Гузун О.В.¹, Храменко Н.И.¹, Коновалова Н.В.¹, Слободяник С.Б.¹, Молчанюк Н.И.¹, Ковтун А.В.²

¹ Институт глазных болезней и тканевой терапии имени В.П. Филатова Национальной академии медицинских наук Украины, Одесса, Украина

² Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Guzun O.¹, Khramenko N.¹, Konovalova N.¹, Slobodyanik S.¹, Molchanyuk N.¹, Kovtun A.²

¹ Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine

² Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Длительная нейропротекция зрительного нерва после токсического поражения метанолом (экспериментально-клинические наблюдения)

Long-Term Neuroprotection of the Optic Nerve after Methanol Toxicity (Experimental and Clinical Observations)

Резюме

Проведенное экспериментально-клиническое исследование показывает необходимость и эффективность предложенного комплекса лечебных мероприятий при токсическом (метаноловом) поражении зрительного нерва, направленного на улучшение метаболических процессов и кровообращения, что способствует восстановлению миелиновой оболочки вокруг осевых цилиндров волокон зрительного нерва и, соответственно, ведет к ускорению проведения потенциала действия на возрождение анализа зрительной информации.

Курс нейропротекторного лечения включает курсы низкоинтенсивной лазерной терапии сетчатки/ДЗН каждые 6 месяцев с непрерывной поддержкой не менее 3 лет витаминно-антиоксидантным комплексом Нутроф® Форте формулы AREDS, усиленной витамином D₃, омега-3 ПНЖК и ресвератролом (1 мг).

Ключевые слова: отравление метанолом, длительная нейропротекция, лазерная стимуляция, витаминно-антиоксидантный комплекс.

Abstract

Thus, the conducted experimental-clinical study shows the necessity and effectiveness of the proposed complex of therapeutic measures for toxic (methanol) damage to the optic nerve, aimed at improving metabolic processes and blood circulation, which contributes to the restoration of the myelin sheath around the axial cylinders of the optic nerve fibers and, accordingly, leads to accelerating the implementation of the action potential for the revival of the analysis of visual information.

The course of neuroprotective treatment includes courses of low-intensity laser therapy of the retina / optic nerve disc every 6 months with continuous support with a vitamin-antioxidant complex of

the AREDS formula, fortified with vitamin D3, omega-3 PUFA and resveratrol (1 mg) (Nutrof® Forte), which should be carried out at least 3 years.

Keywords: methanol poisoning, long-term neuroprotection, laser stimulation, vitamin-antioxidant complex.

■ ВВЕДЕНИЕ

Метанол – это природный одноатомный спирт, представляющий опасность для здоровья человека. Его можно обнаружить в некачественных алкогольных напитках [1, 2]. Показатели смертности и заболеваемости после острого отравления суррогатами алкоголя, содержащими метанол, остаются очень высокими, несмотря на интенсивную терапию. Употребление 10 мл чистого метанола может быть достаточным, чтобы вызвать опасную для жизни токсичность и необратимую слепоту [3]. Метанол превращается в печени в формальдегид, а затем в муравьиную кислоту, которая способна ингибировать активность цитохромоксидазы в митохондриях, что приводит к гистотоксической гипоксии. Наиболее чувствительными органами-мишенями являются мозг и зрительный путь [4–6]. Прием метанола повреждает фоторецепторы, клетки Мюллера и ретроламинарную часть зрительного нерва (ЗН), вызывая дисфункцию зрительного анализатора (по электрофизиологическим показателям) [7]. Интоксикация метанолом снижает активность и концентрацию антиоксидантных ферментов, усиливая перекисное окисление липидов.

В проведенных исследованиях показано, что метанол вызывает дисфункцию центральной нервной системы и нейродегенеративные состояния [8, 9].

В ГУ «Институт ГБ и ТТ им. В.П. Филатова НАМНУ» проводятся многолетние ультраструктурные исследования по изучению влияния 100% метанола и его смеси с 40% этанолом длительностью от 40 минут до 3 месяцев после однократного внутрибрюшинного введения в различных дозах на ткани заднего отдела глаза крыс. В опубликованных ранее работах [10–13] показано, что как 100% метанол, так и его смесь с 40% этанолом вызывают явления гидропической дистрофии в эндотелиальных клетках сосудов и отдельных капилляров хориоидеи, дистрофические и дегенеративные изменения в клетках пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и отек отростков клеток Мюллера в области наружной пограничной мембраны уже через 40 минут после инъекции указанных веществ при незначительной дозе метанола (0,75 г/кг массы крысы), для крыс LD_{50} при внутрибрюшинном введении метанола составляет 9,6 г/кг массы тела. В последующие сроки (до 7 суток) патологические изменения в них прогрессируют и распространяются на другие слои сетчатки. К 3 месяцам наблюдения в данных тканях проявляются как явления альтерации, так и элементы компенсаторно-восстановительного характера. Степень выраженности и глубина проявления деструктивных процессов в структурах данных тканей зависят от введенной дозы метанола.

Морфологические изменения диска ЗН у пациента, погибшего в алкогольной коме, представлены уменьшением количества нейроцитов и глиальных клеток, дистрофическими и реактивными изменениями в нервных волокнах (НВ), сморщиванием ядер, гиперхроматозом ядер, очаговой демиелинизацией с сохранностью осевых цилиндров, дистрофией и гибелью глиальных клеток [14]. Сетчатка глаза является одной из тканей с самым высоким потреблением кислорода, а аксоны ганглиозных клеток сетчатки избирательно уязвимы для гистотоксической гипоксии, вызванной муравьиной кислотой, из-за их высокой энергетической зависимости [15].

