результате из общей выборки для последующего углубленного анализа исключены 12 из 51 (23,5%) случая. Далее нами проанализированы 39 из 51 (76,5%) случая НКС у пациентов, прошедших полное неврологическое нейрорадиологическое, дерматологическое и офтальмологическое исследование, в том числе: 71,8% (28 случаев) с эктодермальными НКС; 28,2% (11 случаев) с мезодермальными НКС. Среди пациентов с эктодермальными НКС специфическое поражение головного мозга на момент проведения настоящего исследования было выявлено в 89,3% (25/28), а специфические офтальмологические проявления – в 71,4% (20/28) случаев. У 20 из 25 пациентов со специфическим поражением ЦНС, ассоциированным с рассматриваемой патологией, наблюдалось поражение органа зрения. У пациентов с эктодермальными формами, имеющих специфическую для НКС патологию глаза, можно предполагать специфическое структурное поражение головного мозга в 80% случаев.

Среди пациентов с мезодермальными формами НКС поражение ЦНС выявлено в 81,8% (9 случаев), а специфические офтальмологические проявления – в 54,5% (6 случаев). Таким образом, у 6/9 пациентов, имеющих специфическую для НКС патологию органа зрения, можно предполагать специфическое структурное поражение головного мозга в 66,6% случаев.

Проведенное исследование свидетельствует о том, что настороженность у офтальмолога в случае выявления специфического для НКС поражения органа зрения должна быть выше при эктодермальных формах по сравнению с мезодермальными (80% против 66,6%), когда врач-офтальмолог может иметь веские основания направить пациента на нейрорадиологическое исследование головного мозга по протоколу факотозов и на консультацию невролога. Нами выявлена статистически значимая прямая корреляционная зависимость между специфическим поражением органа зрения и специфическим поражением ЦНС у пациентов с эктодермальными формами НКС ($p=0,01709$), в то время как статистически значимая ассоциация в случае мезодермальных форм НКС не выявлена ($p>0,05$) (табл. 3). Однако это может быть обусловлено малым объемом подвыборки пациентов с мезодермальными формами НКС, которые согласились принять участие в

настоящем исследовании и прошли полное исследование по протоколу диагностики НКС.

Таблица 3

Взаимосвязь между специфическим поражением органа зрения и поражением центральной нервной системы у наблюдаемых пациентов с нейрокожными синдромами

Характер поражения	Эктодермальные НКС		Мезодермальные НКС	
	Поражение органа зрения, n (%)	Без поражения органа зрения, n (%)	Поражение органа зрения, n (%)	Без поражения органа зрения, n (%)
С поражением ЦНС	20 (71,4±8,5%)	5 (17,8±7,2%)	4 (36,3±14,5%)	5 (45,4±15,5%)
Без поражения ЦНС	0	3 (10,7±5,8%)	2 (18,2±11,6%)	0
<i>Критерий «точной вероятности»</i>	0,01709		0,45455	

Заключение. Активный офтальмологический скрининг с включением современных инструментальных методов диагностики патологии органа зрения свидетельствует о том, что специфическая для НКС патология органа зрения сопутствует специфическому поражению ЦНС и встречается более чем в 50% случаев. Полученные нами результаты объясняют необходимость персонализированного подхода и повышения эффективности офтальмологической диагностики и ее преимущества при диспансерном наблюдении пациентов с рассматриваемой патологией у офтальмолога и невролога.

Список литературы

1. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А. Эпидемиология факоматозов. // Вестник клинической больницы №51. 2011. С.46-54.
2. Vézina G. Neuroimaging of phakomatoses: overview and advances. Pediatric Radiology.

2015. no.45. P.433–442.

3. Van der Hoeve J. Eye symptoms in tuberous sclerosis of the brain. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1920. P.329-34
4. Chernoff K.A., Schaffer J.V. Cutaneous and ocular manifestations of neurocutaneous syndromes. *Clinics in dermatology*. 2016. no. 34. P.183–204.
5. Nandigam K.I., Mechtler L.L., Smirniotopoulos J.G. Neuroimaging of neurocutaneous diseases. *Neurologic Clinics*. 2014. vol. 32. no. 1. P. 159-92.
6. Sarnat H.B., Flores-Sarnat L. Embryology of the neural crest: its inductive role in the neurocutaneous syndromes. *Journal of Child Neurology*. 2005. P. 637–643.
7. Сомов Е.Е. Клиническая офтальмология. М: МЕДпресс-информ, 2012. 400с.