Симптомы оптической невропатии, вызванной метанолом, проявляются в латентный период от 6 до 48 часов в зависимости от количества принятого метанола. Симптомы варьируются от нечеткого зрения, снижения остроты зрения (ОЗ), светобоязни, периферического сужения полей зрения, центральных/центроцекальных скотом до потери цветового зрения и полной слепоты. Во многих случаях восстановление зрительных функций с разрешением патологических изменений глазного дна и улучшением ОЗ происходит через 1–2 месяца после воздействия метанола. Однако длительное нарушение зрения может присутствовать у 25–40% пациентов [9, 16] и впервые проявиться через несколько лет после отравления [17].

Изученные эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ): противоотечный, противовоспалительный, десенсибилизирующий, иммуномодулирующий и антиоксидантный, а также стабилизирующий мембраны лизосом сетчатки [18] – стимулируют нейрогенез и синаптогенез, уменьшая апоптоз и когнитивные нарушения [19, 20], что позволяет применять его в комплексной нейропротекторной терапии у пациентов с токсическими поражениями зрительного нерва.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить необходимость длительной нейропротекции при токсическом поражении ЗН суррогатами алкоголя, содержащими метанол, у пациентов на основании изучения в эксперименте ультраструктурных изменений ЗН у крыс в отдаленные сроки после острого отравления метанолом и его смесью с этанолом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные (ультраструктурные) исследования выполнены на 9 взрослых крысах линии Вистар массой от 250 до 300 г, разделенных на 3 группы: 1-я – опытная, в которой крысам выполняли внутрибрюшинные инъекции (ВИ) смеси спиртов (40% этанола и 100% метанола в соотношении 3:1 (доза метанола составляла 0,75 г/кг массы их тела)); 2-я – опытная, в которой крысам проводили ВИ 100% метанола в аналогичной дозе; 3-я – контрольные животные, которым внутрибрюшинно вводили воду для инъекций в том же объеме, что и токсические вещества. Манипуляции на животных и их эвтаназия осуществлялись в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986). Комитет по биоэтике ГУ «Институт ГБ и ТТ им. В.П. Филатова НАМНУ» одобрил выполнение исследования.

Изучалась ультраструктура тканей ЗН через 1 и 3 месяца после ВИ веществ в электронном микроскопе ПЭМ-100-01. Обработка материала осуществлялась по общепринятой методике [11].

Клинический случай. Пациент К. 1979 г. р. обратился в ГУ «Институт ГБ и ТТ им. В.П. Филатова НАМНУ» через 3 недели после острого отравления метанолом. Из анамнеза: через несколько часов после отравления в алкогольной коме пациент был доставлен в реанимационное отделение, где в течение 12 дней проводились дезинтоксикационные-реанимационные мероприятия. Затем пациент продолжал лечение (20 дней) в неврологическом отделении с учетом офтальмологической коррекции после обследований и рекомендаций в Институте. Неврологическое обследование к моменту выписки из стационара не выявило никаких экстрапирамидных двигательных нарушений, а компьютерная томография не показала никаких отклонений.

Пациент проходил обследование и лечение 8 раз в течение 4 лет. Было проведено клиничко-функциональное офтальмологическое обследование пациента до, после и через 6 месяцев лечения: визометрия, компьютерная статическая периметрия (КСП), офтальмоскопия, функциональное исследование зрительного анализатора (ЗА): порог электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ, мА), критическая частота исчезновения мельканий по фосфену в режиме «1,5» (КЧИМФ «1,5», Гц), объемные показатели кровенаполнения (RQ, %) и тонуса внутриглазных сосудов (α_1/T , %) по данным компьютерной реоофтальмографии (РОГ), ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга, рентгенологическое исследование шейного отдела, магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного отдела позвоночника, оптическая когерентная томография (ОКТ), а также определялась степень тяжести тревоги/депрессии по госпитальной шкале HADS (баллы).

Были получены все соответствующие формы согласия пациента на публикацию изображений и другой клинической информации в журнале с соблюдением анонимности.

Пациенту была проведена комплексная противовоспалительная, нейроретинопротекторная и дезинтоксикационная терапия, назначен непрерывно витаминно-антиоксидантный комплекс Нутроф® Форте формулы AREDS, усиленный витамином D₃, омега-3 ПНЖК и ресвератролом (1 мг), по 1 капсуле в день в течение 4 лет. Электрофорез с противовоспалительной целью (1-й, 2-й визиты). С 3-го визита были добавлены курсы низкоинтенсивной (НИ) лазерной терапии (ЛТ) ($\lambda=650$ нм, $W=0,4$ мВт/см², $t=5$ мин – на папилломакулярный пучок и диск зрительного нерва) и фосфен электростимуляции (ФЭС) курсами 10 процедур.

Результаты экспериментального исследования. Через месяц после ВИ смеси спиртов в ЗН отмечается часть НВ, особенно крупного и среднего калибров, с деформацией и разволокнением миелиновых оболочек и явлениями гидропической дистрофии в их аксонах. Местами аксоплазма отслоена от миелиновой оболочки. НВ мелкого калибра по структуре не отличаются от таковой у контрольных животных. Глиальные клетки, располагающиеся между пучками НВ, отличаются полиморфизмом изменений: часть их – с отсутствием плазмолеммы и очаговым разрушением органелл, часть – с элементами гидропической

дистрофии, другие – с явлениями компенсаторно-восстановительных процессов, т. е. с увеличением цистерн гранулярной эндоплазматической сети, полисом, свободных рибосом и митохондрий, свидетельствующих об усилении белоксинтетических и энергообразовательных процессов.

В этот срок после ВИ 100% метанола в ЗН патологические изменения более глубокие. Среди изменений в НВ, описанных в предыдущей серии, встречаются НВ, утратившие миелиновую оболочку, и больше НВ с ее разволокнением и отеком аксоплазмы, а также с потерей ее структурных компонентов.

Через 3 месяца после ВИ смеси спиртов в ЗН, по сравнению с предыдущим сроком, уменьшены явления отека в аксонах, более четко визуализируются органеллы и наступило восстановление миелиновой оболочки части НВ, преимущественно среднего калибра. В глиальных клетках увеличено количество органелл, направленных на белоксинтетические процессы. Однако часть клеток еще не восстановила свою ультраструктуру (рис. 1).

Через 3 месяца после ВИ 100% метанола ультраструктура ЗН практически аналогична описанной в данном сроке после ВИ смеси спиртов, за исключением несколько большей патологии НВ (рис. 2). Следует отметить, что митохондрии в аксонах НВ и в глиальных клетках всех подопытных групп и изучаемых сроков – со значительной деструкцией крист

Рис. 1. Ультраструктура зрительного нерва крысы (электронная микрофотография ×6000):

А – через 3 месяца после отравления смесью спиртов (нервное волокно с очаговым разволокнением миелиновой оболочки, отек аксоплазмы и уменьшение количества органелл в аксоне, глиальная клетка с разрушением плазмолеммы и деструкцией внутриклеточных структур, отек гиалоплазмы ее отростков); **В –** контроль через 3 месяца после введения воды для инъекций (структуры зрительного нерва в пределах нормы): ЗН – зрительный нерв, НВ – нервное волокно, МО – миелиновая оболочка, ГЛК – глиальная клетка, Я – ядро, Ц – цитоплазма

Fig. 1. Ultrastructure of the rat optic nerve (electron micrograph ×6000): A - 3 month after poisoning mixture of alcohols (nerve fibers with deformation and focal branching of the myelin sheath, edema of the axoplasm and a decrease in the number of organelles in the axon; glial cell with destruction of the plasmalemma and intracellular structures, edema of the hyaloplasm of its processes), B - control 3 month after administration of water for injections (structures of the optic nerve within normal limits): ЗН – optic nerve, НВ – nerve fiber, ГЛК – glial cell, Я – nucleus, Ц – cytoplasm

Рис. 2. Ультраструктура зрительного нерва крысы через 3 месяца после отравления метанолом (электронная микрофотография $\times 8000$) (нервные волокна с деформацией, разволокнением миелиновой оболочки и очаговой демиелинизацией, отек аксоплазмы и уменьшение количества органелл в отдельных аксонах; глиальная клетка с повышенным числом митохондрий, которые имеют деструкцию крист): ЗН – зрительный нерв, НВ – нервное волокно, МО – миелиновая оболочка, ГЛК – глиальная клетка, Я – ядро, Ц – цитоплазма

Fig. 2. Ultrastructure of the rat optic nerve 3 month after poisoning of methanol (electron micrograph $\times 8000$) (nerve fibers with deformation, defiberizing of the myelin sheath and focal demyelination, edema of the axoplasm and a decrease in the number of organelles in individual axons; glial cell with an increased number of mitochondria, which have the destruction of cristae): ЗН - optic nerve, НВ - nerve fiber, ГЛК - glial cell, Я - nucleus, Ц - cytoplasm

или с полной их вакуолизацией. Отмечаются лишь единичные органеллы с нормальной структурой.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Данные результатов обследования на фоне проведенного лечения пациента К. за периоды обращения в ГУ «Институт ГБ и ТТ им. В.П. Филатова НАМНУ» представлены в табл. 1–6, а также на рис. 3 и 4.

В течение 12 месяцев наблюдения (на 3-м визите) и лечения отмечалось повышение показателя остроты зрения до 0,08 на правом глазу и

**Таблица 1
Динамика остроты зрения на фоне проведенного лечения**

№ визита/ (месяцев)	Острота зрения, усл. ед.			
	OD		OS	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	0,02	0,08	0,06	0,3
2 / (6 мес.)	0,02	0,04	0,06	0,08
3 / (12 мес.)	0,02	0,08	0,08	0,85
4 / (18 мес.)	0,04	0,06	0,6	0,7
5 / (24 мес.)	0,06	0,06	0,6	0,85
6 / (36 мес.)	0,04	0,06	0,5	0,7
7 / (42 мес.)	0,04	0,06	0,6	0,85
8 / (48 мес.)	0,04	0,06	0,6	0,85

до 0,85 на левом глазу. Однако через 3 года (на 6-м визите) наблюдения в связи пропуском курса терапии и отсутствием нутриентной поддержки в межкурсовой период отмечено резкое ухудшение показателей остроты зрения до 0,04 на правом и до 0,5 на левом глазу, после чего лечение было продолжено, возобновили прием витаминно-антиоксидантного офтальмологического комплекса формулы AREDS, усиленного витамином D₃, омега-3 ПНЖК и ресвератролом. Через 12 месяцев (на 8-м визите – 48-й месяц наблюдения) острота зрения значительно улучшилась до 0,06 и 0,85 на правом и левом глазу соответственно.

Комбинированный курс лечения вызвал существенное улучшение электрической чувствительности зрительного анализатора, а также лабильности аксиального пучка зрительного нерва. Информативным диагностическим тестом в этих исследованиях было изменение лабильности зрительно-нервного аппарата в режиме «1,5», что характеризует

Таблица 2
Динамика офтальмоскопии и диагноза пациента К. после отравления метанолом

Table 2
Dynamics of ophthalmoscopy and diagnosis of patient K. after methanol poisoning

№ визита	Офтальмоскопия	Диагноз
1	Оба глаза: ДЗН гиперемирован, границы стушеваны, вены умеренно расширены, единичные мелкие геморрагии справа, патологические рефлекс в области заднего полюса	Оба глаза: неврит зрительного нерва (токсического генеза) на фоне отравления метанолом
2	Оба глаза: ДЗН бледный, ишемический отек больше справа, границы сглажены, перипапиллярный отек сетчатки, вены умеренно расширены, макулярный рефлекс четкий, на периферии без особенностей	Оба глаза: неврит зрительного нерва с переходом в частичную атрофию зрительного нерва (токсического генеза)
3	Оба глаза: ДЗН бледный, больше справа границы четкие, вены умеренно расширены, макулярный рефлекс четкий, на периферии без особенностей	Оба глаза: атрофия зрительного нерва (токсического генеза)
4	Оба глаза: ДЗН бледный, справа почти белый, границы четкие, вены умеренно расширены, макулярный рефлекс четкий, на периферии без особенностей	Тот же
5–8	Status idem	Тот же

Таблица 3
Динамика функциональных показателей зрительного анализатора на фоне проведенного лечения

Table 3
Dynamics of functional indicators of the visual analyzer against the background of the treatment

№ визита	Фосфен, мкА				КЧИМФ «1,5», Гц			
	OD		OS		OD		OS	
	Лечение							
	До	После	До	После	До	После	До	После
1	120	96	88	84	12,3	16,8	14,7	19,2
2	100	86	84	80	12,6	15,7	14,3	22,3
4	100	90	76	74	15,4	16,4	17,9	21,7
5	110	96	82	78	13,2	14,2	16,9	20,3
8	96	90	66	64	13,5	15,6	20,1	23,1

Таблица 4
Динамика показателей реоофтальмографии на фоне проведенного лечения

Table 4
Dynamics of rheoophthalmography indices during treatment

№ визита	RQ, ‰		α/T_1 , %		α/T_2 , %		V, Ом/с	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
1	7,4	4,9	24	24	24	10	2,94	1,94
2	5,2	3,9	19,2	24	18	19	1,68	1,9
8	5,1	3,5	20	20	16	19	1,7	2,4

работу папилломакулярного пучка. Этот показатель позволил выявить за 3 года наблюдения и лечения улучшение на 25% на правом глазу и на 27% на левом глазу.

Динамика показателей РОГ позволила наблюдать нормализацию (на 29% до $N=3,5‰$) за время 3-летнего наблюдения на левом глазу и уменьшение застойных явлений (на 31% до $5,1‰$) внутриглазного кровообращения по показателю RQ на правом глазу за счет улучшения тонуса внутриглазных сосудов на 17% на обоих глазах.

По данным ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга была отмечена четкая асимметрия кровообращения и выставлен диагноз: нейроваскулярный синдром при вертеброгенной патологии. Венозный застой справа.

При поступлении по данным рентгенологического исследования шейного отдела был установлен деформирующий спондилоартроз. По данным МРТ у пациента К. имелись грыжи дисков на уровне $C_{IV}-C_{VII}$ позвонков, протрузии межпозвоночных дисков на уровне шейного отдела позвоночника. Отмечен венозный застой, обусловленный экстравазальной компрессией правой позвоночной вены.

Поперечное В-сканирование ОКТ в ранний период (1-й визит) выявило уменьшение слоя ганглиозных клеток сетчатки (GCL) ($54 \mu m$ и $87 \mu m$ соответственно правого и левого глаза), отек центральной сетчатки и слоя нервных волокон (NFL) парапапиллярной сетчатки ($203 \mu m$ и $184 \mu m$ соответственно левого и правого глаза) (рис. 3А, 3В). На подострой стадии (с 3-го визита) на ОКТ прослеживалось истончение папилломакулярного пучка, GCL и NFL более выражены в нижнем и верхнем секторах правого глаза. На поздней стадии (8-й визит) – истончение папилломакулярного пучка, GCL ($48 \mu m$ и $107 \mu m$ соответственно правого и левого глаза) и NFL усугубляются еще больше, на правом глазу в среднем до $82 \mu m$ и на левом глазу $153 \mu m$ (рис. 3С и 3Д).

По данным КСП индекс поля зрения (VFI) показал, что при 1-м обращении пациента свето-различительная чувствительность была в пределах нормы в 79 и 81% предъявляемых тестовых точек (на правом и левом глазу соответственно), к 4-му обращению (через 9 месяцев) на правом глазу этот показатель уменьшился на 22% до 62% и на левом увеличился на 12%, составив 91%. Через 3 года наблюдения и лечения показатель индекса поля зрения на правом глазу имел тенденцию к снижению, а на левом глазу был стабилен, что составило 59 и 92% (соответственно правый и левый глаз) (табл. 5).

Показатель среднего отклонения от нормы общей свето-различительной чувствительности (MD) составил $-6,85 \text{ dB}$ и $-6,67 \text{ dB}$

Рис. 3. Структурная ОКТ макулы и слоя волокон в фовеа и парапапиллярной области пациента К.: А – правого глаза на 1-м визите; В – левого глаза на 1-м визите; С – правого глаза на 8-м визите; D – левого глаза на 8-м визите: retina thickness – толщина сетчатки; NFL – слой нервных волокон; GCL – слой ганглиозных клеток; IPL – внутренний плексиформный слой

Fig. 3. Structural OCT of the macula and fiber layer in the fovea and parapapillary region of patient K.: A – right eye at the 1st visit, B – left eye at the 1st visit; C – right eye at the 8th visit, D – left eye at the 8th visit: retina thickness - retinal thickness; NFL – nerve fiber layer; GCL – ganglion cell layer; IPL – Inner plexiform layer

(соответственно правый и левый глаз); через 3 года этот показатель повысился на правом глазу на 82% с –6,85 dB до –12,45 dB, на левом глазу он имел тенденцию к уменьшению.

Показатель локальных дефектов (PSD) через 9 месяцев наблюдения увеличился на 58% на правом глазу до 10,30 dB, что указывает на увеличение локальных изменений поля зрения. На левом глазу отмечено

Таблица 5
Динамика периметрических индексов на фоне проведенного лечения

Table 5
Dynamics of perimetric indices against the background of the treatment

№ визита	VFI, %		MD, dB		PSD, dB	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS
2	79	81	-6,85	-6,67	6,52	6,90
4	62	91	-12,72	-6,04	10,30	2,94
6	52	80	-12,23	-6,02	7,03	2,79
8	59	92	-12,45	-6,06	7,01	2,97

уменьшение глубины локальных нарушений поля зрения на 68% до 2,94 dB. Лечение в течение 3 лет показало, по данным КСП, что глубина и распространенность локальных дефектов поля зрения на левом глазу оставалась до 2,97 dB, что на 4,04 dB меньше, чем на правом глазу (рис. 4).

Рис. 4. Данные статической периметрии пациента К. (8-й визит): А – OD; В – OS

Fig. 4. Patient K. Static perimetry data (8th visit): A - OD; B - OS

Таблица 6
Степень тяжести тревоги/депрессии по госпитальной шкале HADS

Table 6
The severity of anxiety / depression according to the hospital scale HADS

№ визита / (месяцев)	Баллы / степень тяжести тревоги и депрессии
1	12 / клинически выраженная
2 / (6 месяцев)	11 / клинически выраженная
3 / (12 месяцев)	8 / субклиническая
4 / (18 месяцев)	11 / клинически выраженная
5 / (24 месяца)	7 / норма
6 / (36 месяцев)	12 / клинически выраженная
7 / (42 месяца)	7 / норма
8 / (48 месяцев)	7 / норма

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования показал, что в отдаленные сроки (1–3 месяца) в ЗН как 100% метанол, так и его смесь с 40% этанолом вызывают изменения со стороны НВ (в аксоплазме и миелиновых оболочках) и в глиальных клетках, что влияет на качество проведения нервных импульсов, аксоплазматический транспорт веществ, приводит к нарушению питания НВ и образованию их миелиновой оболочки. По-видимому, одной из причин возникновения патологических изменений в структурах ЗН является выявленная нами патология митохондрий во всех изучаемых структурах ЗН и во все сроки исследования. В результате этого снижаются или, возможно, прекращаются процессы передачи нервного импульса по зрительному пути у пострадавших от отравления метанолом пациентов, что приводит к атрофии ЗН и дистрофии сетчатки. Ряд авторов в своих исследованиях, проведенных ранее, также высказывали предположение о повреждении митохондрий в сетчатке и ЗН, вызванном острым отравлением метанолом экспериментальных животных, приводящим к структурно-функциональным нарушениям в этих структурах [10–12, 21]. При этом именно Yu J.J. (2018) считает, что повреждение аксонов НВ ведет к дистрофии сетчатки [22]. Или, наоборот, изменения, возникшие в сосудистой оболочке и наружных слоях сетчатки, как показали наши предыдущие работы [13], приводят к деструкции ганглиозных клеток и в дальнейшем к атрофии ЗН и патологии всего зрительного пути.

Распространенность визуальных последствий острого отравления метанолом высока и, как правило, недооценивается. Так, по данным авторов, после отравления метанолом выжившие пациенты составляют до 40%, а острое повреждение ганглиозных клеток сетчатки сопровождается хронической нейродегенерацией и прогрессирующей потерей аксонов у 25% пациентов [9, 23]. Аксоны ЗН являются наиболее уязвимыми структурами для острого нейротоксического действия метанола.

Однако нельзя недооценивать долгосрочные визуальные последствия поражения ЗН и сетчатки метанолом и их влияние на качество жизни пациентов.

Следует отметить, что при обращении в Институт в сроки заболевания до 1 месяца преобладающим офтальмоскопическим признаком была гиперемия диска зрительного нерва, в сроки от 1 до 3 месяцев – ишемия ДЗН с отеком, перипапиллярный отек сетчатки и отек нервных волокон по ходу папилломакулярного пучка, а в сроки заболевания более 3 месяцев – деколорация диска ЗН с частичной его атрофией.

У пациента имелся дефект центрального поля зрения, что позволило предположить преимущественно аксиальное поражение ЗН.

Симптоматология обусловлена повреждением папилломакулярного пучка, наиболее чувствительного из-за большого немиелинизированного сегмента и тонкого калибра [24].

Пациенту назначались комплексная противовоспалительная, нейроретинопротекторная, дезинтоксикационная терапия и длительно витаминно-антиоксидантный комплекс Нутроф® Форте формулы AREDS, усиленный витамином D₃, омега-3 ПНЖК и ресвератролом (1 мг). Также каждые 6 месяцев проводился 10-дневный курс диодной ЛТ сетчатки / зрительного нерва и ФЭС. Лечение было направлено на восстановление

функции нервных элементов, которые были работоспособны, но не проводили зрительную информацию; формирование очага стойкой возбудимости, что приводит к восстановлению активности нервных клеток и их связей; улучшение метаболических процессов и кровообращения, что способствует восстановлению миелиновой оболочки вокруг осевых цилиндров волокон ЗН и, соответственно, ведет к ускорению проведения потенциала действия и возрождению анализа зрительной информации.

На ранних стадиях токсичность накапливается в митохондриях ганглиозных клеток, вызывая утолщение аксонов, которое выявляется при ОКТ отеком перипапиллярной сетчатки [25]. На подострой стадии ОКТ показывает RNFL-истончение папилломакулярного пучка в нижнем и верхнем секторах. На поздней стадии истончение RNFL наблюдается во всех слоях, что также отмечали и другие исследователи [24, 26].

Истончение RNFL связано исключительно с потерей аксонов в зрительном нерве, что привело к нейродегенерации. Конечно, существуют четкие взаимодействия аксон – глиал – миелиновая оболочка, которые необходимы для долгосрочного выживания аксонов [27]. В нашем исследовании мы показали, что структурные изменения сетчатки глаза, а именно хроническое уменьшение RNFL, могут прогрессировать в течение нескольких лет после отравления метанолом, и это согласуется с исследованиями других авторов [9, 23].

Исследование автора Eells J.T. (2003) *in vitro* продемонстрировало, что фотобиомодуляция с использованием красного света (670 нм) при токсичности метанола в модели грызунов вызвало повышение митохондриальной активности с восстановлением их функции [5]. С учетом основных механизмов действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ): противоотечного, противовоспалительного, десенсибилизирующего, иммуномодулирующего и антиоксидантного, а также стимулирующего нейрогенез и синаптогенез [28] – использованное нами излучение диодного лазера активизирует деятельность митохондрий, как указывают и другие авторы [29–31], что приводит к мембранной стабилизации, клеточной пролиферации и цитопротекции [32, 33].

На фоне проводимого лечения зарегистрировано улучшение функциональных показателей ЗА с 1-го курса лечения. Однако улучшение на правом глазу менее выраженное, предположительно за счет наличия вертебральной патологии справа. Значительное улучшение зрительных функций на левом глазу зарегистрировано на 5-м курсе комплексной нейропротекции, а стабилизация – через 3 года наблюдения с непрерывной нутриентной терапией.

Интоксикация метанолом вызывает снижение активности и концентрации антиоксидантных ферментов, что приводит к усиленному перекисному окислению липидов. Следует отметить, что Da Teng с соавт. (2018) наблюдали значительное положительное влияние на структуру ганглиозных клеток сетчатки у отравленных метанолом крыс после воздействия антиоксидантов. Антиоксидантная терапия показывает значительный потенциал в качестве возможного будущего лечения токсической оптической нейропатии, вызванной метанолом [34, 35]. А витаминно-антиоксидантный комплекс Нутроф®Форте больше чем просто формула AREDS, так как ее усиливают дополнительные компоненты: витамин D₃, омега-3 ПНЖК и ресвератрол.

Омега-3 ПНЖК увеличивают сохранность фоторецепторов, уменьшают повреждение сетчатки, вызванное транзиторной ишемией [36], обеспечивают эффект антиапоптоза, снижают уровень тревоги и депрессии, а также защищают ганглиозные клетки сетчатки от гибели со снижением воспалительного ответа [37] и улучшают зрительные функции [38–40].

Ресвератрол улучшает гемодинамику глаза и оказывает нейропротекторное действие. Наши исследования (2018) показали, что витаминно-антиоксидантный комплекс с ресвератролом Нутроф® Форте нормализует тонус внутриглазных сосудов. Эти данные подтверждаются и другими авторами, которые изучали распространенность и характер долгосрочных визуальных последствий острых отравлений метанолом на основе данных чешской массовой метанольной вспышки в 2012 г. [9], и согласуются с исследованиями по применению комплекса лютеина и зеаксантина как эффективного агента для профилактики токсической оптической нейропатии [41].

Экспериментальные данные H.L. Liang с соавт. (2006) показали, что НИЛИ предохраняют нейроны от апоптотической гибели этих клеток [32]. Наши результаты подтверждают стабилизацию глаукомной оптической нейропатии на фоне нейропротекторного действия комбинированного метода ЛТ и витаминно-антиоксидантного комплекса формулы AREDS, усиленной витамином D₃, омега-3 ПНЖК и ресвератролом (1 мг), в течение 6 месяцев [18].

У наблюдаемого пациента был исходно высокий уровень тревоги/депрессии, который в процессе лечения отчетливо снижался до нормальных показателей, что связано в том числе с антидепрессивным действием докозагексаеновой кислоты [18], однако в период пропуска лечения и снижения функции зрительного анализатора отмечались повышения уровня этого показателя.

Лечение пациентов после токсического воздействия суррогатов алкоголя должно проводиться длительно [17], так как дегенеративный процесс в зрительном нерве в течение полугода может привести к необратимым изменениям, поэтому интенсивно-непрерывный курс (диодной лазерной терапии, фосфенэлектростимуляции с дополнительной защитой тканей глаза витаминно-антиоксидантным комплексом Нутроф® Форте) должен проводиться более 3 лет. Это подтверждают данные указанного клинического случая: за период 4-летнего наблюдения отмечалось улучшение ОЗ и функциональных показателей ЗА, а также улучшение социально-психологического состояния пациента, что существенно снижало уровень тревоги и депрессии и повышало уровень качества жизни.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное экспериментально-клиническое исследование показывает необходимость и эффективность предложенного комплекса лечебных мероприятий при токсическом (метаноловом) поражении ЗН, направленного на улучшение метаболических процессов и кровообращения в его структурах, что способствует их восстановлению, особенно миелиновой оболочки вокруг осевых цилиндров волокон ЗН, и, соответственно, ведет к ускорению проведения потенциала

действия и других его функций, направленных на возрождение анализа зрительной информации.

Курс нейропротекторного лечения включает курсы низкоинтенсивной лазерной терапии сетчатки/ДЗН каждые 6 месяцев с непрерывной поддержкой не менее 3 лет витаминно-антиоксидантным комплексом Нутроф® Форте формулы AREDS, усиленной витамином D₃, омега-3 ПНЖК и ресвератролом (1 мг).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pohanka M. (2015) Toxicology and the biological role of methanol and ethanol: current view. *Biomedical Papers*. doi: 10.5507/bp.2015.023
2. Doreen B., Eyu P., Okethwangu D. (2020) Fatal Methanol Poisoning Caused by Drinking Adulterated Locally Distilled Alcohol: Wakiso District, Uganda, June 2017. *J Environ Public Health*, 2020:5816162. doi:10.1155/2020/5816162
3. Mégarbane B., Borron S.W., Baud F.J. (2005) Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med*, vol. 31, no 2, pp. 189–95. doi: 10.1007/s00134-004-2521-0
4. Raido Paasma, Knut Erik Hovda, Dag Jacobsen (2009) Methanol poisoning and long term sequelae – a sixty ears follow-up after a large methanol outbreak. *BMC Clin Pharmacol*, no 9, pp. 5.
5. Eells J.T., Henry M.M., Summerfelt P., Wong-Riley M.T., Buchmann E.V., Kane M., Whelan N.T., Whelan H.T. (2003) Therapeutic photobiomodulation for methanol-induced retinal toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 100, no 6, pp. 3439–44.
6. Oron U., Yaakobi T., Oron A., Hayam G., Gepstein L., Rubin O., Wolf T., Ben Haim S. (2001) Attenuation of infarct size in rats and dogs after myocardial infarction by low-energy laser irradiation. *Lasers Surg Med*, vol. 28, no 3, pp. 204–11.
7. McKellar M.J., Hidajat R.R., Elder M.J. (1997) Acute ocular methanol toxicity: clinical and electrophysiological features. *Aust N Z J Ophthalmol*, vol. 25, no 3, pp. 225–30. doi: 10.1111/j.1442-9071.1997
8. Manuchehri A.A., Alijanpour E., Daghmehi M., Ghaemian N., Abedi S.H., Nikbaksh N., Ghazi Mir Saeed S.A., Amani N. (2015) A case of methanol poisoning leading to prolonged respirator dependency with consequent blindness and irreversible brain damage. *Caspian J Intern Med*, vol. 6, no 3, pp. 180–183.
9. Zakharov S., Pelclova D., Diblik P., Urban P., Kuthan P. (2015) Long-term visual damage after acute methanol poisonings: Longitudinal cross-sectional study in 50 patients. *Clin Toxicol (Phila)*, vol. 53, no 9, pp. 884–92.
10. Dumbrova N.E., Molchaniuk N.I. (2010) Influence of methanol on the ultrastructure of rat retinal nerve elements. *J. AMS of Ukraine*, vol. 16, no 3, pp. 507–514.
11. Dumbrova N.E., Molchaniuk N.I. (2015) Ultrastructural changes in rat retinal ganglion and Müllerian cells caused by methanol intoxication. *Ophthalmol J*, no 1, pp. 123–127.
12. Molchaniuk N.I. (2015) Light and electron microscopic study of choriocapillaries, pigment epithelium and photoreceptor cells of the retina of rats in dynamics after administration of various doses of methanol. *Bulletin of the Kiev National University for the Name of Taras Shevchenko. Problems of regulation of physiological functions*, vol. 1, no 18, pp. 74–78.
13. Molchaniuk N.I. (2018) The nature of ultrastructural changes in rat retinal ganglion cells depending on the methanol dose. *XIV Congress of Ophthalmologists with International Participation, May 23–25, 2018: materials*. Odessa, pp. 148–149.
14. Gusova M.K. (2008) *Clinic of toxic optic nerve lesions in alcohol intoxication* (PhD Thesis). Moscow, 26 p.
15. Seme M.T., Summerfelt P., Neitz J. (2001) Differential recovery of retinal function after mitochondrial inhibition by methanol intoxication. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 42, pp. 834–841.
16. Desai T., Sudhakar A., Vyas U. (2013) Methanol poisoning: predictors of visual outcomes. *JAMA Ophthalmol*, vol. 131, pp. 358–364.
17. Paasma R., Hovda K.E., Jacobsen D. (2009) Methanol poisoning and long-term sequelae – a six years follow-up after a large methanol outbreak. *BMC Clin Pharmacol*, vol. 9, p. 5.
18. Guzun O.V., Khramenko N.I., Slobodyanik S.B., Ponomarchuk V.S. (2018) The effectiveness of complex neuroprotection of retinal ganglion cells in glaucomatous optic neuropathy. *Ophthalmol J*, no 5, pp. 32–38.
19. Ramezani F., Neshasteh-Riz A., Ghadaksaz A., Fazeli S.M., Janzadeh A., Hamblin M.R. (2021) Mechanistic aspects of photobiomodulation therapy in the nervous system. *Lasers Med Sci*, Feb 24. doi: 10.1007/s10103-021-03277-2
20. Bathini M., Raghuashaker C.R., Mahato K.K. (2020) The Molecular Mechanisms of Action of Photobiomodulation Against Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *Cell Mol Neurobiol*, Dec 10. doi: 10.1007/s10571-020-01016-9
21. Eells J.T., Henry M.M., Lewandowski M.F., Seme M.T., Murray T.G. (2020) Development and characterization of a rodent model of methanol-induced retinal and optic nerve toxicity. *Neurotoxicology*, vol. 21, no 3, pp. 321–30.
22. Yu J.J., Lee D.H., Gallagher S.P., Kenney M.C., Boisvert C.J. (2018) Mitochondrial Impairment in Antibiotic Induced Toxic Optic Neuropathies. *Curr Eye Res*, vol. 43, no 10, pp. 1199–1204.
23. Nurieva O., Diblik P., Kuthan P. (2018) Progressive chronic retinal axonal loss following acute methanol-induced optic neuropathy: four-year prospective cohort study. *Am J Ophthalmol*, vol. 191, pp. 100–115.
24. Wang M.Y., Sadun A.A. (2013) Drug-related mitochondrial optic neuropathies. *J Neuroophthalmol*, vol. 33, pp. 172–178.

25. Martínez-López-Portillo M.A., Martínez-Gamero B.O., Mohamed-Noriega J., Cavazos-Adame M.H., Mohamed-Hamsho M.J. (2014) Behaviour of disc oedema during and after amiodarone optic neuropathy: case report. *J Clin Diagn Res*, Apr, 8(4):VD04-VD05. doi: 10.7860/JCDR/2014/8254.4262. PMID: 24959500; PMCID: PMC4064863
26. Zoumalan C.I., Agarwal M., Sadun A.A. (2005) Optical coherence tomography can measure axonal loss in patients with ethambutol-induced optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 243, pp. 410–416.
27. Nave K.A. (2010) Myelination and support of axonal integrity by glia. *Nature*, vol. 468, no 7321, pp. 244–252.
28. Hamblin M.R. (2017) Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. *Photochem Photobiol*, vol. 94, no 2, pp. 199–212.
29. Karu T. (1999) Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B*, vol. 49, no 1, pp. 1–17.
30. Grossman N., Schneid N., Reuveni H., Halevy S., Lubart R. (1998) 780 nm low power diode laser irradiation stimulates proliferation of keratinocyte cultures: involvement of reactive oxygen species. *Lasers Surg Med*, vol. 22, no 4, pp. 212–218.
31. Wong-Riley M.T.T., Bai X., Buchmann E., Whelan H.T. (2001) *Neuro Report*, 12:3033–3037.
32. Liang H.L., Whelan H.T., Eells J.T., Meng H., Buchmann E., Lerch-Gaggl A., Wong-Riley M. (2006) Photobiomodulation partially rescues visual cortical neurons from cyanide-induced apoptosis. *Neuroscience*, vol. 139, no 2, pp. 639–49.
33. Guzun O.V. (2003) *The effectiveness of low-intensity laser radiation in the treatment of patients with "dry" form of central atherosclerotic chorioretinal dystrophy* (PhD Thesis). Odessa, 26 p.
34. Da Teng, Chun-XiaPeng, Hai-YanQianet (2018) Structural impairment patterns in peripapillary retinal fiber layer and retinal ganglion cell layer in mitochondrial opti neuropathies. *Int J Ophthalmol*, vol. 11, no 10, pp. 1643–1648.
35. Setiohadji B., Irfani I., Rifada M., Virgana R., Kartasasmita A.S. (2018) The Superoxide Dismutase Mimetic TEMPOL and Its Effect on Retinal Ganglion Cells in Experimental Methanol-Intoxicated Rats. *Ophthalmol Ther*, vol. 7, no 1, pp. 167–172.
36. Miyauchi O., Mizota A., Adachi-Usami E., Nishikawa M. (2001) Protective effect of docosahexaenoic acid against retinal ischemic injury: an electroretinographic study. *Ophthalmic Res*, vol. 33, no 4, pp. 191–195. doi: 10.1159/000055669
37. Kalogerou M., Kolovos P., Prokopiou E., Papagregoriou G., Deltas C., Malas S., Georgiou T. (2018) Omega-3 fatty acids protect retinal neurons in the DBA/2J hereditary glaucoma mouse model. *Exp Eye Res*, vol. 167, pp. 128–139.
38. Dal Monte M., Cammalleri M., Locri F., Amato R. (2018) Fatty acids dietary supplements exert anti-inflammatory action and limit ganglion cell degeneration in the retina of the EAE mouse model of multiple sclerosis. *Nutrients*, no 10, p. 325.
39. Querques G., Forte R., Souied E.H. (2011) Retina and omega-3. *J Nutr Metab*, 2011:748361. doi: 10.1155/2011/748361.
40. Lafuente M., Rodríguez González-Herrero M.E., Romeo Villadóniga S., Domingo J.C. (2021) Antioxidant Activity and Neuroprotective Role of Docosahexaenoic Acid (DHA) Supplementation in Eye Diseases That Can Lead to Blindness: A Narrative Review. *Antioxidants (Basel)*, Mar 5;10(3):386. doi: 10.3390/antiox10030386. PMID: 33807538; PMCID: PMC8000043
41. Karakurt Y., Karakurt Y., Süleyman H., Keskin Cimen F., Tasli G., Ucak T., Icel E., Kurt N. (2019) The effects of lutein on optic nerve injury induced by ethambutol and isoniazid: an experimental study. *Cutan Ocul Toxicol*, vol. 38, no 2, pp. 136–140.

Подана/Submitted: 15.06.2021

Принята/Accepted: 30.11.2021

Контакты/Contacts: olga.v.guzun@gmail.com